

## Factores predictivos de respuesta hematológica en adultos con síndrome mielodisplásico (SMD) tratados con ciclosporina A (CSA)

Elia Zamora-Pérez y Xavier López-Karpovitch\*

Departamento de Hematología y Oncología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, D.F.

### Resumen

**Antecedentes:** Los SMD son enfermedades clonales de las células hematopoyéticas. La escala de riesgo más utilizada es el International Prognostic Scoring System (IPSS). La CSA se ha empleado para tratar las citopenias en los SMD. **Objetivo:** Evaluar la respuesta hematológica e identificar factores predictivos de respuesta en adultos con SMD tratados con CSA. **Material y métodos:** Se incluyeron pacientes con SMD diagnosticados de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se usaron las escalas de riesgo IPSS, IPSS revisado (IPSS-R), WHO Prognostic Scoring System (WPSS) y WPSS revisado (WPSS-R). La dosis inicial de CSA fue de 5 mg/kg/día. **Resultados:** Cumplieron con los criterios de inclusión 32 pacientes. La mediana de edad fue de 56.5 años y la de seguimiento, de 3.1 años. Se obtuvo una tasa de respuesta hematológica del 56.2% y una independencia de trasfusión de concentrados eritrocitarios (CE) del 42.9%. La edad, la cifra de hemoglobina (Hb) y la escala WPSS en el momento del diagnóstico fueron factores independientes predictivos de respuesta para CSA. La supervivencia entre los pacientes con respuesta a CSA fue mayor que la de aquellos sin respuesta ( $p = 0.06$ ). **Conclusiones:** La CSA indujo respuesta hematológica > 50% de pacientes con SMD, < 57 años de edad, Hb < 8 g/dl y WPSS bajo en el momento del diagnóstico.

**PALABRAS CLAVE:** Síndromes mielodisplásicos. Ciclosporina A. Clasificaciones de riesgo. Respuesta hematológica. Supervivencia.

### Abstract

**Background:** Myelodysplastic syndromes (MDS) are clonal diseases of hematopoietic cells. The International Prognostic Scoring System (IPSS) is the risk scale most employed in MDS. Cyclosporin A (CsA) has been used in the treatment of cytopenias in MDS. **Objective:** To evaluate hematologic response and identify response predictive factors in adults with MDS treated with CsA. **Material and methods:** Patients with MDS diagnosed according World Health Organization (WHO) classification were recruited from January 1997 to June 2012. All patients were classified with IPSS, IPSS revised (IPSS-R), WHO Prognostic Scoring System (WPSS), and WPSS revised (WPSS-R) risk scales. Cyclosporin A was administered orally at a dose of 5 mg/kg/day. Hematologic response was evaluated following the International Working Group for MDS (2006 version) criteria. **Results:** Inclusion criteria were met by 32 patients. Median age was 56.5 years, with a median follow-up of 3.1 years. Hematologic response was 56.2% and erythrocyte independence transfusion was found in 42.9% of patients. Age, hemoglobin level, and WPSS at diagnosis were independent predictive factors for CsA response. Survival was longer in

#### Correspondencia:

\*Xavier López-Karpovitch  
Departamento de Hematología y Oncología  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición  
Salvador Zubirán  
Vasco de Quiroga, 15  
Col. Sección XVI, Del. Tlalpan, C.P. 14000, México, D.F.  
E-mail: xlopezk@gmail.com

Fecha de recepción en versión modificada: 24-06-2014

Fecha de aceptación: 27-06-2014

responder than in nonresponder CsA patients ( $p = 0.06$ ). **Conclusions:** Cyclosporin A induced hematologic response in > 50% of patients with MDS aged < 57 years, with Hb < 8 g/dl and low WPSS at diagnosis. (Gac Med Mex. 2015;151:345-53)

**Corresponding author:** Xavier López-Karpovitch, xlopezk@gmail.com

**KEY WORDS:** Myelodysplastic syndrome. Cyclosporin A. Risk classification. Hematologic response. Survival.

## Introducción

Los SMD son padecimientos clonales que emergen de las células troncohematopoyéticas y se caracterizan por una hematopoyesis ineficaz, grados variables de citopenias y un riesgo aumentado de transformación a leucemia mieloide aguda (LMA)<sup>1</sup>. La incidencia de los SMD aumenta con el envejecimiento<sup>2</sup>.

Existen varias escalas de riesgo, pero hasta el momento la más aceptada y considerada el estándar en los pacientes con SMD primario es el IPSS<sup>3</sup>. Su más reciente actualización, IPSS-R, estratifica con mayor amplitud el grado de las citopenias y la proporción de blastos, e incorpora nuevas alteraciones citogenéticas<sup>4</sup>. Otra escala de pronóstico es WPSS, cuya importancia radica en ser la única que considera la dependencia de la transfusión, además de incluir la clasificación de la OMS para el SMD y el cariotipo según el IPSS<sup>5</sup>. En la versión actualizada, WPSS-R, se ha sustituido el requerimiento transfusional por las cifras de Hb<sup>6</sup>.

Se han reconocido varios mecanismos involucrados en la fisiopatología de los SMD<sup>7,8</sup>. El desequilibrio inmunológico promueve la apoptosis de los progenitores hematopoyéticos<sup>9,10</sup>. Al parecer, la expansión de las células T citotóxicas es el principal inhibidor de la hematopoyesis<sup>11</sup>. La normalización de las células T después del tratamiento inmunosupresor (TIS) sugiere que hay una relación causal entre las alteraciones inmunológicas y el desarrollo de citopenias<sup>12</sup>.

El principal reto clínico de los pacientes con SMD son las morbilidades causadas por las citopenias<sup>13</sup>. La anemia es la citopenia con mayor tasa de morbimortalidad<sup>6</sup> y ha mostrado ser también un factor pronóstico adverso adicional para la supervivencia en la escala IPSS<sup>14</sup>. De acuerdo con las guías para el manejo de los SMD de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), los pacientes con SMD de riesgo bajo son los que más se benefician del TIS<sup>15</sup>.

El único TIS aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) en EE.UU. para el tratamiento de los SMD es la  $\gamma$ -globulina antitimocito (GAT)<sup>1</sup>. Aún no se ha establecido qué TIS (GAT o CSA) ofrece la mejor tasa de respuesta hematológica, y los factores

predictivos de respuesta publicados no han sido reproducibles<sup>12</sup>. En México, la disponibilidad de CSA es constante y su precio significativamente menor que el de GAT.

La CSA inhibe los linfocitos T citotóxicos y su uso clínico en el SMD empezó en 1991<sup>16-18</sup>. Las tasas de respuesta hematológica oscilan entre el 51 y el 82%<sup>19-22</sup>, con una mediana de tiempo de respuesta de 7-10 semanas<sup>19,23</sup>, logrando independencia transfusional de CE en el 47-100% de los casos<sup>19,21</sup>. Al parecer, la respuesta a CSA confiere un impacto favorable para la supervivencia en el SMD<sup>24</sup>.

Existe variabilidad en los factores predictivos de respuesta; los más consistentes son: citogenética normal, expresión del haplotipo (DRB1\*1501)<sup>20</sup>, menor edad, trisomía del cromosoma 8, IPSS bajo e intermedio-1<sup>25</sup>, presencia de células de hemoglobinuria paroxística nocturna y duración de la enfermedad < 4 meses<sup>26</sup>. La hipocelularidad de la médula ósea (MO) se ha considerado como otro factor predictivo de respuesta<sup>16,19,27</sup>, pero no se ha reproducido en otros estudios<sup>10,20,22-24</sup>.

En los SMD la efectividad terapéutica se mide por la capacidad de reducir los requerimientos transfusionales y retardar la transformación a LMA. Debido a la limitación fisiológica en la eliminación del hierro, los pacientes con anemia y requerimiento crónico de CE desarrollan una sobrecarga de hierro<sup>28</sup>, que tiene un impacto deletéreo en la supervivencia<sup>29</sup>.

El objetivo de este estudio es evaluar la respuesta hematológica y la supervivencia en pacientes con SMD tratados con CSA, e identificar los factores predictivos asociados a la respuesta hematológica.

## Material y métodos

Estudio retrospectivo, no aleatorizado y descriptivo en el que se reclutaron pacientes entre enero de 1997 y junio de 2012. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de nuestro instituto. Se incluyeron pacientes  $\geq 17$  años de edad, con estado funcional *Eastern Cooperative Oncologic Group* (ECOG)  $\leq 2$ , que contaran con citogenética en el momento del diagnóstico y cumplieran con los criterios para SMD primario

establecidos por la OMS<sup>30</sup>. Se excluyó a los pacientes que tuvieran disfunción renal y hepática, alguna neoplasia maligna activa o hipertensión arterial descontrolada, así como a las embarazadas. Los pacientes que desarrollaron falla renal o hepática irreversibles durante el tratamiento o decidieron salir del estudio fueron eliminados.

Los pacientes clasificados de acuerdo con los criterios del grupo Franco-Americano-Británico (FAB) fueron reclasificados según los criterios para SMD de la OMS<sup>30</sup>. Todos los pacientes fueron evaluados mediante las escalas de riesgo IPSS<sup>3</sup>, IPSS-R<sup>4</sup>, WPSS<sup>5</sup> y WPSS-R<sup>6</sup> en el momento del diagnóstico. También se cuantificó la ferritina en suero en el momento del diagnóstico.

Todos los pacientes recibieron una dosis inicial de 5 mg/kg/día de CSA, divididos en dos tomas 1 h antes de los alimentos. En cada consulta se solicitó una citometría hemática completa con reticulocitos, creatinina y CSA en suero. La dosis de CSA se ajustó con el objetivo de mantener su concentración en suero en 150-300 ng/ml. En ausencia de eventos adversos, la duración mínima del tratamiento fue de seis meses.

Para evaluar la respuesta a CSA se usaron los criterios de mejoría hematológica de la *International Working Group in myelodysplasia* (IWG-MDS)<sup>31</sup>. La dependencia de transfusión se definió como la necesidad de al menos una unidad de CE cada cuatro semanas en un lapso de cuatro meses<sup>5</sup>. Los pacientes recibieron CE con Hb  $\leq 8$  g/dl o en presencia de síndrome anémico<sup>32</sup>. Con base en los valores de ferritina en suero, se consideró sobrecarga de hierro una concentración  $\geq 200$  ng/ml en mujeres y  $\geq 300$  ng/ml en hombres, en ausencia de algún estado inflamatorio y con un índice de saturación de transferrina  $\geq 45\%$  para las mujeres y  $\geq 55\%$  para los hombres<sup>33</sup>.

Los pacientes  $< 40$  años, con requerimiento transfusional  $\geq 1$  unidad de CE semanal y con falla a la terapia con CSA eran considerados para el alotrasplante de células hematopoyéticas (Alo-TCH)<sup>30,34</sup>.

Las variables cuantitativas se contrastaron con la prueba de U de Mann Whitney o exacta de Fisher y las cualitativas, con  $\chi^2$ . Se utilizó regresión logística binaria para el análisis multivariado. La supervivencia se calculó desde el día del diagnóstico hasta el último día del seguimiento o por muerte de cualquier causa mediante la prueba de Kaplan-Meier. El corte de edad como factor predictivo de respuesta a CSA se obtuvo mediante el análisis de la curva *receiver operating characteristic* (ROC). Se usó el *software* SPSS 15.0.

**Tabla 1. Dependencia de transfusión y características clínicas y de laboratorio en el momento del diagnóstico**

Edad, años mediana (oscilación)	56.5 (17-81)
Género, n (fem./masc.)	17/15
Neutrófilos $\times 10^3/\mu\text{l}$ mediana (oscilación)	1.19 (0.2-2.9)
Hb, g/dl mediana (oscilación)	8.8 (4.7-17.8)
Plaquetas $\times 10^3/\mu\text{l}$ mediana (oscilación)	53 (7-308)
Celularidad de la MO	
Hipocelular	11/32 (34.4%)
Normocelular	1/32 (3%)
Hiperocelular	15/32 (46.8%)
No valorable	5/32 (15.7%)
Dependencia de transfusión	25/32 (75.8%)
Eritroide	14/25 (56%)
Plaquetas	8/25 (32%)
Eritroide y plaquetas	3/25 (12%)

## Resultados

Treinta y dos pacientes cumplieron con los criterios de inclusión. La mediana de edad fue de 56.5 años; el 37.5% eran  $> 60$  años y la relación hombre:mujer fue de 0.8:1. Respecto a las citopenias graves, 12 pacientes (37.5%) tuvieron Hb  $\leq 8$  g/dl; 2 (6.3%), neutrófilos totales (NT)  $\leq 0.5 \times 10^3/\mu\text{l}$ , y 6 (18.8%), cifras de plaquetas  $< 20 \times 10^3/\mu\text{l}$ . El 34.4% de los pacientes tuvieron un SMD hipocelular y el 75.8% de ellos eran dependientes de transfusión, principalmente de CE (Tabla 1). Diecinueve enfermos (69.4%) presentaron una citogenética normal; sólo un paciente presentó una delección aislada del cromosoma 5q. El 91.6% (n = 29) de la población tuvo SMD de tipo citopenia refractaria con displasia de multilineaje (CRDM) (Tabla 2).

El 56.2% (n = 18) de los pacientes mostraron respuesta a CSA. Sólo la estratificación de las cifras de Hb por IPSS-R y el WPSS bajo alcanzaron una diferencia estadísticamente significativa (p < 0.05) entre los pacientes que respondieron y los que no respondieron a CSA (Tabla 2). El resto de las variables analizadas, como la edad, la cuenta de NT y plaquetas, el cariotipo, el porcentaje de blastos y celularidad en la MO, y la clasificación según la OMS, el IPSS, el IPSS-R y el WPSS-R, no alcanzaron diferencias estadísticamente significativas. En el análisis multivariado las variables independientes predictivas de respuesta que

Tabla 2. Variables asociadas con la respuesta al tratamiento con CSA

Variables	Total (n = 32)	Respondedores (n = 18)	No respondedores (n = 14)	p
Edad				
– ≤ 60 años	20 (62.5%)	9/18 (50%)	11/14 (78.5%)	0.09
– > 60 años	12 (37.5%)	9/18 (50%)	3/14 (21.5%)	
Neutrófilos × 10 <sup>3</sup> /μl				
– IPSS-R				
• ≥ 800	27 (84.3%)	16/18 (88.8%)	11/14 (78.5%)	0.37
• < 800	5 (15.7%)	2/18 (11.2%)	3/14 (21.5%)	
– IPSS				
• ≥ 1,800	7 (21.9%)	5/18 (27.7%)	2/14 (14.2%)	0.31
• < 1800	25 (78.1%)	13/18 (72.2%)	12/14 (85.7%)	
Hb, g/dl				
– IPSS-R				
• ≥ 10	10 (31.2%)	5/18 (27.7%)	5/14 (43%)	0.04
• 8 - < 10	10 (31.2%)	3/18 (16.6%)	7/14 (43%)	
• < 8	12 (37.5%)	10/18 (55.7%)	2/14 (14%)	
– IPSS				
• ≥ 10	10 (31.2%)	5/18 (27.7%)	5/14 (43%)	0.45
• < 10	22 (68.7%)	13/18 (72.2%)	9/14 (64.2%)	
– WPSS-R				
• ≥ 8 (M) o ≥ 9 (H)	17 (53.1%)	7/18 (38.9%)	10/14 (71.4%)	0.11
• < 9 (H)	7 (21.9%)	5/18 (27.7%)	2/14 (14.3%)	
• < 8 (M)	8 (25%)	6/18 (33.3%)	2/14 (14.3%)	
Plaquetas × 10 <sup>3</sup> /μl				
– IPSS-R				
• ≥ 100	8 (25%)	6/18 (33.3%)	2/14 (14.3%)	0.20
• 50 - < 100	9 (28%)	6/18 (33.3%)	3/14 (21.5%)	
• < 50	15 (46%)	6/18 (33.3%)	9/14 (64.2%)	
– IPSS				
• ≥ 100	8 (25%)	6/18 (33.3%)	2/14 (14.3%)	0.20
• < 100	24 (75%)	12/18 (66.6%)	12/14 (85.7%)	
Cariotipo				
– IPSS-R				0.07
– Bajo	20 (62.5%)	13/18 (72%)	7/14 (50%)	
– Intermedio	8 (25%)	4/18 (22%)	4/14 (28.5%)	
– Adverso*	1 (3%)	1/18 (5.5%)	–	
– Muy adverso*	3 (9.3%)	–	3/14 (21.5%)	
IPSS				
– Bajo	20 (62.5%)	13/18 (72.2%)	7/14 (50%)	0.43
– Intermedio	7 (21.9%)	3/18 (16.6%)	4/14 (28.6%)	
– Adverso*	5 (15.6%)	2/18 (11.1%)	3/14 (21.4%)	
Blastos de la MO (%)				
– IPSS-R				
• ≤ 2	31 (96.9%)	18/18 (100%)	13/14 (92.8%)	0.43
• > 2 a < 5	–	–	–	
• ≥ 5	1 (3.1%)	–	1/14 (7.1%)	
– IPSS				
• < 5	31 (96.9%)	18/18 (100%)	13/14 (92.8%)	0.43
• 5-10	1 (3.1%)	–	1/14 (7.1%)	
• 11-20	–	–	–	
Celularidad de la MO				
– Hipocelular	11 (34%)	6/18 (33%)	5/14 (35.7%)	0.59
– No hipocelular	21 (66%)	12/18 (67%)	9/14 (64.3%)	
OMS				
– 5q–	1 (3.1%)	1/18 (5.5%)	–	0.07
– AREB-1	2 (6.3%)	–	2/14 (14.3%)	
– CRDM	29 (91.6%)	17/18 (94.4%)	12/14 (85.7%)	
IPSS				
– Bajo	5 (16%)	4/18 (22%)	1/14 (7%)	0.10
– Intermedio-1	23 (72%)	13/18 (72%)	10/14 (71.4%)	
Intermedio-2	14 ( )	1/18 (6%)	3/14 (21.5%)	
– Alto	–	–	–	

(Continúa)

Tabla 2. Variables asociadas con la respuesta al tratamiento con CSA (continuación)

Variables	Total (n = 32)	Respondedores (n = 18)	No respondedores (n = 14)	p
IPSS-R				
– Muy bajo	2 (6.3%)	2/18 (11.11%)	–	0.06
– Bajo	15 (46.8%)	9/18 (50%)	6/14 (42.8%)	
– Intermedio	11 (34.3%)	6/18 (33.4%)	5/14 (35.7%)	
– Alto	1 (3.3%)	1/18 (5.5%)	–	
– Muy alto	3 (9.3%)	–	3/14 (21.4%)	
WPSS				
– Muy bajo	1 (3.12%)	1/18 (5.5%)	–	0.01
– Bajo	9 (28.12%)	9/18 (50%)	–	
– Intermedio	12 (37.5%)	5/18 (28%)	7/14 (50%)	
– Alto	7 (21.87%)	1/18 (5.5%)	6/14 (42.8%)	
– Muy alto	3 (9.3%)	2/18 (11%)	1/14 (7.1%)	
WPSS-R				
– Muy bajo	–	–	–	0.69
– Bajo	11 (34.4%)	6/18 (33.3%)	5/14 (35.7%)	
– Intermedio	12 (37.5%)	8/18 (44.4%)	4/14 (28.6%)	
– Alto	9 (28.1%)	4/18 (22.2%)	5/14 (35.7%)	
– Muy alto	–	–	–	

M: mujeres; H: hombres; 5q-: síndrome deleción aislada del cromosoma 5.

\*En inglés se conoce como *poor*.

Tabla 3. Análisis multivariado de las variables asociadas a la respuesta a CSA en pacientes con SMD

Variable	C. $\beta$	P (Wald)	OR	IC 95%
Edad ( $\leq 57$ años)	3.38	0.015	29.5	1.9-457
Hb ( $\leq 8$ g/dl)	1.93	0.022	6.9	1.3-36
WPSS intermedio y alto	-1.75	0.017	0.173	0.04-0.7

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza.

alcanzaron significancia estadística fueron: edad  $\leq 57$  años, Hb  $\leq 8$  g/dl y puntuación baja en la escala WPSS (Tabla 3).

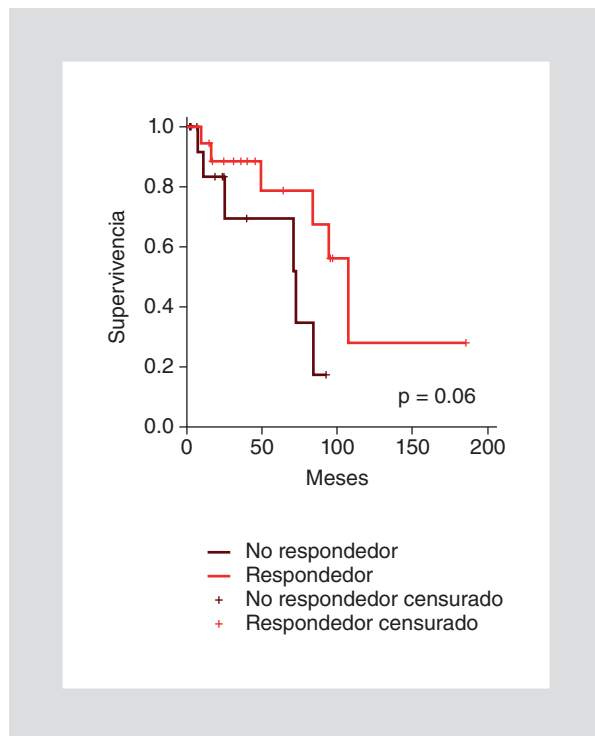
El 90.6% (n = 29) de los pacientes recibieron CSA como monoterapia. Un paciente recibió CSA con eritropoyetina (EPO) y filgrastim durante cuatro semanas, pero presentó una intolerancia gastrointestinal que no mejoró. El segundo paciente recibió CSA con prednisona y presentó una elevación de la creatinina a 2 mg/dl a las cuatro semanas de iniciada la terapia. Ninguno de estos dos pacientes tuvo respuesta a CSA. El tercer paciente recibió CSA con mesterolona y logró una respuesta plaquetaria rápida, pero presentó una hipertransaminasemia después de cuatro meses. Los tres pacientes con tratamiento combinado tuvieron que suspender su esquema por eventos adversos.

De los 18 pacientes que respondieron al tratamiento con CSA, las respuestas en 8 (44.4%) eritroide, 5 (27.8%) eritroide y plaquetaria, 3 (16.7%) plaquetaria y en neutrófilos, 1 (5.5%) plaquetaria y 1 (5.5%) en neutrófilos. La independencia transfusional se obtuvo

en 6 de 14 pacientes dependientes de CE (42.9%) y en 1 de 8 pacientes dependientes de plaquetas (12.5%). El resto de pacientes experimentaron una reducción en la frecuencia de sus requerimientos transfusionales. La mediana del tiempo de respuesta fue de siete semanas, siendo más evidente en la línea eritroide. La duración mínima del tratamiento fue de seis meses y la máxima, de cuatro años.

Cuatro pacientes (12.5%) que no respondieron a CSA fueron sometidos a Alo-TCH debido a altos requerimientos transfusionales por trombocitopenia grave con hemorragia. La mediana de tiempo de exposición a CSA antes del Alo-TCH fue de 8.5 meses, con una oscilación de 4 a 14 meses. La mediana de edad de estos pacientes fue de 27.5 años. Todos ellos tuvieron SMD de riesgo bajo, de tipo CRDM y MO hipocelular. Sólo un paciente desarrolló la enfermedad del injerto contra el huésped hepático de grado II, sin mayores complicaciones. Actualmente, todos los pacientes permanecen vivos y en remisión completa.





**Figura 1.** Supervivencia de acuerdo con la respuesta hematológica mediada por CSA.

En el momento del diagnóstico se cuantificó la ferritina de 26 pacientes y se encontró una sobrecarga de hierro en el 61.5% de los casos (siete hombres y nueve mujeres). El valor de ferritina en el diagnóstico no tuvo impacto estadísticamente significativo en la tasa de respuesta al TIS.

Un paciente presentó una alteración en las pruebas de la función hepática y otro tuvo una elevación de la creatinina en suero > 2 mg/dl, que no mejoraron con la suspensión de la CSA, por lo que se suspendió el fármaco de manera definitiva. Cuatro pacientes tuvieron alteraciones gastrointestinales con CSA, que mejoraron con la suspensión temporal del fármaco, y un paciente rehusó el reinicio del fármaco. Seis pacientes suspendieron CSA, tres por cuestiones económicas y tres por eventos adversos (9.4%), previamente descritos.

La mediana de seguimiento en los 32 pacientes fue de 38 meses, con una oscilación de 2 a 185 meses. Nueve pacientes (28%) se perdieron en el seguimiento. La supervivencia fue del 62.5%, con una mediana de 83 meses y una oscilación de 2 a 135 meses. Ninguna de las variables analizadas (edad, Hb, cuenta de NT y plaquetas, cariotipo, porcentaje de blastos y celularidad en la MO, y clasificación según la OMS, el IPSS, el IPSS-R y el WPSS-R) impactó

estadísticamente en la supervivencia. La supervivencia en los enfermos con algún tipo de respuesta a CSA fue mayor que la de aquellos sin respuesta a CSA, con medianas de 107 (oscilación: 88-126) y 73 meses (22-124), respectivamente, pero esta diferencia no alcanzó significancia estadística (Fig. 1).

La tasa de mortalidad fue del 9.5% ( $n = 3$ ); las causas de muerte incluyeron hemorragia cerebral ( $n = 2$ ) y choque séptico ( $n = 1$ ). Un paciente con anemia refractaria con exceso de blastos 1 (AREB-1) progresó a LMA (3%) y falleció a causa de una hemorragia cerebral debido a refractariedad a la transfusión de plaquetas. Otro paciente con CRDM progresó a AREB-1, pero se perdió durante el seguimiento.

## Discusión

La mejoría de las citopenias constituye el principal reto en el tratamiento de los pacientes con SMD. Uno de los mecanismos involucrados en la patogenia son las alteraciones inmunológicas<sup>9-11,16,22,25</sup>. Se ha visto que el subgrupo de pacientes con SMD que más se beneficia del TIS es el de aquellos con menor edad y riesgo bajo<sup>15,35</sup>.

El principal factor de riesgo para desarrollar SMD es la edad. La edad < 60 años es un factor predictivo favorable de supervivencia<sup>3-5,30</sup>. El 62.5% de nuestra población era menor de 60 años y el corte de edad con un impacto favorable en la tasa de respuesta a CSA fue de 57 años. Esto concuerda con lo publicado en otras series, en donde la tasa de respuesta a TIS es mayor en pacientes < 60 años<sup>25,36,37</sup>. En nuestra población, más joven que la reportada en otras series<sup>1,3,4,6,35-38</sup>, la edad > 57 años o > 60 años no impactó en la supervivencia. Quizá ser más joven se asocia con mayor cantidad de células progenitoras hematopoyéticas y, por lo tanto, con mejor recuperación asociada al TIS<sup>36</sup>.

En nuestra serie, hubo más hombres que mujeres, a diferencia de lo encontrado en la mayoría de estudios de SMD<sup>1,3,4,6,13,19,20,38</sup>. La frecuencia de citopenias fue parecida a lo reportado en la literatura<sup>3,4,30</sup>: las más frecuentes fueron la anemia y la trombocitopenia, y menos frecuente, la neutropenia grave. En el presente estudio se encontró una frecuencia tres veces mayor de SMD hipoplásico, lo que sugiere una mayor prevalencia de SMD en personas jóvenes<sup>39</sup>. También hubo una mayor frecuencia de SMD de tipo CRDM, como han reportado otros autores<sup>5,30</sup>.

Las variables independientes predictivas de respuesta a CSA en el análisis multivariado fueron: menor

edad, estratificación de los valores de Hb por IPSS-R y WPSS bajo. La citopenia con mayor morbilidad continuó siendo la anemia, lo que explica que la principal dependencia transfusional fuera de CE, de forma similar a lo informado en estudios previos<sup>4,6,14</sup>. Un estudio reportó que por cada descenso de 1 g/dl de Hb existía una probabilidad 1.9 veces mayor de responder a CSA<sup>40</sup>. A pesar de que el IPSS ha demostrado ser una escala altamente reproducible, su limitante más importante es que no distingue la magnitud de las citopenias, que en el transcurso del tiempo ha demostrado ser un marcador de evolución clínica. Por lo tanto, el IPSS no permite predecir el pronóstico de los pacientes con citopenias leves. Esto explica que el valor de Hb, mejor estratificado por el IPSS-R, sea la variable asociada a respuesta a CSA, y no el valor de Hb por IPSS.

La escala pronóstica WPSS ha demostrado ser útil principalmente en aquellos enfermos con SMD de riesgo bajo y es la única que considera la dependencia transfusional como indicador independiente de mal pronóstico<sup>5</sup>. Varios autores consideraron que el antecedente del uso de transfusiones podría ser una decisión subjetiva y, por lo tanto, sustituyeron dicha variable por un valor numérico de Hb de acuerdo con el sexo. Este cambio se incluyó en la versión WPSS-R<sup>6</sup>. Encontraron que una cifra de Hb < 9 g/dl en hombres y < 8 g/dl en mujeres era capaz de identificar los mismos grupos de riesgo que el WPSS, pero con un mayor impacto estadístico en la supervivencia, por ser factores de riesgo para mortalidad cardiovascular. A pesar de que en Hb por sexo fue equivalente a los requerimientos transfusionales, esto no se reprodujo, por lo que en nuestra serie concluimos que el valor de Hb por sexo no confirió un valor predictivo de respuesta, sino el número de CE transfundidos.

Los estudios enfocados a analizar los factores predictivos de respuesta han mostrado variabilidad en los resultados, por la heterogeneidad y el número de pacientes incluidos<sup>41</sup>. Existe el concepto de que la hipocelularidad de la MO es el factor predictivo más importante de respuesta al TIS<sup>25,36,40</sup>. En nuestro estudio, esta variable tampoco se asoció con mejor respuesta al TIS. En años recientes los marcadores genéticos han aportado información pronóstica valiosa en los SMD, incluso para la respuesta al TIS. La presencia del haplotipo (HLA-DR15) ha demostrado ser altamente predictiva de respuesta al tratamiento con GAT o GAT combinada con CSA<sup>42</sup>. Otro análisis más reciente encontró que la expresión de HLA-DR15, una edad menor y una duración corta

de requerimientos transfusionales pretratamiento eran factores independientes predictivos de respuesta al TIS. La combinación de estas tres variables fue suficiente para definir la probabilidad de respuesta al TIS<sup>36</sup>. Este valor predictivo tan preciso lleva a preguntarse si las diferencias genéticas son las que marcan la respuesta inmune, más que el fármaco inmunosupresor, pero no explicaría la necesidad temprana de iniciar la inmunosupresión para lograr una respuesta exitosa durante el curso de la anemia. Cabe mencionar que en ningún paciente de nuestro estudio se realizó HLA-DR15. Otra alteración genética asociada a respuesta al TIS ha sido la trisomía del cromosoma 8<sup>25</sup>, pero dicha alteración no se encontró en nuestra población.

En el presente estudio analizamos variables no consideradas en estudios previos para valorar la respuesta a CSA, como la clasificación de SMD según la OMS y las escalas IPSS-R y WPSS-R. Encontramos que, a pesar de las modificaciones hechas, ya fuera la magnitud de las citopenias o la identificación de nuevas alteraciones citogenéticas, no hubo cambios en la tasa de respuesta a CSA.

Según el IPSS, el 88% de nuestra población tuvo SMD de riesgo bajo. Al reclasificar a los pacientes del IPSS por IPSS-R, el 35% (n = 11) de los pacientes de riesgo bajo ascendieron a riesgo intermedio, el 75% (n = 4) de los de riesgo alto pasaron a riesgo muy alto (n = 3) y ninguno de riesgo muy alto descendió a riesgo intermedio. Esta mejor estratificación de los grupos por IPSS-R no se repite al reclasificar por WPSS-R, pues se eliminan los grupos muy altos y muy bajos, y la mayoría de pacientes se concentran sólo en tres grupos, a diferencia de lo observado en el estudio original<sup>6</sup>.

El tiempo y la tasa de respuesta, la independencia transfusional y el predominio de respuesta en la línea eritroide con CSA fueron similares a lo reportado por otros autores<sup>16,20,21,27,40</sup>. Nuestra tasa de respuesta en la línea plaquetaria y neutrófila fue inferior a la reportada<sup>19</sup>. Administrar esquemas combinados con citocinas y otros inmunosupresores parece no mejorar la tasa de respuesta si se compara con CSA sola, como se encontró en nuestro estudio<sup>40</sup>. En nuestro trabajo los pocos pacientes con terapia combinada tuvieron que suspender dicho tratamiento por eventos adversos, y tampoco lograron respuesta. El tratamiento con CSA fue bien tolerado, ya que ningún paciente experimentó eventos adversos graves.

La dependencia de transfusión puede ser considerada como un indicador independiente de gravedad

de la enfermedad<sup>5</sup>. En nuestro trabajo, la sobrecarga de hierro en el momento del diagnóstico no afectó a la tasa de respuesta al TIS ni a la supervivencia. El inicio temprano de la CSA, con la subsecuente reducción de requerimientos transfusionales, podría explicar esta evolución favorable.

En nuestro estudio no se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia entre los grupos de respuesta. Parece que el TIS no es la mejor opción terapéutica en los pacientes con SMD ya que en otros estudios tampoco se ha visto un impacto en la supervivencia global. Sin embargo, en algunos pacientes con SMD el uso de CSA puede ser útil como tratamiento puente para realizar ALOTCH. El estudio de Passweg, et al.<sup>38</sup> comparó la combinación GAT/CSA con la mejor terapia de apoyo y hubo una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de respuesta (31 vs. 9%), pero no impactó en la supervivencia global (49 vs. 63%). Broliden, et al.<sup>35</sup> evaluaron la combinación GAT/CSA en el manejo de pacientes con SMD de riesgo bajo sin encontrar una diferencia en la supervivencia entre los respondedores (mediana de supervivencia no alcanzada) y los no respondedores (mediana de supervivencia de 30 meses).

Existe sólo un estudio que ha demostrado beneficio en la supervivencia en pacientes respondedores a CSA<sup>24</sup>. El número de pacientes incluidos, los criterios de inclusión y de exclusión y la tasa de respuesta a CSA fueron similares a los de nuestro trabajo. Llama la atención que su mediana de edad fue incluso menor que la nuestra (46 vs. 56.5 años) y que el 87% de los enfermos tenían Hb < 8 g/dl. En dicho estudio sólo un paciente de 20 respondedores falleció y siete de 12 no respondedores fallecieron, sin pérdidas durante el seguimiento. En nuestra población hubo tres muertes confinadas al grupo de pacientes no respondedores, con una pérdida de nueve pacientes en el seguimiento, de tal manera que nosotros tuvimos una menor tasa de mortalidad (20 vs. 58%), con un mayor tiempo de seguimiento (38 vs. 14 meses), por lo que probablemente nuestros resultados reflejen de manera más acertada el impacto que la respuesta al TIS tiene en la supervivencia a largo plazo.

En conclusión, nuestra población con SMD está conformada principalmente por pacientes jóvenes de riesgo bajo, lo que plantea la probabilidad de que quizá otros factores de riesgo diferentes a la edad estén jugando un papel importante en la fisiopatología de este grupo de enfermedades. Tener menor edad (< 57 años), Hb < 8 g/dl y WPSS bajo son los factores que

en nuestra serie predicen mayor probabilidad de respuesta al TIS. El desarrollo de una escala pronóstica con estos tres parámetros, obtenidos desde la evaluación inicial de los pacientes con SMD, podría ayudar a identificar de manera temprana a aquellos pacientes potencialmente respondedores a CSA.

## Bibliografía

1. Nimmer SD. Myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2008;111(10):4841-51.
2. Gattermann CA, Schneider W. Age related incidence and other epidemiological aspects of myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 1992;82(2):358-67.
3. Greenberg PL, Cox C, LeBau MM, et al. International scoring system for evaluation prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1997;89(6):2079-88.
4. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) for Myelodysplastic Syndromes. *Blood*. 2012;120(12):2454-65.
5. Malcovati L, Germing U, Kuendden A, et al. Time-dependent Prognosis Scoring System for predicting survival and Leukemic evolution in Myelodysplastic Syndromes. *J Clin Oncol*. 2007;25(23):3503-10.
6. Malcovati L, Della Porta MG, Strupp C, et al. Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplastic syndrome and its integration into the WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS). *Haematologica*. 2011;96(10):1433-40.
7. Tefferi A, Vardiman JW. Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361(19):1872-85.
8. López-Karpovitch X, Barrales-Benítez O, Flores M, Piedras J. Effect of azacytidine in the release of leukemia inhibitory factor, oncostatin M, interleukin (IL)-6, and IL-11 by mononuclear cells of patients with refractory anemia. *Cytokine*. 2002;20(4):154-62.
9. Voulgarelis M, Giannouli S, Ritis K, et al. Myelodysplasia associated autoimmunity: Clinical and pathophysiologic concepts. *Eur J Clin Invest*. 2004;34(10):690-700.
10. Barrett AJ, Sloand E. Autoimmune mechanisms in the pathophysiology of myelodysplastic syndromes and their clinical relevance. *Haematologica*. 2009;94(4):449-51.
11. Mollrem 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(5):1314-22.
12. Parikh AR, Olnes MJ, Barrett AJ. Immunomodulatory treatment of myelodysplastic syndromes: antithymocyte globulin, cyclosporine, and alemtuzumab. *Sem Hematol*. 2012;49(4):304-11.
13. Nguyen PL. The Myelodysplastic Syndromes. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2009;23(4):675-91.
14. Kao JM, McMillan A, Greenberg PL. International MDS risk analysis workshop (IMRAW)/IPSS reanalyzed: Impact of cytopenias on clinical outcomes in myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol*. 2008;83(10):765-70.
15. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology-Myelodysplastic Syndromes. Version 2.2013;pp12/53.
16. Sellery C, Maciejewski JP, Catalano L, et al. Effects of cyclosporin on hematopoietic and immune functions in patients with hypoplastic myelodysplasia. In vitro and in vivo studies. *Cancer*. 2002;95(9):1911-22.
17. Miesher PA. Autoimmune myelodysplasias. *Sem Hematol*. 1991;28(4):322-30.
18. Mueller EW, deWolf JTM, Vellenga E. Successful immunosuppressive treatment after failure of erythropoietic therapy in two subjects with refractory anaemia. *Br J Haematol*. 1993;83(1):171-2.
19. Xiao Z, Xu Z, Zhang Y, Qin T, Zhang H, Fang L. Cyclosporin A and thalidomide in patients with myelodysplastic syndromes: Results of a pilot study. *Leuk Res*. 2011;35(1):61-5.
20. Shimamoto T, Tohyama K, Okamoto T, et al. Cyclosporin A therapy for patients with myelodysplastic syndrome: multicenter pilot studies in Japan. *Leuk Res*. 2007;27(9):783-8.
21. Jonášova A, Neuwirtová R, Čermák J, et al. Cyclosporin A therapy in hypoplastic Myelodysplastic Syndromes patients and certain refractory anaemia without hypoplastic bone marrow. *Br J Haematol*. 1998;100(2):304-9.
22. Shimamoto T, Ohyashiki K. Immunosuppressive Treatments for Myelodysplastic Syndromes. *Leuk Lymph*. 2003;44(4):593-604.
23. Dixit A, Chatterjee T, Mishra P, et al. Cyclosporin A in myelodysplastic syndrome: a preliminary report. *Ann Hematology*. 2005;84(9):565-8.
24. Chen S, Jiang B, Da W, Gong M, Guan M. Treatment of myelodysplastic syndrome with cyclosporine A. *Int J Hematol*. 2007;85(1):11-7.
25. Sloand EM, Wu CO, Greenberg P, Young N, Barrett J. Factors affecting response and survival in patients with MDS treated with immunosuppressive therapy. *J Clin Oncol*. 2008;26(15):2505-11.



26. Ishikawa T, Tohyama K, Nakao S, et al. A prospective study of cyclosporine A treatment of patients with low-risk myelodysplastic syndrome: presence of CD55(-) CD59 (-) blood cells predicts platelet response. *Int J Hematol.* 2007;86(2):150-7.
27. Catalano L, Selleri C, Califano C, et al. Prolonged response to cyclosporin-A in hypoplastic refractory anemia and correlation with in vitro studies. *Haematologica.* 2000;85(2):133-8.
28. Mahesh S, Ginzburg Y, Verma A. Iron overload in myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymph.* 2008;49(3):427-38.
29. Malcovati L. Impact of transfusion dependency and secondary iron overload on the survival of patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Res.* 2007;31 Suppl 3:S2-6.
30. Brunning RD, Orazi A, Germing U, et al. Myelodysplastic syndromes. En: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., editores. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2008. p. 88-107.
31. Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood.* 2006;108(2):419-25.
32. Bowen D, Culligan D, Jowir S, et al. Guidelines for the diagnosis and therapy of adult myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol.* 2003;120(2):187-200.
33. Mc Laren CE, Barton JC, Adams PC, et al. Hemochromatosis and Iron Overload Screening (HEIRS) study design for an evaluation of 100,000 primary care-based adults. *Am J Med Sci.* 2003;325(2):53-62.
34. Stone RM. How I treat patients with myelodysplastic syndrome. *Blood.* 2009;113(25):6296-303.
35. Broliden A, Dahl IM, Hast R, et al. Antithymocyte globulin and cyclosporine A as combination therapy for low risk non-sideriblastic myelodysplastic syndromes. *Haematologica.* 2006;91(5):667-70.
36. Sauntharajah Y, Nakamura R, Wesley R, Wang QJ, Barrett AJ. A simple method to predict response to immunosuppressive therapy in patients with myelodysplastic syndrome. *Blood.* 2003;102(8):3025-7.
37. Molldrem JJ, Leifer E, Bahceci E, et al. Antithymocyte globulin for treatment of the bone marrow failure associated with myelodysplastic syndrome. *Ann Intern Med.* 2002;137(3):156-63.
38. Passweg JR, Giagounidis AA, Simcock M, et al. Immunosuppressive therapy for patients with myelodysplastic syndrome: A prospective randomized multicenter phase III trial comparing antithymocyte globulin plus cyclosporine with best supportive care-SAKK 33/99. *J Clin Oncol.* 2011;29(3):303-9.
39. Yue G, Hao S, Fadare O, et al. Hypocellularity in myelodysplastic syndrome is an independent factor which predicts a favorable outcome. *Leuk Res.* 2008;32(4):553-8.
40. Ogata M, Ohtsuka E, Imamura T, et al. Response to cyclosporine therapy in patients with myelodysplastic syndrome: a clinical study of 12 cases and literature review. *Int J Hematol.* 2004;80(1):35-42.
41. Barrett J, Sloan E, Young N. Determining which patients with myelodysplastic syndrome will respond to immunosuppressive treatment. *Hematologica.* 2006;91(5):583-4.
42. Sauntharajah Y, Nakamura R, Nam JM, et al. HLA-DR15(DR2) is over-represented in myelodysplastic syndrome and aplastic anemia and predicts a response to immunosuppression in myelodysplastic syndrome. *Blood.* 2002;100(5):1570-4.