



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
TERAPIA EPIGENÉTICA EN
SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS (SMD)**

Autor: ARANCHA DE PEDRO HERNANDO
Tutora: RAFAELA RAPOSO GONZÁLEZ
Convocatoria: JUNIO 2018

ÍNDICE

RESUMEN

1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

1.1 Generalidades de Síndromes Mielodisplásicos (SMD)

1.2 Tratamientos actuales de Síndromes Mielodisplásicos

1.3 Epigenética. Motivo: Vidaza®

2. OBJETIVOS

3. MATERIAL Y MÉTODOS

4. RESULTADOS

5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

6. CONCLUSIONES

7. BIBLIOGRAFÍA

RESUMEN

La terapia epigenética ha emergido en los últimos años como una próspera solución frente a los Síndromes Mielodisplásicos (SMD). Los estudios recientes realizados con fármacos hipometilantes (Vidaza®) han dado grandes resultados de eficacia ante estos Síndromes, principalmente ante anemia refractaria con exceso de blastos (AREB), anemia refractaria con exceso de blastos en transformación (AREB-t) y Leucemia Mielomonocítica Crónica (LMMC); alcanzando cifras de supervivencia global elevadas en pacientes con un escaso buen pronóstico. A pesar de presentar algunas reacciones adversas en la administración de estos fármacos, hoy en día se apuesta por continuar con la utilización de esta terapia. Es necesario seguir realizando estudios sobre los fármacos hipometilantes con el fin de que esta terapia se amplíe y pueda proporcionar una solución que acabe con esta enfermedad.

Palabras clave: Vidaza®, Síndromes Mielodisplásicos, epigenética, supervivencia global.

Key words: Vidaza®, Myelodysplastic Syndrome, epigenetic, overall survival.

1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

1.1 Generalidades de SMD

Los Síndromes Mielodisplásicos (SMD) son un conjunto de enfermedades clonales de las células progenitoras hematopoyéticas caracterizados por la presencia de hematopoyesis ineficaz, lo que se traduce en una médula ósea normo o hiper celular, presencia de citopenias, alteraciones morfológicas celulares (dishemopoyesis) e insuficiencia medular progresiva. De manera general la etiopatogenia de los SMD es desconocida aunque existen factores genéticos y ambientales que pueden predisponer a la aparición de la enfermedad. Algunos de estos factores pueden ser tratamientos quimioterápicos muy prolongados, radiaciones, infecciones víricas, enfermedades hematológicas (anemia aplásica, anemia de Fanconi) etc¹. Es decir, los SMD comprenden un complejo grupo de neoplasias hematológicas de las células progenitoras cuya importancia radica en que pueden evolucionar a una leucemia aguda². La progresión de la enfermedad y su desarrollo se cree que está potenciada por la acumulación de diversas alteraciones genómicas, de las que destacan los cambios epigenéticos que pueden conducir a la transcripción aberrante de genes involucrados en distintas funciones de las células⁴.

La clasificación de los SMD se ha establecido de la siguiente manera según la OMS

- A. Anemia refractaria simple (ARS) que cursa como una anemia
- B. Anemia refractaria sideroblástica (ARSA) que presenta sideroblastos en anillo en médula ósea
- C. Anemia refractaria con exceso de blastos (AREB) que son citopenias con menos del 5% de blastos en sangre periférica
- D. Anemia refractaria con exceso de blastos en transformación (AREB-t) que presentan más del 5% de blastos en sangre periférica
- E. Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) que cursa principalmente con monocitosis¹

El denominado Síndrome 5q- es de mención especial. Se trata de una delección aislada en el brazo largo del cromosoma 5. La delección 5q implica la pérdida de una región del cromosoma que está implicada en la regulación de la hematopoyesis. Su presencia provoca que un paciente de SMD progrese o no¹.

En el diagnóstico de los SMD es importante realizar un diagnóstico diferencial inicialmente. El estudio medular suele ser la prueba más frecuente realizando una punción en el esternón o en las crestas ilíacas para la obtención de una muestra de médula ósea (aspirado o biopsia). También se debe hacer un estudio en sangre periférica (frotis, recuento diferencial, etc)².

La sintomatología de los pacientes es variable y se reduce desde la propia de una anemia (palidez, palpitaciones, mareos, cansancio) a cuadros más severos. Dependiendo de las series alteradas pueden sufrir otras manifestaciones, como infecciones o fiebre por la falta de glóbulos blancos o posibles hemorragias por la falta de plaquetas³.

El pronóstico de los SMD viene determinado por algunos factores como la proporción de blastos en sangre periférica (causantes de las manifestaciones clínicas), anomalías cromosómicas, número e intensidad de citopenias y edad del paciente¹.

Existen algunos SMD que se salen de la clasificación ya presentada: SMD secundarios (quimioterapia), infantiles, hipocelulares o hipoplásicos, con fibrosis (médula con fibrosis intensa, megacariocitos, megacarioblastos), etc¹.

1.2 Tratamientos actuales de SMD

Ningún tratamiento a día de hoy en estos pacientes es satisfactorio, por eso una de las opciones que se contempla con gran relevancia es la introducción de estos pacientes en ensayos clínicos³.

El trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico (alo-TPH) es una de las alternativas más adecuadas para los pacientes con SMD. Los pacientes de bajo riesgo no se benefician en primera línea del alo-TPH, si no que esta terapia retrasa la progresión de la enfermedad (por eso no son candidatos hoy en día a este tipo de tratamiento). El alo-TPH es más eficaz en pacientes con formas menos agresivas de la enfermedad, en pacientes jóvenes refractarios a otras terapias, etc. Los pacientes de alto riesgo también son candidatos directos para este tipo de tratamiento además de haberse visto buenos resultados de eficacia en ellos. Muchos estudios desvelan que el 67,4% de los pacientes con alo-TPH logran una recuperación completa por lo que es una opción con grandes expectativas².

Los agentes estimulantes de la eritropoyesis y quelantes del hierro es otra terapia digna de mencionar pues estas patologías se tratan en algunas ocasiones de anomalías sideroblásticas (con acumulación de hierro). El grupo de pacientes más beneficiado por esta modalidad son pacientes con un diagnóstico reciente, anemia no muy intensa, pocos requerimientos transfusionales, etc; es decir, los pacientes con bajo riesgo. La combinación con la administración del factor de crecimiento de granulocitos (G-CSF) puede ayudar sobretodo en casos con sideroblastos en anillo.

Otros agentes terapéuticos son los **hipometilantes** considerándose uno de los primeros descubrimientos que han podido mejorar la supervivencia de estos pacientes, reducir su riesgo de transformación leucémica y mejorar su calidad de vida. De entre estos agentes hipometilantes encontramos la 5-Azacitidina (Vidaza®) que ha demostrado que puede frenar la evolución a leucemia aguda y la decitabina (Dacogen®) que es similar al anterior pero con menos datos de eficacia y supervivencia en pacientes con SMD.

Agentes inmunomoduladores como la lenalidomida, que siendo un derivado de la talidomida presenta un efecto pleiotrópico: antiangiogénico, antiproliferativo, inmunomodulador, etc. Está bastante dirigido a pacientes con delección 5q- donde es capaz de eliminar selectivamente el clon tumoral produciendo un impacto en la supervivencia, global y libre, de leucemia aguda.

La quimioterapia intensiva está más indicada en los pacientes de mayor riesgo (AREB y AREB-t). El objetivo de la quimioterapia es facilitar la realización del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. La fuente de progenitores más frecuente es un familiar emparentado.

El soporte transfusional con concentrado de hematíes (CH) puede ser una alternativa como ayuda en pacientes que tengan unas cifras de hemoglobina (Hb) por debajo del rango normal (60% por debajo de 10g/dL y 27% por debajo de 8g/dL). Adicionalmente, en pacientes con edad avanzada (en los que es más frecuente la aparición de esta enfermedad), esta anemia es causante de un peor pronóstico en caso de que presenten alguna comorbilidad cardíaca. Será necesario realizar una selección de unidades de hematíes para obtener la mayor compatibilidad. En resumen, el soporte transfusional tiene el objetivo de controlar la anemia².

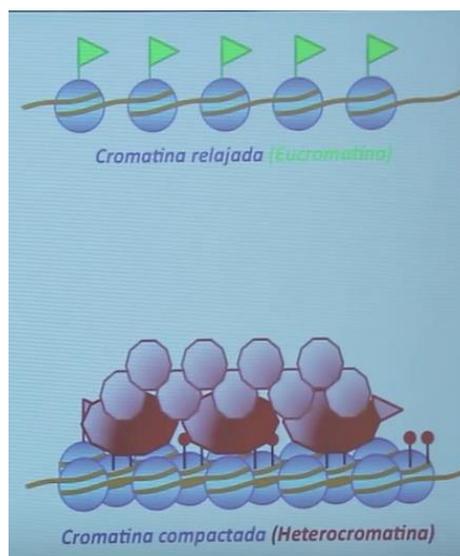
1.3 Epigenética. Vidaza®

“¿Por qué el DNA no marca nuestro destino? La nueva ciencia de la epigenética revela cómo las decisiones que tomamos pueden cambiar nuestros genes, nuestra vida... y la de nuestros hijos”⁷. C. Wolf

Históricamente, se atribuye el término epigenética a Conrad Waddington en torno al año 1942 aunque ya algunos años antes se hubiese empezado a entender como una rama de la biología que estudiaba los cambios en el genoma y las consecuencias que podía producir.

Es una rama basada en los conocimientos de la genética en la cual la molécula de DNA contiene toda la información genética, la cual da lugar a una proteína y posteriormente a un carácter en el organismo. La estructura del DNA se basa en un lenguaje de 4 nucleótidos (pares de bases) cuya disposición y sucesión determina la información de la molécula de DNA. Está dividida en regiones (genes) que se traducen en esas proteínas y en sus funciones determinadas. El DNA se empaqueta en cromatina dentro de los cromosomas cuando la célula va a entrar en división. Puede estar más empaquetada o menos pero este proceso es necesario para poder guardar toda la información genética en los núcleos de la célula (que presentan un tamaño molecular mucho más pequeño que la cantidad de DNA que hay en el organismo vivo).

Con el paso de los años, empezaron a surgir descubrimientos como que todos los seres vivos tenían los mismos genes, sin embargo, si esto era así ¿por qué cada uno de ellos era diferente? La respuesta ayudó al asentamiento de las bases de la epigenética pues se demostró que eran las pequeñas variaciones de esas secuencias de nucleótidos las que permitían que cada ser vivo codificase una proteína y por tanto, tuviese un carácter diferente. La genética afirma que todos los tipos celulares de los seres vivos proceden del mismo origen y que, por tanto, tienen la misma secuencia genética. No obstante, si todas las células tenían la misma información, ¿por qué cada una de ellas era diferente?



Presentaciones de la cromatina en el núcleo celular

Con el avance de la ciencia se pudo observar que en el genoma de cada uno de estos tipos celulares había zonas libres (eucromatina) que pueden expresar las proteínas fácilmente y otras zonas altamente ocupadas (heterocromatina) que no pueden expresarlas⁵.

Se denomina **epigenoma** al conjunto de modificaciones (normalmente metilaciones y acetilaciones) de la cromatina que conllevan que el DNA que empaqueta pueda expresarse o silenciarse⁴. La epigenética estudia las variaciones que se producen en la cromatina y cómo influyen en patrones de expresión o silenciamiento del genoma. La epigenética se apoya en la teoría de que el ambiente modula la expresión de los genes; la alimentación, el ejercicio físico, la vida rural o urbana, etc. Son señales que modifican la cromatina y hacen que se empaquete de forma eucromática o heterocromática. Se han realizado numerosos ensayos para demostrar todas estas afirmaciones. Uno de los más actuales y que más impacto han dejado ha sido el descubrimiento de que muchos de los cánceres más comunes (mama, ovario, colon, páncreas, etc.) se deben al silenciamiento de los genes supresores de tumores (pues están empaquetados de forma heterocromática)⁵.

La epigenética ha permitido el desarrollo de terapias dirigidas a modificar estos cambios en el genoma con la finalidad de revertirlos en algunas situaciones patológicas. Esta terapia epigenética se entendería como una terapia génica inversa; en lugar de introducir un gen funcional para recuperar una función perdida, se introduce un fármaco que interactúe sobre un gen que está en el organismo pero no funciona de manera correcta⁵. **Hoy en día los fármacos más comunes con esta finalidad son aquellos que eliminan modificaciones epigenéticas de tipo metilaciones (unión de un metilo a una de las bases del DNA como la citosina). Las metilaciones en muchas patologías de tipo cancerígeno se han relacionado con la adición excesiva de estos grupos metilos que impide la lectura correcta del DNA⁶.**

El objetivo de muchas terapias epigenéticas es el diagnóstico de patologías como los Síndromes Mielodisplásicos (SMD) y la evaluación de la respuesta terapéutica con la utilización de fármacos entre los cuales destacan Vidaza® (5-Azacitidina) y Dacogen® (Decitabina). Los estudios más recientes demuestran que los SMD sufren una hipometilación global del genoma e hipermetilación aberrante de islas CpG

(repeticiones de bases citosina-guanina) en regiones promotoras de algunos genes⁴. La 5-Azacitidina es un fármaco aprobado en España para el tratamiento de SMD en pacientes de alto riesgo. Parece que el fármaco Vidaza® presenta dos mecanismos de acción. De manera muy general, a dosis bajas, inhibe una enzima que participa en la metilación; de esta manera, permite que los genes que estaban silenciados puedan expresarse y los tumores se reduzcan. A dosis altas, se integra en las cadenas de DNA y RNA de las células tumorales interfiriendo con su ciclo celular causando la muerte.

Vidaza® ha recibido la aprobación de las agencias reguladoras de Estados Unidos y Europa. El 60% de los pacientes responden al tratamiento y parece que aumenta la esperanza y calidad de vida². Además han demostrado (aunque no de forma definitiva) que es capaz de detener el avance de la enfermedad. Su administración se realiza a través de una inyección subcutánea al día, siete días al mes por lo que la posología recomendada es de 75 mg/m² al día durante 7 días consecutivos⁸. En ocasiones como reacciones locales graves o trombocitopenia grave, puede emplearse la vía endovenosa. Los efectos secundarios principales son aparición de una ligera inflamación en la zona de punción, náuseas, estreñimiento, neutropenia o trombocitopenia y aumento de la necesidad de transfusiones en los primeros meses del tratamiento⁸.

Debe ser considerada como tratamiento de primera línea en SMD de alto riesgo que no sean candidatos a tratamiento intensivo y tratamiento de primera línea en SMD de alto riesgo que no dispongan de donante apropiado para TPH alogénico. Además en pacientes con una edad por encima de 65 años, 5-Azacitidina se considera la primera opción².

El problema que presentan muchos de estos fármacos es que desmetilan todo el genoma, tanto los genes cuyas metilaciones son beneficiosas como aquellos que no lo son, por lo que producen muchos efectos secundarios. Sin embargo, se ha valorado el balance beneficio/riesgo de este tipo de fármacos y se puede afirmar que son altamente efectivos⁶.

2. OBJETIVOS

1. Descripción del efecto de la terapia epigenética centrada en el fármaco hipometilante Vidaza® (5-Azacitidina) con resultados favorables de remisión, supervivencia global y mortalidad de los pacientes.

2. Descripción de la eficacia de la terapia epigenética en pacientes con Síndromes Mielodisplásicos.

3. Valorar si el fármaco 5-Azacitidina puede ser una solución en el grupo de enfermedades que comprenden los Síndromes Mielodisplásicos y en su progresión libre de la enfermedad.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización de este trabajo se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica extensa del tema propuesto basado en distintas fuentes de información. Se han revisado varios libros de texto, revistas científicas, ponencias, comunicaciones de reciente publicación y páginas web con el objetivo de tener la información más actual posible. La lista completa de las fuentes se puede consultar en el apartado de bibliografía.

4. RESULTADOS

El tratamiento con 5-Azacitidina (AZA) se considera hoy en día una de las primeras opciones en la terapéutica de los pacientes con SMD de alto riesgo y Leucemia Mieloblástica Aguda (LMA) que no sean candidatos a trasplante. Con los siguientes estudios que se han realizado en distintas situaciones, pacientes, factores pronósticos, etc se ha demostrado que la 5-Azacitidina produce una reducción de la metilación genética y ayuda a la re-expresión de algunos genes que estaban hipermetilados al inicio del tratamiento. Algunas recomendaciones que se hacen sobre la 5-Azacitidina es que es preferible frente a otros agentes hipometilantes como la decitabina, pues ha demostrado tener un beneficio sustancial en la supervivencia global y presenta menos toxicidad hematológica⁸. Algunos de los estudios más significativos que ahora se exponen, corresponden a ensayos realizados en pacientes con SMD para conocer la eficacia del fármaco que fueron expuestos en el LVIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia del año 2016 y en el LIX Congreso del año 2017^{5,6}.

4.1 Eficacia y toxicidad de 5-Azacitidina en pacientes con Síndromes

Mielodisplásicos

El fin de estudios de este tipo es analizar aspectos del fármaco como su eficacia y toxicidad, en pacientes que al menos habían recibido 6 ciclos de 5-Azacitidina. 30 pacientes (23 varones y 7 mujeres) recibieron 5-Azacitidina con el esquema general de 75 mg/m² subcutánea. 20 pacientes de ellos, presentaron complicaciones graves principalmente infecciosas (neumonías, infecciones respiratorias por rinovirus, absceso en las zonas de punción, fiebre, etc).

Parámetros de respuesta	Número de pacientes con 6 ciclos
Remisión completa (RC)	2
Remisión parcial (RP)	3
Enfermedad estable (EE)	6
Progresión de le enfermedad	5

Tabla 1

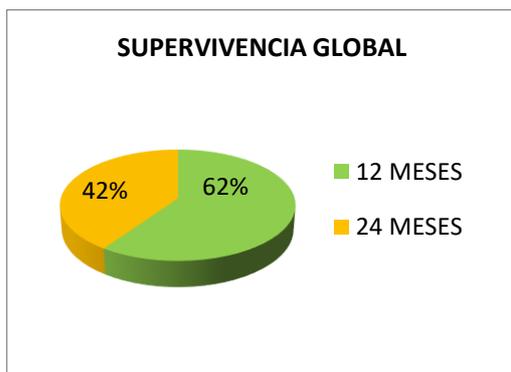


Gráfico 1

En 10 pacientes se administraron menos de 4 ciclos, 9 de ellos por fallecimiento precoz y 1 sigue en tratamiento⁹.

4.2 Experiencia con el empleo de 5-Azacitidina en pacientes con Síndromes mielodisplásicos de riesgo bajo/intermedio

En este estudio se evaluaron 41 pacientes de un total de 62 diagnosticados de SMD que estaban siendo tratados con 5-azacitidna. Tenían una media de edad de 75 años, estaban clasificados según el índice internacional (IPSS) y cumplían los criterios de la OMS.

Con una media de tiempo desde el diagnóstico del SMD hasta el inicio del tratamiento de 19,8 meses y una posología ajustada a la establecida para la 5-Azacitidina de 75mg/m² durante 7 días cada 28 días; los resultados fueron los siguientes:

Parámetros de respuesta	% de pacientes
Remisión parcial	23
Remisión completa	10
Independencia transfusional	53
Progresión a LMA	12,19

Tabla 2

En cuanto a la **supervivencia global** fue de 44 meses. Los efectos adversos más frecuentes fueron neutropenia en mayor porcentaje y en menor proporción anemia y trombopenia. Además no hubo ningún tipo de diferencias en la respuesta entre características que presentaban los pacientes (edad, tratamiento previo, niveles de EPO)⁹.

4.3 Impacto del tratamiento con 5-Azacitidina en la supervivencia de los pacientes con Síndromes Mielodisplásicos de alto riesgo de recién diagnóstico

El objetivo principal de otro estudio que se realizó fue demostrar y describir el manejo de la 5-Azacitidina, así como sus resultados, en pacientes diagnosticados con SMD que estuviesen clasificados como de alto riesgo.

En este estudio se incluyeron solo pacientes que estuviesen diagnosticados con SMD que recibieron como tratamiento 5-Azacitidina o un trasplante alogénico precedido de 5-Azacitidina. Uno de los factores que se valoraron fue la supervivencia global de estos pacientes la cual, se comparó con el denominado “mejor tratamiento de soporte” (MTS) que se define como el que está destinado a la mejora global de los síntomas o signos provocados por la enfermedad de forma inespecífica (mejorar las citopenias, corregir la sobrecarga de hierro, etc).

El estudio reunió a 150 pacientes con SMD de tipo anemia refractaria de los cuales 113 se trataron con 5-Azacitidina y 37 con MTS. Ambos grupos del estudio, un porcentaje mayoritario, eran varones.

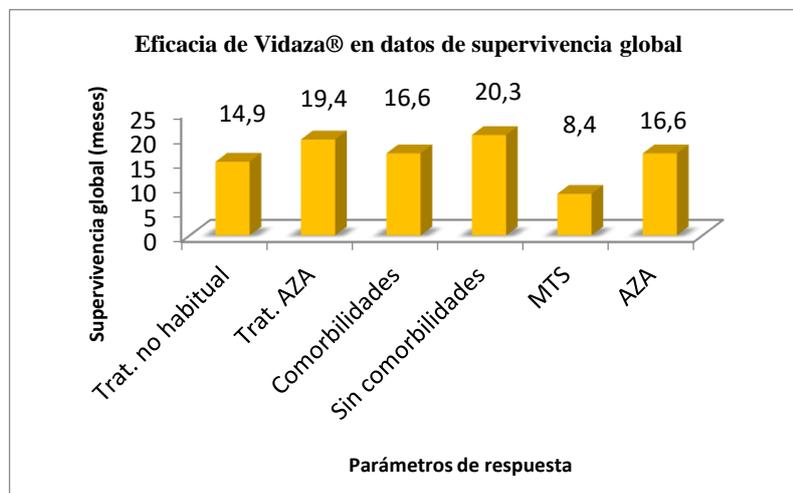


Gráfico 2

De los 113 pacientes con 5-Azacitidina, 91 recibieron un régimen de tratamiento de 7 días a la dosis habitual del fármaco. Los efectos adversos más frecuentes fueron astenia en primer lugar, pirexia (fiebre), estreñimiento, etc⁹.

4.4 Experiencia con el manejo de 5-Azacitidina en pacientes con SMD.

Análisis con largo seguimiento

El objetivo de este estudio consiste en analizar los resultados globales de la práctica habitual de la 5-Azacitidina en pacientes tratados en los **últimos 7 años**. Se empezó su seguimiento en el tratamiento analizando el tiempo desde el diagnóstico hasta la progresión de la enfermedad o muerte.

Se analizaron un total de 52 pacientes con una media de 73 años de edad y con distintas variantes de los Síndromes Mielodisplásicos⁹. Se estudiaron 12 pacientes de los 52 y los resultados fueron los siguientes:

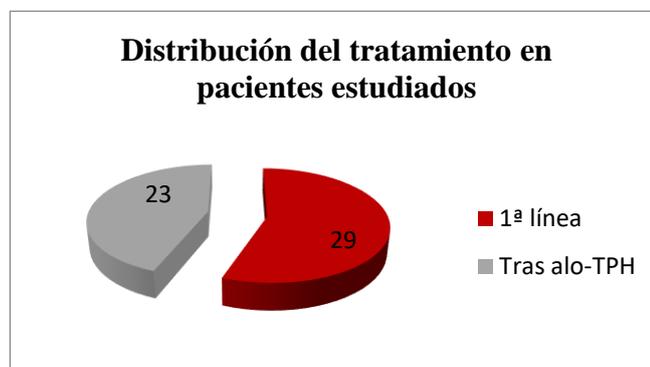


Gráfico 3

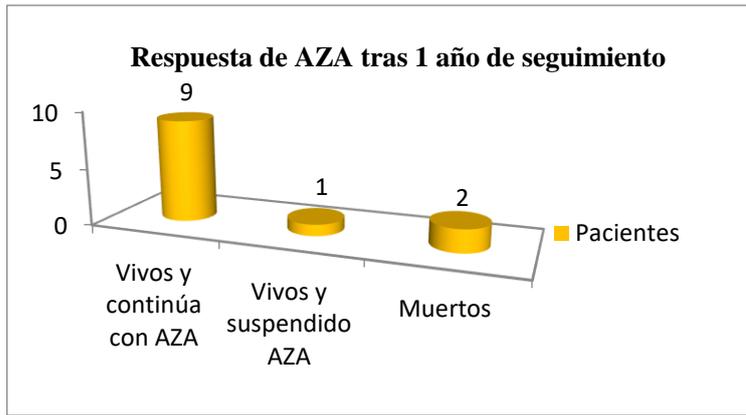


Gráfico 4

4.5 Eficacia y seguridad de 5-Azacitidina (AZA) vs tratamiento convencional (TC) en pacientes con edad avanzada con Leucemia Mieloblástica Aguda (LMA)

La supervivencia global en pacientes de esta edad es aproximadamente de 3 meses y disminuye según aumenta la edad. El objetivo de este estudio era evaluar los resultados globales de la administración de 5-Azacitidina vs tratamiento convencional en un grupo de pacientes entre 65-74 años de edad.

Se incluyeron 488 pacientes con una edad mayor a los 65 años que tenían una LMA (leucemia mieloblástica aguda) de nuevo diagnóstico. Fueron aleatorizados con 5-Azacitidina (con la posología habitual) frente al tratamiento convencional que consistía en dosis bajas de citarabina y quimioterapia intensiva.

	< 75 AÑOS		≥75 AÑOS	
	AZA	TC	AZA	TC
PACIENTES VIVOS A 3 MESES (%)	86	74	72	66
PACIENTES VIVOS A 6 MESES (%)	78	60	52	49
PACIENTES VIVOS A 9 MESES (%)	67	53	45	37
PACIENTES VIVOS A 12 MESES (%)	58	43	39	30

Tabla 3

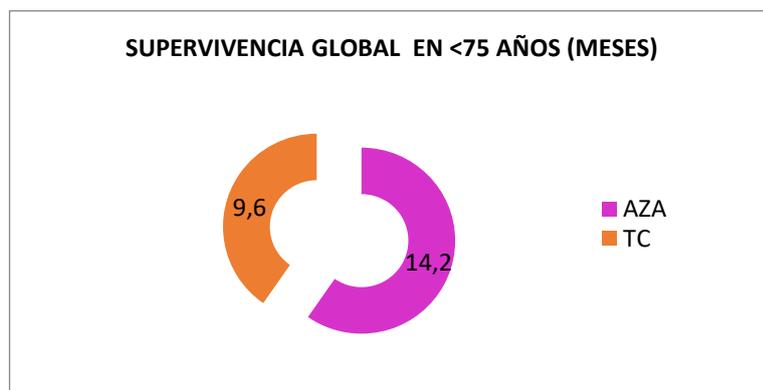


Gráfico 5

Los que tenían más de 75 años, la diferencia entre ambos tratamientos no fue muy significativa¹⁰.

4.6 Resultados del empleo de 5-Azacitidina en pacientes ancianos diagnosticados de Leucemia Mielomonocítica Crónica

Se recogieron datos del empleo de 5-Azacitidina en 8 pacientes con LMMC con una media de 80 años en el periodo entre el 2010-2015.

El esquema de tratamiento con la 5-Azacitidina fue el habitual (75 mg/m² durante 7 días) y la valoración de la respuesta de la terapéutica se realizó tras 6 ciclos mediante una muestra de aspirado de médula. La media de tiempo hasta alcanzar la respuesta fue de 4 meses.



Gráfico 6

La supervivencia libre de progresión hace referencia al tiempo transcurrido durante y después el tratamiento en el que el cáncer no crece ni se disemina. Entre las causas de la muerte encontramos la progresión a LMA, sepsis y el desarrollo de un cáncer de pulmón⁹.

4.7 Evolución de los pacientes con SMD de alto riesgo con enfermedad estable (EE) sin mejoría hematológica, tras recibir 6 ciclos de tratamiento con 5-Azacitidina

Se entiende por enfermedad estable (EE) como el fallo en conseguir al menos una recuperación parcial pero sin evidencia de progresión durante más de 8 semanas. El objetivo de este estudio consiste en evaluar la supervivencia global y la necesidad de mantener tratamiento con 5-Azacitidina en pacientes con SMD de alto riesgo con EE

(enfermedad estable) que no alcanzan mejoría hematológica tras recibir 6 ciclos de tratamiento.

Se analizaron 10 pacientes diagnosticados de SMD de alto riesgo entre marzo del 2013 y diciembre de 2016 que estaban siendo tratados con 5-Azacitidina. Todos habían recibido 6 ciclos de tratamiento y presentaban EE. Con una media de seguimiento de 6-43 meses, la **supervivencia global del grupo fue de 9,5 meses¹⁰**.

4.8 Análisis de la mortalidad durante el tratamiento con 5-Azacitidina en pacientes con Síndromes Mielodisplásicos y Leucemia Mieloide Aguda.

El fin de este estudio es evaluar las causas de mortalidad y mortalidad temprana en los pacientes que han recibido 5-Azacitidina así como la identificación de parámetros con significación pronóstica.

Se estudiaron 86 pacientes que recibieron 5-Azacitidina durante 5 años analizando parámetros de edad, leucocitos, hemopatía, albúmina, etc. De los 86 pacientes estudiados, 18 presentaban LMA y 68 eran SMD de alto riesgo según la clasificación IPSS-R. Con una media de seguimiento de 42 meses, **la supervivencia global de los pacientes que desde un inicio llevaban 5-Azacitidina fue de 13 meses⁹**.

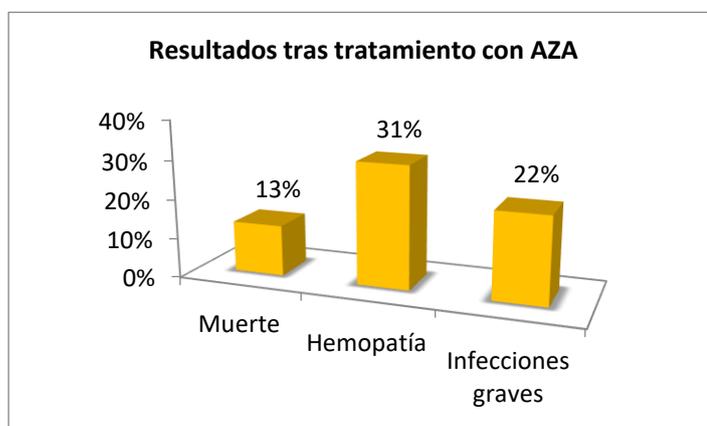


Gráfico 7

4.9 Perfil clínico y respuesta a 5-Azacitidina en neoplasias mieloproliferativas/mielodisplásicas

Se realizó este estudio con el objetivo de analizar principalmente la respuesta de pacientes con SMD/NMP a la 5-Azacitidina. Se estudiaron pacientes diagnosticados con SMD/NMP en un periodo de 2009-2015.

Se analizaron un total de 17 pacientes con este tipo de diagnóstico, principalmente LMMC. Este grupo de pacientes tenían una media de 73 años de edad y la mayoría del grupo eran varones⁹.



Gráfico 8

4.10 Análisis económico de los costes y grado de satisfacción de los pacientes asociados a la administración domiciliaria de 5-Azacitidina

El objetivo del estudio fue describir y cuantificar el uso de estos recursos domiciliarios y sus costes asociados comparándolos con la administración en hospital de día.

Se realizó una estimación del coste directo asociado a la administración en el domicilio a través de una tarifa estándar multiplicada por el número de ciclos de administración y añadiendo el coste de complicaciones que podían surgir. Además se tuvieron en cuenta 4 horas por cada administración correspondiente en el hospital de día. El coste directo del hospital de día se calculó con la tarifa estándar multiplicando por el número de ciclos. A este coste de hospital de día se añadió un 20% por el traslado en ambulancia¹⁰.

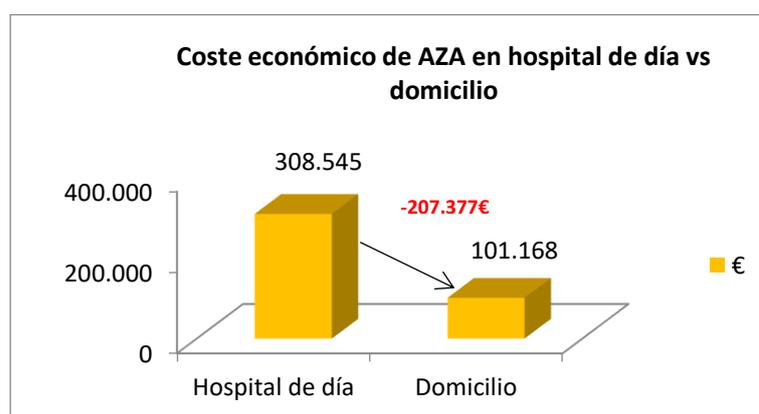


Gráfico 9

5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Después de la revisión de los estudios más recientes del fármaco Vidaza® en pacientes con este tipo de patología, se puede afirmar que es altamente eficaz frente a la progresión de la enfermedad y ante el mal pronóstico que muchos de estos síndromes pueden presentar. Con los factores más valorados (remisión completa, remisión parcial y supervivencia global) se ha demostrado que la terapia epigenética tiene un potencial muy elevado si se compara con otras terapias para tratar estos síndromes.

Si observamos la **Tabla 1**, los resultados de remisión completa y parcial son aceptables pero no lo suficientemente significativos como para afirmar un éxito total en todos los pacientes estudiados (16), con el tratamiento. Es destacable que la mayoría de ellos (11) progresaron o mantuvieron su enfermedad estable, así como un número bastante elevado de pacientes que desarrollaron complicaciones graves superiores a las esperadas. En el **Gráfico 1**, sin embargo, se demuestran datos positivos sobre la supervivencia global en distintos meses. Todos estos resultados hacen necesaria la continua investigación de estos fármacos.

Sobre la eficacia del fármaco en pacientes con riesgo bajo los resultados son más esperanzadores pues los datos de supervivencia global son bastante elevados (44 meses) así como el porcentaje de respuesta al tratamiento (**Tabla 2**). A pesar de que el tiempo de respuesta sea variable en cada uno de los pacientes, en general es rápido, lo que permite afirmar que el tratamiento es eficaz. Adicionalmente, las reacciones adversas no fueron significativamente graves por lo que se añade al tratamiento la característica de la seguridad.

El **Gráfico 2** demuestra que en la vida real, 5-Azacitidina prolonga la supervivencia global en pacientes con SMD de alto riesgo además de ser superior a la obtenida con el mejor tratamiento de soporte en el mismo tipo de pacientes. El estudio apoya la hipótesis de que la supervivencia global puede verse comprometida según la comorbilidad basal del paciente o por la reducción de dosis recomendada de 5-Azacitidina.

En estudios posteriores se garantiza con los resultados del **Gráfico 4** que, aproximadamente, el 25% de los pacientes se benefician de un tratamiento prolongado (más de 1 año) con unos valores de supervivencia global elevados. Además, hay otros

resultados que resultan muy esperanzadores ya que del total de 52 pacientes, 23 de ellos dieron una respuesta global que incluye mejoría hematológica y una respuesta parcial y después total. Esto garantiza que la terapia prolongada en el tiempo es muy eficaz.

Si nos fijamos en los resultados de la **Tabla 3**, de forma general podemos afirmar que las tasas de respuesta fueron inferiores en pacientes de edad avanzada (≥ 75 años) en comparación a los más jóvenes (< 75 años). Esto podría demostrar que la edad es un factor relevante en este tipo de patologías. Como los datos obtenidos fueron mejores en pacientes con edad inferior a 75 años, en el **Gráfico 5** se demuestra que la supervivencia global es bastante mayor en el grupo de pacientes que recibieron 5-Azacitidina que los que recibieron el tratamiento convencional (casi 5 meses).

Los resultados de eficacia en ancianos dejan claro que la respuesta al tratamiento es bastante rápida (4 meses). El **Gráfico 6** resume que el fármaco en este grupo de pacientes con una situación bastante comprometida, sigue siendo eficaz (con datos de supervivencia global y libre de progresión).

Resultados de pacientes con situaciones más específicas como la enfermedad estable demuestran que además de ser eficaz y seguro, 5-Azacitidina mejora la supervivencia global en ellos alcanzando una recuperación completa. Otro valor que resulta positivo es que no se ve un aumento de la progresión hacia la Leucemia Mieloide Aguda (LMA).

En los estudios de mortalidad existe una diferencia con el resto de los ensayos ya que estos pacientes presentan mayores parámetros adversos (edad avanzada, porcentaje de blastos en médula ósea, etc). En el **Gráfico 7**, se observa que, a pesar de estos parámetros, la mortalidad temprana no resultó superior a la antes descrita. Estos factores pueden ayudar a la identificación de los pacientes con mayor probabilidad de beneficio clínico.

La eficacia del fármaco en las neoplasias mieloproliferativas/mielodisplásicas viene resumida en el **Gráfico 8**. Además, los resultados indican una tasa de respuesta al fármaco aceptable sin diferencia entre los subtipos de este tipo de neoplasias, grupos de riesgo, etc. Sin embargo, estos datos obtenidos de estudios más complejos deben ser validados con una serie más amplia de pacientes.

En el **Gráfico 9**, se demuestra que el coste de la administración del fármaco a nivel domiciliario es más económico que el coste en el hospital de día siendo hasta tres veces mayor en este último. Esto se traduce además en una mejora de la calidad de vida del paciente pues un elevado porcentaje de ellos afirman que preferirían recibir el tratamiento en domicilio con un alto grado de satisfacción

6. CONCLUSIÓN

Primero, el trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico sigue siendo la primera opción terapéutica para el tratamiento de los Síndromes Mielodisplásicos, sin embargo la aparición de la epigenética puede haber dado respuesta a alguna de las preguntas sobre la etiopatogenia de estos Síndromes.

Segundo, la terapia epigenética basada en fármacos hipometilantes encargados de eliminar las metilaciones del DNA ha demostrado ser muy eficaz y segura. Las agencias reguladoras han aprobado el uso de estos fármacos y su utilización en la práctica clínica.

Tercero, los estudios en pacientes con SMD de alto y bajo riesgo con este tratamiento, así como en aquellos con edad avanzada, comorbilidades, mal pronóstico y progresión de la enfermedad, muestran unos datos de supervivencia global muy elevados. Son, por tanto resultados tranquilizadores para los pacientes que se puedan encontrar en un punto desconocido frente a la enfermedad.

Cuarto, los datos de eficacia, mortalidad y económicos, obtenidos de los ensayos hacen referencia a la administración de Vidaza® (5-Azacitidina) como uno de los mejores avances que se han conseguido para completar este tratamiento.

Quinto, todos los resultados obtenidos dan lugar al optimismo, ya que los valores son mejores comparándolos con el tratamiento convencional. De hecho, se ha conseguido solucionar un problema que ya no dependía tanto de la clínica sino de la parte más real o humana de los pacientes; **la esperanza y calidad de vida**. Esa diferencia de meses que resultan de los estudios parece poco significativa, pero emocionalmente importante. Para pacientes con un pronóstico de vida bastante acertado, unos meses pueden significar toda una ayuda y en algunos casos, la solución que esperaban.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Moraleda Jiménez, J.M. Pregrado de Hematología. [Internet]. 4ª ed. Madrid: Luzán; 2017. [actualizado 16 Mar 2018; consultado 27 Feb 2018]. Disponible en: <http://www.sehh.es/images/stories/recursos/2017/10/Libro-HEMATOLOGIA-Pregrado.pdf>
2. Bonanad,S; Florensa, L; Sanz,G; Valcárcel,D; Xicoy, B. Guías Españolas para el Diagnóstico y el Tratamiento de los SMD y la LMMC. [Internet] 1ªed. Barcelona: Marketing Farmacéutico & Investigación Clínica; 2013. [Consultado 27 Feb 2018]. Disponible en: https://gesmd.es/pdfs/guias_smd/Haematologia_Guias_SMD.pdf
3. Bailón Sánchez, C. ¿Qué son los Síndromes Mielodisplásicos? Una guía para el paciente y su familia. [Internet]. Barcelona: Brick de Comunicación, S.L; 2007. [Consultado 27 Feb 2018]. Disponible en: <https://www.sehh.es/es/pacientes/documentos-pacientes/121973-que-son-los-sindromes-mielodisplasicos-una-guia-para-el-paciente-y-su-familia>
4. Belli, C; Benasayag, S; Gallino, M; Correa, W; Larripa, I. Estudios citogenéticos y mecanismos moleculares en los Síndromes Mielodisplásicos. [Internet]. Vol 14, Nº 3. Buenos Aires. 2010. [consultado 27 Feb 2018]. Disponible en : <http://www.sah.org.ar/revista/numeros/vol14.n3.91-102.pdf>
5. Castillo, A. Encuentrosciencia. 28 Jul 2015. Epigenética: mucho más que genes 1/2. Disponible en: <https://youtu.be/CxbGSVFbZaU>
6. Castillo, A. Encuentrosciencia. 28 Jul 2015. Epigenética: mucho más que genes 2/2. Disponible en: <https://youtu.be/1WXoCwtJJqs>
7. Wolf, C. Epigenética. La herencia más allá de los genes. Temas IyC. 2015; 81(1)
8. Azacitidina. Ficha técnica. [Consultado en Enero de 2018]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/08488001/FT_08488001.pdf
9. Cools, J; Malcovati, L; Majocchi, A. LVIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. [Abstract book]. [Internet]. Vol 101. Santiago de Compostela: 2016. [actualizado 25 Ene 2018; consultado 7 Mar 2018]. Disponible en: <http://www.sehh.es/es/comunicaciones-cientificas-de-los-congresos-sehh-seth-2000-2017/lviii-congreso-nacional-sehh-xxxii-congreso-seth>
10. Cools, J; Malcovati, L; Majocchi, A. LIX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. [Abstract book]. [Internet]. Vol 102. Málaga: 2017. [actualizado 19 Mar 2018; consultado 13 Mar 2018]. Disponible en: <http://www.sehh.es/es/comunicaciones-cientificas-de-los-congresos-sehh-seth-2000-2017/lix-congreso-nacional-sehh-xxxiii-congreso-seth>