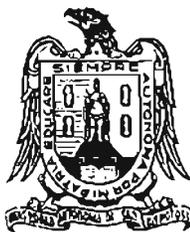




Vertical text or markings along the left edge of the page, possibly a binding or scanning artifact.



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA  
DE SAN LUIS POTOSÍ**



**CENTRO MEDICO NACIONAL DEL NOROESTE  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL REGIONAL DE ESPECIALIDADES No. 25**

**EXPERIENCIA CON INTERLEUCINA 11 EN TROMBOCITOPENIA  
INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES  
CON NEOPLASIAS DE ORIGEN HEMATOLOGICO EN EL HRE No. 25**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE**

**ESPECIALISTA EN:**

**MEDICINA INTERNA**

**Presenta:**

**DR. CARLOS JAIR PULIDO ARECHAR**

**Monterrey, N.L.**

**Febrero del 2005**

  
**DRA. ROSA MARÍA ELIZONDO ZAPIÉN**

Jefe de División Educación e Investigación en Salud, UMAE No. 25

  
**DR. SALVADOR B. VALDOVINOS CHÁVEZ**

Director de Educación e Investigación en Salud, UMAE No. 25

  
**DR. RAFAEL SIFUENTES MENDOZA**

Profesor Titular de la Especialidad de Medicina Interna, UMAE No. 25

  
**DR. SEVERIANO BALTAZAR ARELLANO**

Asesor de Tesis

Médico Hematólogo, UMAE No. 25

  
**DR. ENRIQUE BÁEZ DE LA FUENTE**

Asesor de Tesis

Jefe del Servicio de Hematología, UMAE No. 25



FACULTAD DE MEDICINA  
SECRETARIA DE POSGRADO

**INDICE**

**Paginas**

**Introducción.....4**

**Justificación.....6**

**Hipótesis.....8**

**Objetivos.....9**

**Material y métodos.....10**

**Resultados.....13**

**Conclusiones.....16**

**Bibliografía.....22**

## INTRODUCCION

Los avances en el tratamiento de los pacientes oncológicos ha permitido mejorar las tasas de supervivencia y la disminución de las complicaciones asociadas al tratamiento, sin embargo, una de las principales causas de morbilidad en estos pacientes continúan siendo los fenómenos hemorrágicos secundarios a la trombocitopenia inducida por la quimioterapia.

La trombocitopenia secundaria al tratamiento antineoplásico no solo pone en riesgo al paciente de eventos hemorrágicos, sino que además muchas veces limita las dosis de los regímenes quimioterápicos y el desarrollo de nuevos esquemas de tratamiento más intensivo.

Hasta el momento la transfusión de plaquetas ha tenido un papel fundamental en el manejo de la trombocitopenia secundaria tanto a los propios padecimientos neoplásicos, como a la derivada del tratamiento quimioterápico. Sin embargo, aunque es cierto que logra reducir las complicaciones hemorrágicas, también conlleva una serie de riesgos para el paciente y eleva los costos de la atención de dichos pacientes.

Una alternativa a este problema es la administración de citocinas y factores de crecimiento que están involucrados en el desarrollo y maduración de las plaquetas. El uso de factores de crecimiento hematopoyético puede reducir las complicaciones potenciales asociadas con la transfusión de plaquetas y permitir que pacientes con cáncer puedan recibir dosis intensivas de quimioterapia.

Numerosas citoquinas y factores de crecimiento han mostrado estar relacionadas con el desarrollo de los megacariocitos y el desarrollo y formación de plaquetas y han sido investigados como agentes trombopoyéticos. Estos incluyen IL-1, IL-3, IL-6, SCF, PIXY321, IL-11 y la trombopoyetina (o factor de crecimiento de los megacariocitos (MGDF)). Varios de estos agentes reportaron algunos resultados en diversos ensayos, sin embargo posteriormente la atención se centró en la trombopoyetina y la IL-11. Sin

embargo el espectro clínico de la IL-11 es mucho más completo que el de la trombopoyetina.

La trombopoyetina (TPO) promueve la expansión de los progenitores megacariocíticos y su maduración. Actúa tanto en progenitores tempranos como en los tardíos. La adición de TPO a células madre in vitro resulta en la generación de megacariocitos y la formación de unidades formadoras de colonias de megacariocitos, sinergizando con IL-11, SCF y la eritropoyetina. Se desarrolló el MGDF recombinante humano (PEG-rHuMGDF), cuya actividad biológica y seguridad ha sido probada en pacientes con quimioterapia, sin embargo aunque los resultados preliminares son promisorios, el papel del PEG-rHuMGDF en la prevención de transfusiones de plaquetas aún no se ha determinado.

La interleucina 11 (IL-11) es un factor de crecimiento trombopoyético con acciones sinérgicas con otros factores de crecimiento. La IL-11 juega un papel en la regulación de la hematopoyesis y es capaz de estimular los progenitores hematopoyéticos mieloides, eritroides y megacariocíticos. Se ha demostrado que la interleucina 11 estimula directamente todas las fases de desarrollo de megacariocitos desde las células progenitoras primitivas hasta los megacariocitos maduros.

Los resultados de los diversos estudios han mostrado una prevención de la trombocitopenia inducida por quimioterapia y una reducción de los riesgos asociados con la transfusión de plaquetas en pacientes oncológicos con quimioterapia.

## JUSTIFICACIÓN

Los pacientes con cáncer tienen un riesgo particular de desarrollar trombocitopenia grave inducida por la quimioterapia e incluyen a pacientes mielosuprimidos a consecuencia de los múltiples ciclos de quimioterapia o por regímenes terapéuticos con dosis intensivas. Estos regímenes con dosis intensivas están empleándose cada vez con mayor frecuencia para tratar numerosas neoplasias, como cáncer de mama localmente avanzado y metastático, cáncer de ovario avanzado, mieloma recurrente, cáncer de testículo avanzado, leucemia y linfoma.

El impacto de la trombocitopenia grave en poder completar los ciclos de quimioterapia planeados puede ser sustancial, ya que dicha complicación en ocasiones obliga a la reducción de dosis intensiva o al retraso en el inicio de ciclos subsecuentes. Asimismo, en pacientes con sangrados se requieren de transfusiones de plaquetas.

Uno de los riesgos que se asocian a dicho tratamiento es la exposición a infecciones virales y bacterianas, ya sea por transmisión del donador al receptor o por contaminación bacteriana, cuya incidencia ha sido reportada entre el 0 y el 10% en distintas series, la cual incrementa el riesgo de sepsis, siendo hasta 5 veces más frecuente cuando las plaquetas han sido almacenadas por más de 4 días a partir de su obtención. El riesgo de sepsis juega un importante rol en particular en los pacientes con neoplasias hematológicas, ya que dichos pacientes suelen recibir regímenes quimioterápicos que conllevan una mielosupresión importante.

Otro de los riesgos asocia a la transfusión de plaquetas es el desarrollo de aloinmunización, aumentando el riesgo de reacciones postransfusionales y disminuyendo la efectividad de este tratamiento.

También se han reportado casos de fenómenos de injerto contra huésped asociados a transfusión, complicación potencialmente mortal y mediada inmunologicamente, como resultado del paso de linfocitos T alogénicos, al huésped durante la transfusión. La mayor parte de los casos de injerto contra huésped asociados

a transfusión son por la transfusión de glóbulos rojos, sin embargo también ocurren durante la transfusión de plaquetas conteniendo linfocitos viables.

Además el costo es otra importante limitante de la transfusión de plaquetas. El costo de una aféresis de plaquetas de un solo donador se ha estimado en algunos estudios entre los \$600 y \$1200 dólares. Se ha calculado que el costo de la atención de un solo episodio de trombocitopenia pueda ser mayor a los \$2600 dólares.

Por lo anterior el uso de citoquinas para estimular la trombopoyesis aparece como una opción prometedora para reducir el riesgo de hemorragia secundaria a trombocitopenia posquimioterapia, así como los riesgos asociados a la terapia transfusional. De las citoquinas estudiadas hasta el momento la interleucina-11 recombinante humana (oprevelkina) es la que ha mostrado el mejor perfil de seguridad y efectividad en el manejo de los pacientes con trombocitopenia asociada a quimioterapia.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

- Evaluar la utilidad de la interleucina 11 en el manejo de la trombocitopenia inducida por quimioterapia.

### **Objetivos específicos**

- Evaluar la eficacia y seguridad del uso de IL-11 en un grupo de pacientes con neoplasias de origen hematológico.
- Disminuir el requerimiento de transfusiones de aféresis plaquetarias y el sangrado asociado a trombocitopenia en pacientes con quimioterapia.
- Disminuir los días de estancia intrahospitalaria de los pacientes con trombocitopenia inducida por quimioterapia.

## **HIPÓTESIS**

### **Hipótesis de trabajo**

El uso de la interleucina 11 es segura y eficaz al disminuir el riesgo de sangrado y los días de hospitalización en pacientes con trombocitopenia inducida por quimioterapia.

### **Hipótesis nula**

El uso de la interleucina 11 no es segura y no disminuye el riesgo de sangrado ni los días de hospitalización en pacientes con trombocitopenia inducida por quimioterapia.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se trata de un estudio clínico, prospectivo fase IV, abierto, no comparativo. Se incluirán pacientes con diversas neoplasias de origen hematológico que se encuentren en tratamiento con esquemas de quimioterapia con drogas que producen trombocitopenia y que se hayan recuperado de los efectos mielosupresores de quimioterapia previa.

### **Criterios de inclusión**

- Pacientes de ambos sexos, entre 18 y 64 años de edad.
- En el caso de mujeres prueba de embarazo negativa.
- Diagnóstico histopatológico de neoplasia de origen hematológico.
- Recuperación de efectos mielosupresores de quimioterapia previa, entendidos como ANC  $\geq 1,000/\mu\text{l}$ , hemoglobina  $\geq 9.5\text{g/dl}$ , y cuenta plaquetaria  $\geq 100,000/\mu\text{l}$ .
- Cuenta plaquetaria posquimioterapia  $\leq 50,000/\mu\text{l}$  con o sin sangrado activo, con o sin transfusiones plaquetarias previas.
- Función renal normal (creatinina  $\leq 2\text{ mg/dl}$ ).
- Esquema de quimioterapia con drogas que producen trombocitopenia y/o leucopenia: carboplatino, ciclofosfamida, doxorubicina, cisplatino o etopósido.
- Pacientes hospitalizados independientemente del motivo.
- Pacientes ambulatorios que puedan aplicarse el medicamento en su casa.

### **Criterios de exclusión**

- Pacientes menores de 18 años y mayores de 65 años.
- Con arritmia auricular secundaria o no a tratamiento con doxorubicina.
- Con insuficiencia renal (creatinina  $\geq 2\text{ mdI}$ ).
- Pacientes con ascitis, derrame pleural o derrame pericárdico.
- No estar recibiendo ifosfamida.
- Sin padecimientos crónico degenerativos concomitantes (diabetes mellitus, artritis reumatoide activa).

- Trombocitopenia secundaria a tratamiento mieloablativo.
- Pacientes con sepsis.

Los pacientes seleccionados se iniciará tratamiento con oprelvekina (interleucina-11) 5 mg, reconstituidos en 1 ml de agua esteril, justo antes de la aplicación subcutánea.

El tratamiento se iniciará 24 horas posteriores a haber recibido la última dosis de quimioterapia del ciclo correspondiente, continuando el tratamiento diario por un periodo de 10 a 21 días. Se anotarán las transfusiones plaquetarias por día. Se medirán plaquetas según cada protocolo vigente y se anotarán en la hoja de reporte de caso. Se identificará el uso de alguna otra citoquina concomitante. Se anotarán los días de estancia hospitalaria y los efectos adversos registrados con motivo de la aplicación de la oprelvekina.

Se evaluarán los siguientes parámetros:

- a. Diagnóstico definitivo.
- b. Nadir de plaquetas del ciclo previo.
- c. Nadir de plaquetas del ciclo actual.
- d. Días de hospitalización por trombocitopenia.
- e. Días de retraso en inicio de siguiente ciclo de quimioterapia contados a partir de la fecha esperada.
- f. Confirmación de modificación de dosis de quimioterapia, en su caso.
- g. Número de transfusiones de plaquetas, en su caso.
- h. Efectos adversos o secundarios al tratamiento con oprelvekina.

Parámetros para definir eficacia:

**Evaluable:**

- Cumplir con todos los criterios de inclusión.
- Haber recibido cuando menos una dosis de oprelvekina.
- Terminar el tratamiento con oprelvekina de 14 días como máximo.

- Iniciar el siguiente ciclo de quimioterapia, independientemente de si hay o no retraso en el inicio.

**No evaluable:**

- No cumplir con todos los criterios de inclusión.
- No haber recibido oprelvekin.
- Suspensión del tratamiento antes del día 15 por motivos diferentes a lograr niveles óptimos de plaquetas.
- Suspensión del tratamiento por efectos secundarios al medicamento.
- Fallecimiento por otra causa que no sea sangrado.

**Éxito del tratamiento:**

- No retraso en la aplicación del siguiente ciclo de quimioterapia por trombocitopenia.
- No reducción en la dosis de quimioterapia del ciclo siguiente por trombocitopenia.
- Reducción en el número de transfusiones plaquetarias.
- Haber alcanzado niveles plaquetarios por arriba de 50,000/ $\mu$ l con tratamiento por oprelvekin por un máximo de 21 días antes de iniciar el siguiente ciclo de quimioterapia.
- Nadir de plaquetas menor que en el ciclo previo al tratamiento con oprelvekin.
- Tiempo de recuperación de plaquetas por arriba de 50,000/ $\mu$ l menor al ciclo anterior.

**Falla del tratamiento:**

- No haber alcanzado un nivel plaquetario  $\geq 50,000/\mu$ l posterior al tratamiento por 21 días con oprelvekin.
- Retraso en el inicio del siguiente ciclo de quimioterapia debido a trombocitopenia.

## RESULTADOS

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado, no comparativo en el que se incluyeron 10 pacientes con diversas neoplasias hematológicas que hubiesen recibido esquemas de quimioterapia con medicamentos que producen trombocitopenia. De los 10 pacientes 3 fueron del sexo femenino y 7 del sexo masculino. Los diagnósticos se enlistan en tabla 1, predominando los pacientes con leucemia linfocítica aguda L-2 que constituyen el 60% de los paciente (Tabla 1).

CARACTERÍSTICAS BASALES					
Paciente	Sexo	Diagnóstico	Esquema de quimioterapia	Nadir previo	Plaquetas al inicio
TMA	M	Leucemia linfocítica aguda L-2	Citarabina	31,800	186,000
LCF	M	Leucemia Mieloide aguda M-4	Novantrone	5,410	128,000
GGDA	M	Mieloma múltiple	Citarabina	42,700	193,000
TUI	F	Leucemia linfocítica aguda L-2	Vincristina, doxorubicina y Dexametasona	4,300	64,000
LFUE	M	Leucemia linfocítica aguda L-2	Citarabina	No disponible	72,800
SVMC	F	Leucemia Linfocítica aguda L-2	L-Asparaginasa Novantrone Prednisona	14,300	100,000
TVI	F	Leucemia linfocítica aguda L-2	Metotrexate Vincristina L-Asparaginasa Prednisona	12,000	100,000
MMF	M	Linfoma no Hodgkin indolente	Citarabina Idarubicina	20,000	179,000
GRJA	M	Leucemia mieloide aguda M-3	Ifosfamida Vinorelbina Etopósido	14,600	219,000
SSJ	M	Leucemia linfocítica aguda L-2	Citarabina Idarubicina	No disponible	50,000
			Daunorubicina Vincristina Ciclofosfamida L-Asparaginasa Prednisona		

Tabla 1

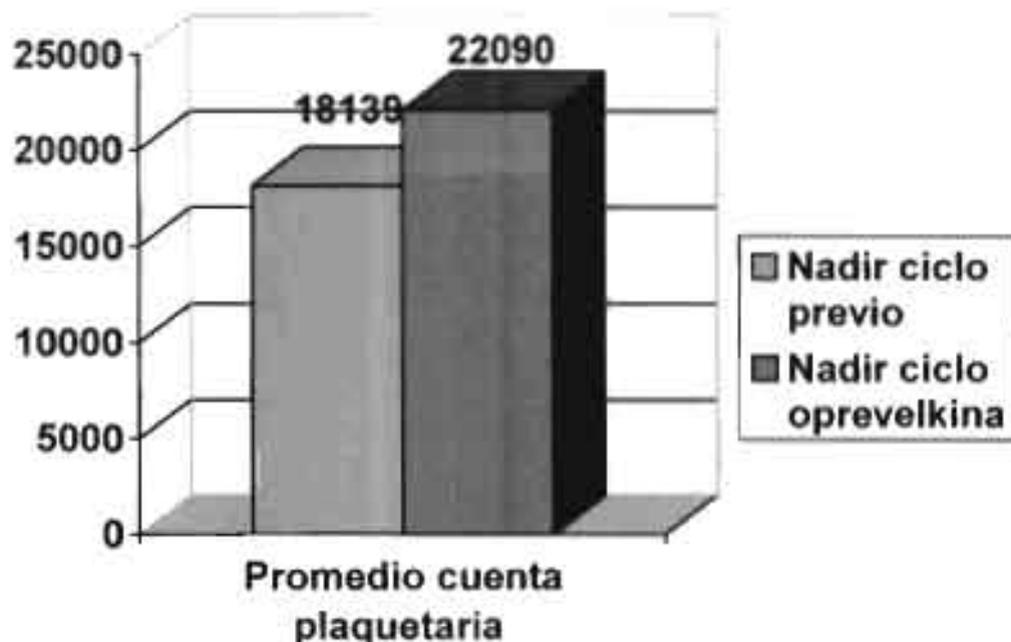
Del 80% de los pacientes fue posible conocer el nadir de la cuenta plaquetaria durante el ciclo de quimioterapia previo el cual tuvo una media de 18,139 / $\mu$ l. La cuenta plaquetaria al momento de completar el ciclo de quimioterapia e iniciar el tratamiento con oprevelkina tuvo una media de 129,180 / $\mu$ l (Tabla 1).

La mayor parte de los pacientes requirieron de hospitalización durante el todo el periodo de administración de la oprevelkina, solo 1 de los pacientes fue manejado en forma ambulatoria durante todo el periodo de administración del fármaco. Se obtuvo un promedio de estancia hospitalaria de 13.5 días debido a trombocitopenia (Tabla 2).

Paciente	Nadir	Plaquetas al término	Días de estancia	No. de aféresis	Eventos adversos	Modificación de dosis	Retraso de siguiente ciclo
TMA	24,800	54,300	18	0	No	No	No
LCF	3,500	125,000	13	2	No	No	No
GGDA	56,200	89,000	12	0	No	No	No
TUI	10,900	51,000	16	3	Diarrea, dolor abdominal	No	No
LFUE	11,000	67,000	15	3	No	No	No
SVMC	84,000	84,000	0	0	No	No	No
TVI	4,300	36,000	21	3	Diarrea, mareo	No	No
MMF	13,900	108,000	13	1	Rash	No	No
GRJA	11,100	55,600	14	3	No	No	No
SSJ	1,200	50,000	13	0	No	No	No

**Tabla 2**

Durante el periodo de mielosupresión posquimioterapia con la administración de la oprevelkina el nadir de la cuenta plaquetaria tuvo una media de 22,090  $\mu$ l, que fue estadísticamente mayor al nadir plaquetario del ciclo previo de quimioterapia (Tabla 2).



Grafica 1.

El tiempo de administración del fármaco tuvo una variabilidad de entre 6 y 21 días, habiendo un paciente que incluso tras los 21 días de aplicación no alcanzó la cuenta plaquetaria requerida para considerar respuesta al fármaco (Tabla 2).

Los eventos adversos registrados durante el estudio se dieron en pacientes, pero solo en uno de ellos (rash) el paciente puede ser atribuido a la oprevelkina, ya que los demás eventos (diarrea, dolor abdominal) no han sido asociados con el medicamento, sino que más bien se han relacionado con la administración de quimioterapia. Dicho paciente presentó rash generalizado durante todo el tiempo de administración de la oprevelkina pero con desaparición tras la suspensión del fármaco. Entre los pacientes incluidos en el estudio no se presentaron complicaciones hemorrágicas. Uno de los pacientes falleció antes del siguiente ciclo de quimioterapia por progresión de la enfermedad (Tabla 2).

Ninguno de los pacientes incluidos en este estudio requirió de modificación de la dosis o postergación del ciclo de quimioterapia (Tabla 2).

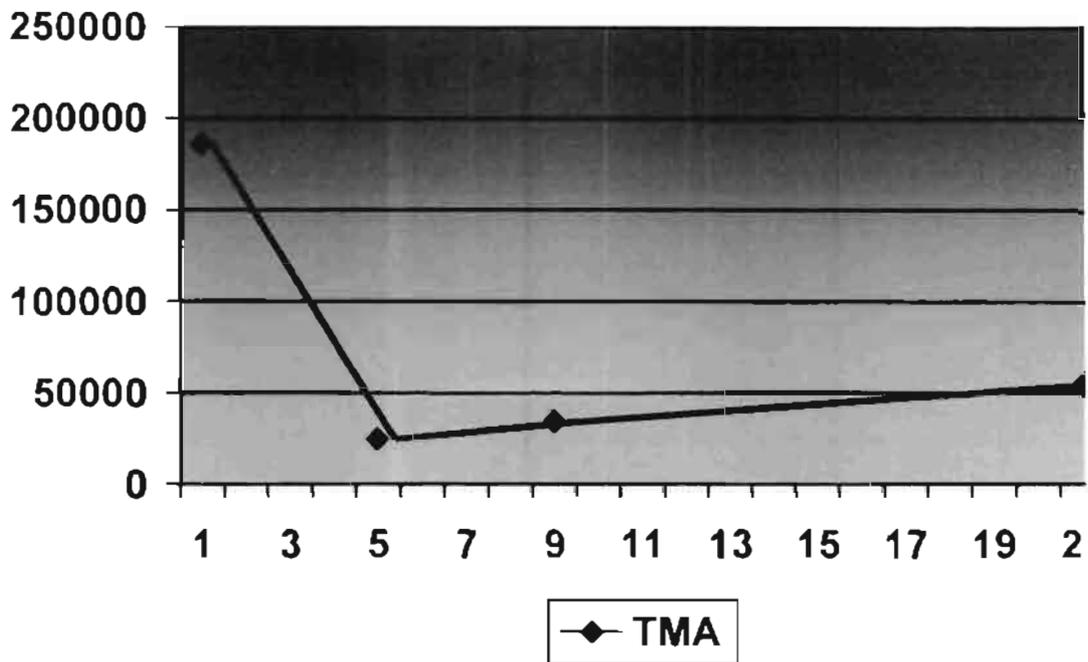
## **CONCLUSIONES**

1. Los pacientes que recibieron la interleucina-11 tuvieron una reducción de la cuenta plaquetaria posquimioterapia menor a la observada el ciclo que no se administró el fármaco.

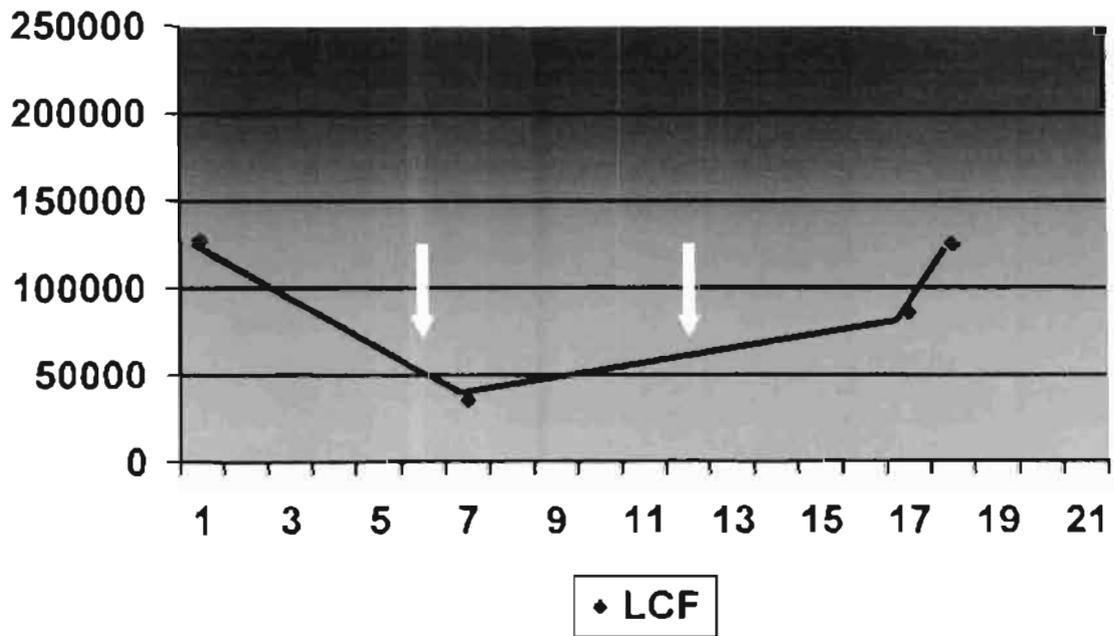
2. La administración de la oprelvequina no aumentó en forma importante los eventos adversos esperados por la administración de la quimioterapia y el FEC-G (filgrastin), ya que solo se registraron eventos adversos en 3 de los pacientes, pero solo en uno de ellos que cursó con rash fue atribuible a la administración de la interleucina-11.

3. No fue necesario reducir las dosis de los quimioterápicos, ni retrasar el inicio del siguiente ciclo de quimioterapia a consecuencia de la trombocitopenia.

4. Los resultados observados durante el presente estudio sugieren que el uso de la oprelvequina en pacientes con quimioterapia disminuye el riesgo de hemorragia y plantea la necesidad de realizar un ensayo clínico comparativo, controlado, para poder confirmar de manera concluyente las observaciones obtenidas durante el presente estudio.

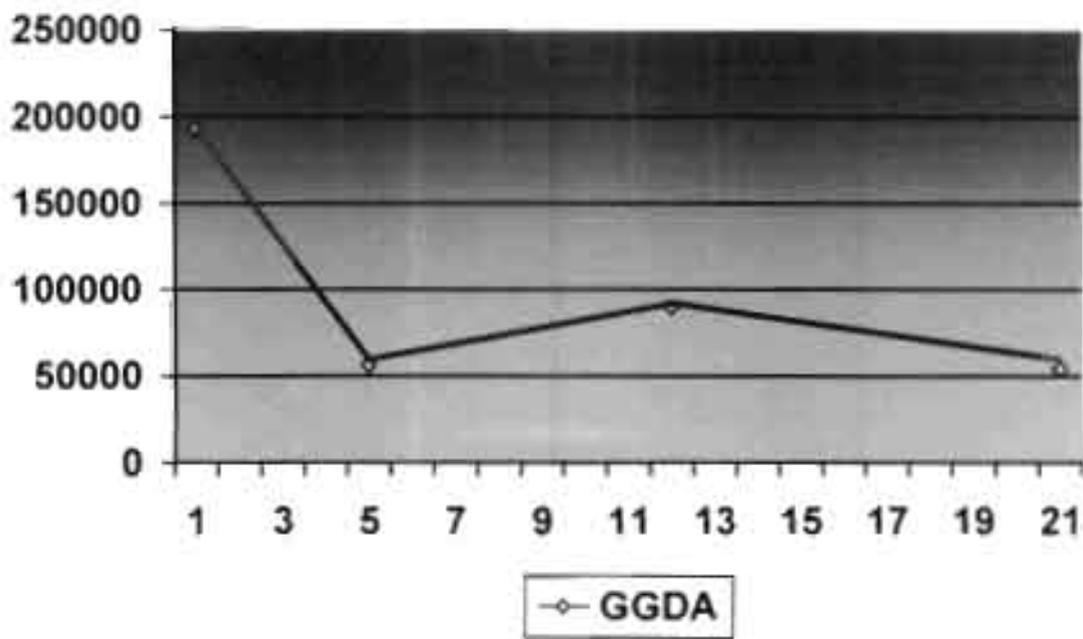


Gráfica 2

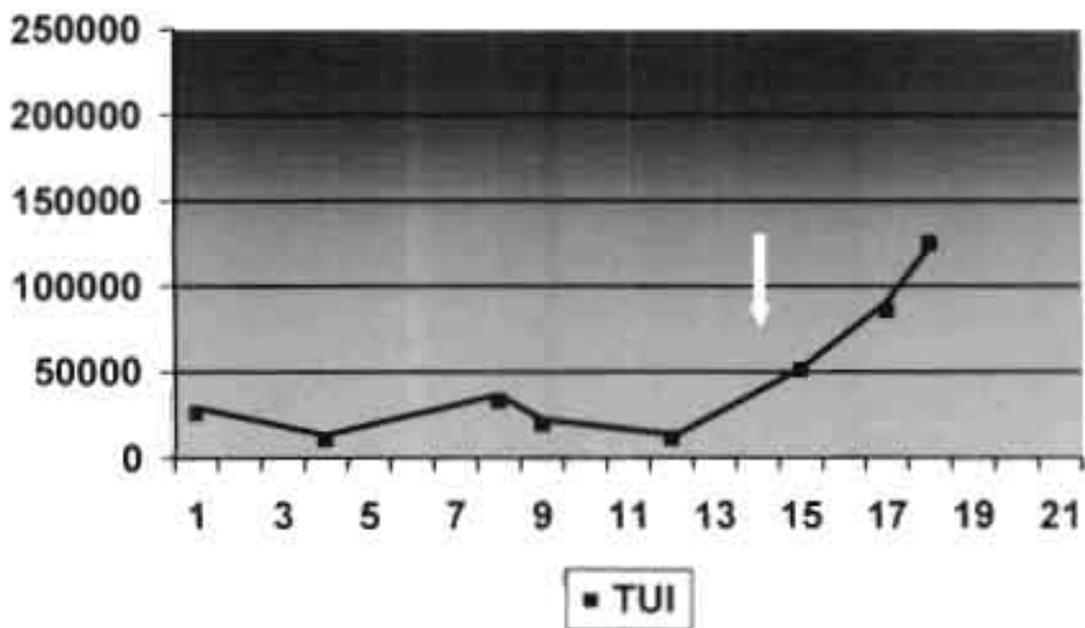


Aféresis de plaquetas

Gráfica 3

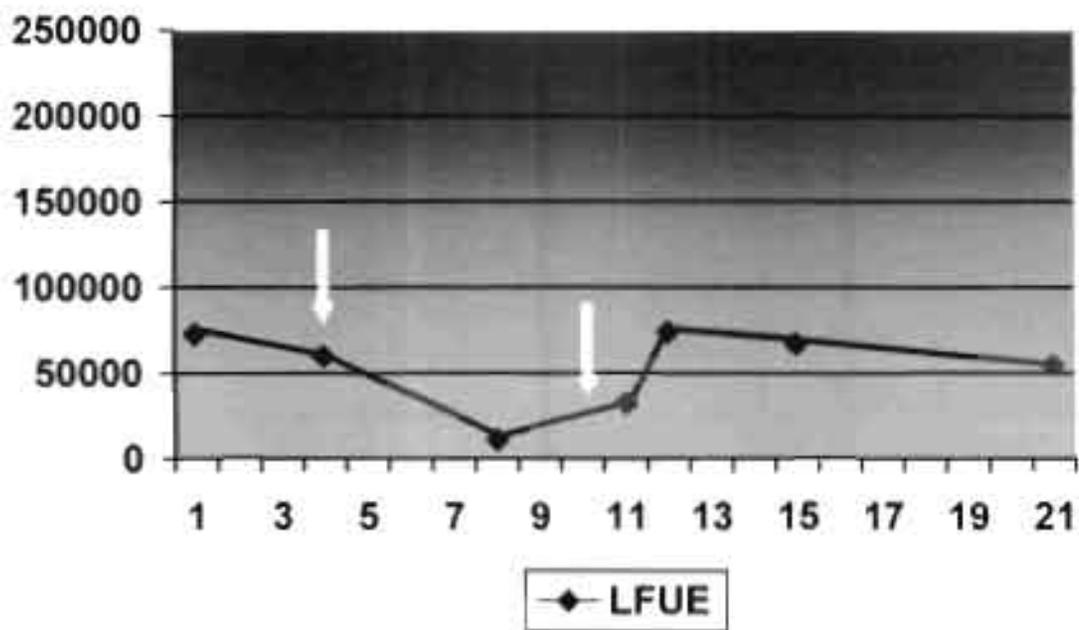


Gráfica 4



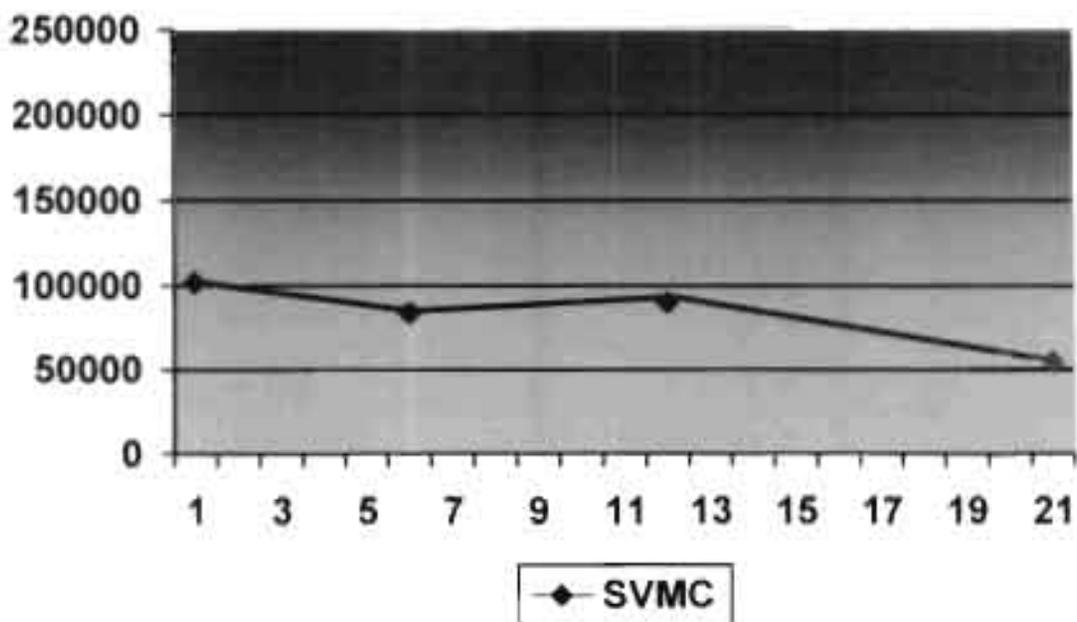
Aféresis de plaquetas

Gráfica 5

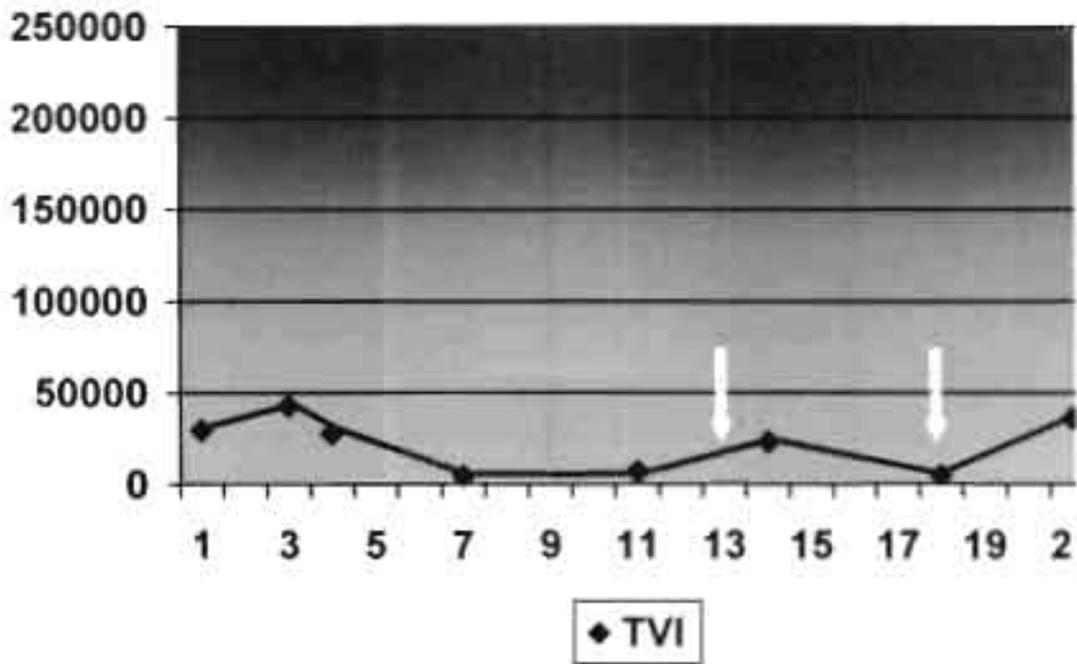


Aféresis de plaquetas

Gráfica 6

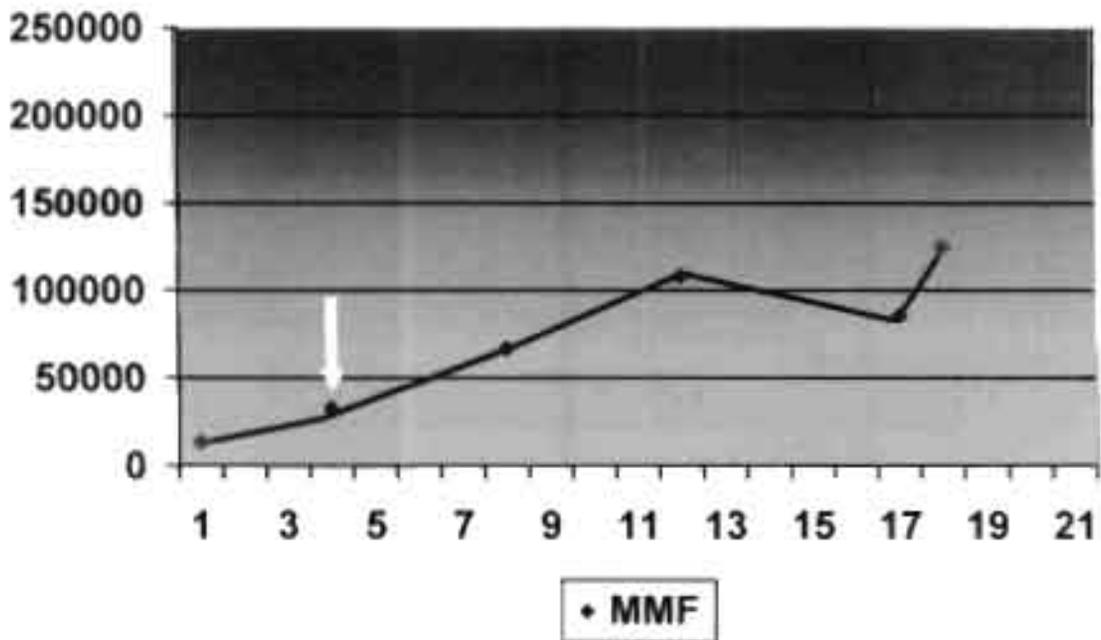


Gráfica 7



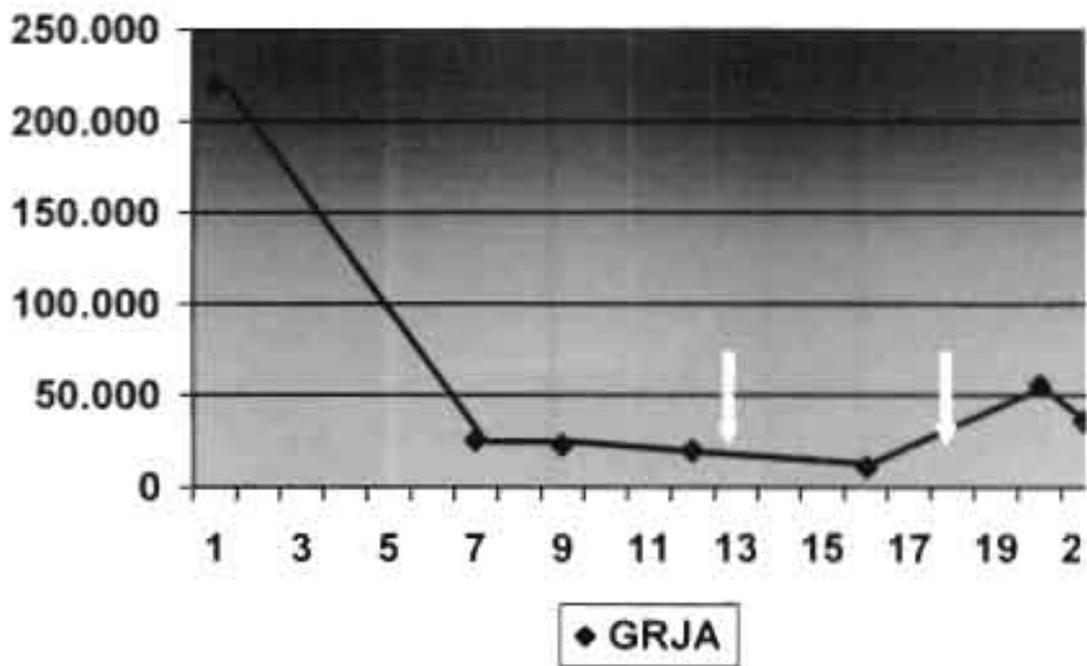
Aféresis de plaquetas

Gráfica 8



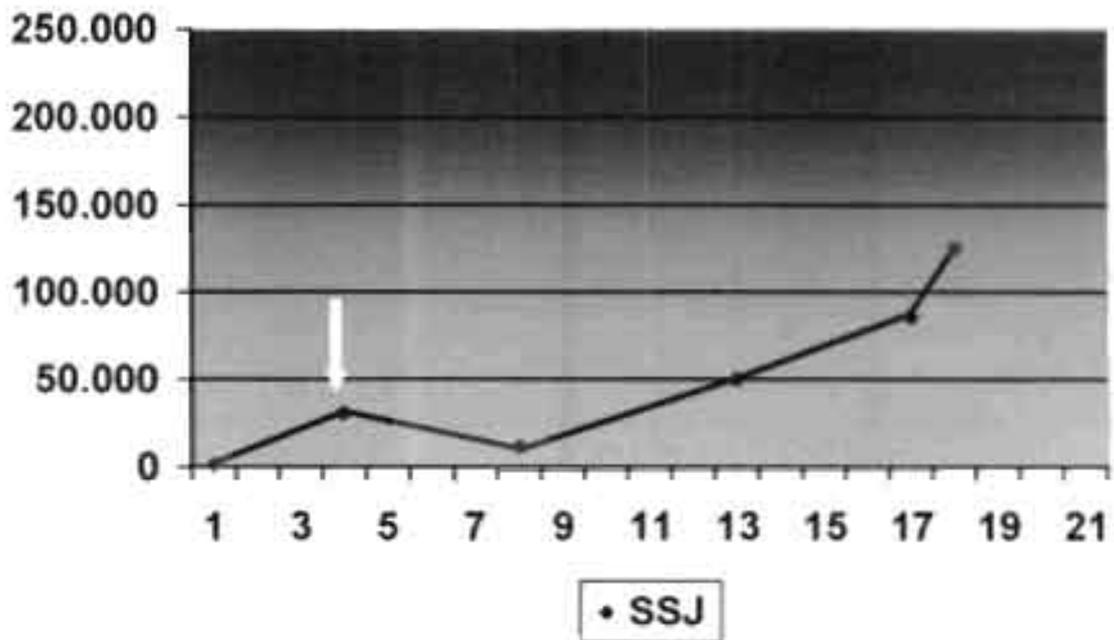
Aféresis de plaquetas

Gráfica 9



Aferesis de plaquetas

Gráfica 10



Aferesis de plaquetas

Gráfica 11

## BIBLIOGRAFIA

1. Webb, I., Anderson, KC. Risks, Costs, and alternatives to platelet transfusions. *Leukemia and Lymphoma*, 1999, Vol. 34 (1-2): 71-84.
2. Tepler, I., Elias, L., Smith II, et al. A randomized placebo-controlled trial of recombinant human interleukin-11 in cancer patients with severe thrombocytopenia due to chemotherapy. *Rapid communication, Blood*. 1996, Vol. 87 (9): 3607-3614.
3. Gordon, MS., McCaskill-Stevens, W., Battiato, LA., et al. A phase I trial of Recombinant Human Interleukin-11 (Neumega rhIL-11 grow factor) in women with breast cancer receiving chemotherapy. *Blood*, 1996, Vol. 87(9): 3615:3615-3624.
4. Colvin, BT., Thrombocytopenia. *Clin Haematol* 1985., 14:661-681.
5. Panlilio AL, Reiss RF: Therapeutic plateletpheresis in thrombocytopenia. *Transfusion*, 1979; 19:147-152.

