

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

GUÍA PARA DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO

Trabajo final de investigación aplicada sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Postgrado en Hematología para optar por el grado y título de Maestría Profesional en Hematología

ALEJANDRA VARGAS JIMÉNEZ

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2016

Dedicatoria

A mis hijas Fio y Luty, a mi esposo Daniel y a mi hermana Mariana que con su amor, su paciencia y su apoyo, fueron los pilares para que pudiera terminar este proyecto de vida, que cuando en ocasiones se tiñó de gris, ellos siempre estuvieron a mi lado para pintar un arco iris en mi horizonte.

A mi madre que me dio en todo momento su amor, apoyo y consejo y sobretodo sus plegarias.

A Tita que ha sido todo para mí y que siempre tiene un abrazo, una palabra de aliento y todo su amor darme.

A mi hermana Meli por su cariño y su apoyo en todo momento. A mis suegros que me han dado tanto afecto y han sido mi sostén siempre que los necesité. Y finalmente a mi padre, que a pesar de la distancia siempre puedo contar con él.

Agradecimiento

Le agradezco en primer lugar a Dios, por ser mi compañía y mi fuerza en todo momento. A mi familia que me ha apoyado más allá de lo imaginable, quienes a pesar de la adversidad nunca permitieron que me diera por vencida y me dieron una razón para agradecer cada nuevo amanecer. A mi amiga Mariela porque en todo momento estuvo a mi lado, fue mi compañera incondicional en las alegrías y los infortunios, de los mejores regalos que me dejó esta etapa de mi vida.

A mis profesores, por su dedicación, consejo y comprensión. Al Dr. Buján que es mi “papá” hematológico, mi consejero y mi amigo. Al Dr. Richmond jefe de postgrado, por su gran ayuda en este proyecto y todas sus enseñanzas. Y a los que empezaron solo como profesores y ahora los considero mis amigos Dra. Granados, Dra. García, Dra. Chaverri y mi muy querido “Jefecito” el Dr. Jiménez. Siempre los llevaré en mi corazón.

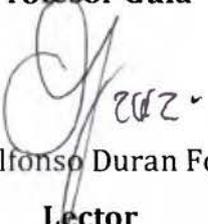
“Este trabajo final de investigación final aplicada fue aceptado por la Comisión del Programa de Estudios de Postgrado en Hematología de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Maestría Profesional en Hematología”

Dra. Cecilia Díaz Oreiro
Decana del Sistema de Estudios de Postgrado

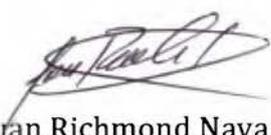


Dr. Willem Bujan Boza

Profesor Guía



Dr. Alfonso Duran Forn
Lector



Dr. Juan Richmond Navarro

Director del Programa de Postgrado en Hematología



Alejandra Vargas Jiménez
Sustentante

Tabla de contenidos

	Página
Agradecimiento y dedicatoria	II
Hoja de aprobación	III
Tabla de contenidos	IV
Resumen	VI
Lista de tablas	VII
Lista de figuras	VIII
Lista de abreviaturas	IX
Introducción	1
Objetivos	3
Diagnóstico del Síndrome Mielodisplásico	4
Pronóstico y Riesgo	18
Monitoreo del Paciente y Criterios de Respuesta al tratamiento	22
Manejo del Síndrome Mielodisplásico	24
Manejo del Síndrome Mielodisplásico de Bajo Riesgo	28
Manejo del Síndrome Mielodisplásico de Alto Riesgo	45
Manejo del Síndrome Mielodisplásico Refractario o en Recaída	62

	Página
Conclusiones	64
Bibliografía	71
Anexos	74

Resumen

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un grupo heterogéneo y complejo de enfermedades hematológicas, primariamente encontradas en la población de mayor edad. Este diagnóstico debe sospecharse en todo paciente que se presente con citopenias no explicadas por otras causas. Su heterogeneidad hace que se pueda manifestar desde una condición indolente, con una expectativa de vida considerable hasta formas altamente agresivas, tanto como una Leucemia Mieloide Aguda (LMA). Esto hace que el abordaje de esta enfermedad deba ser altamente individualizado y por tanto es mandatorio una estrategia de tratamiento adaptada al riesgo. Herramientas como la exploración morfológica de la médula ósea, citometría de flujo, análisis citogenético e hibridación fluorescente en situ, son de alto valor en el diagnóstico, clasificación y pronóstico de los SMD. Los factores pronósticos se subdividen en aquellos relacionados al las características del paciente y su condición de salud y aquellos relacionados propiamente a la enfermedad. Desde hace aproximadamente 15 años, el tratamiento se ha dictado de acuerdo la escala de riesgo del *International Prognostic Scorig System* (IPSS), de forma que se dividen los pacientes en dos grupos: los de bajo riesgo (IPSS bajo e intermedio-1) y los de alto riesgo (IPSS intermedio-2 y alto). En el primer grupo la corrección de las citopenias es el principal enfoque del tratamiento, mientras que en el segundo las terapias se dirigen a modificar la evolución de la enfermedad, retrasar la evolución a LMA y prolongar la sobrevida. Más recientemente se han incluido otras escalas de riesgo como el IPSS- revisado y el WPSS, sin embargo, estos aún no son universalmente utilizados, ya que la indicación de las diferentes drogas disponibles para el tratamiento del SMD se basa en el IPSS.

En el presente documento se propone una guía para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de los Síndromes Mielodisplásicos, utilizando como base guías internacionales tanto norteamericana como europeas.

Lista de Tablas

- Tabla 1. Evaluación de Sospecha de Síndrome Mielodisplásico. Página 5
- Tabla 2. Abordaje Diagnóstico en SMD. Página 6
- Tabla 3. WHO Clasificación de SMD, 2008. Página 7
- Tabla 4. Signos de displasia en síndromes mielodisplásicos. Página 10
- Tabla 5. Marcadores para análisis por CMF de displasia en SMD propuesto por el *International Flow Cytometry Working Group within the European Leukemia Network*. Página 14
- Tabla 6. Anormalidades cromosómicas recurrentes que proveen evidencia presuntiva de SMD primario. Página 15
- Tabla 7. Criterios de Respuesta para SMD según International Working Group. Página 23
- Tabla 8. Modelo validado para predecir la respuesta a la eritropoyetina. Página 32
- Tabla 9. Definición de la escala de riesgo EBMT. Página 42

Lista de figuras

- Figura 1. Algoritmo estándar recomendado para el análisis citogenético de los SMD. Página 16
- Figura 2. International Prognostic Scoring System (IPSS). Página 19
- Figura3 . WHO classification-based prognostic scoring system (WPSS). Página 20
- Figura 4. Revised- international prognostic scoring system (IPSS-R). Página 21
- Figura 5. Manejo del SMD de Bajo Riesgo. Página 29
- Figura 6. Relación entre el puntaje EBMT y el resultado del trasplante . (a) Mortalidad no relacionada a recidiva. Página 43
- Figura 7. Manejo del SMD de alto riesgo. Página 46

Lista de Abreviaturas

AREB- 1 Anemia refractaria con exceso de blastos-1

AREB-2 Anemia refractaria con exceso de blastos-2

ARDM –SA Anemia Refractaria con Displasia Multilineal y Sideroblastos en Anillo

ARSA Anemia Refractaria con Sideroblastos en Anillo

ATG Globulina antitimocítica

CALBG Cancer and Leukemia Group B

CMF Citometría de flujo

CMV Citomegalovirus

CRDM Citopenia refractaria con displasia multilineal

CRDU Citopenia refractaria con displasia unilineal

DFS Sobrevida libre de enfermedad

ECOG Eastern Cooperative Oncology Group

EPO Eritropoyetina

ESA Agentes estimulantes de la eritropoyesis

FAB French-American-British

FDA Food and Drug Administration

FISH Hibridación in situ

G-CSF Factor estimulante de colonias de granulocitos

GRE Glóbulos rojos empacados

GVHD Enfermedad injerto versus huésped

HCT-CI Haematopoietic Cell Trasplant Co-morbidity Index

HDAC Altas dosis de Ara-C

HE Hematoxilina –eosina

HIV Virus de Inmunodeficiencia Humana

HLA Antígenos Leucocitarios Humanos

HMA Agentes hipometilantes

HPN Hemoglobinuria Paroxística Nocturna

IPSS International Prognostic Scoring System

IPSS-R Revised International Prognostic Scoring System

ISCN International System for Human Cytogenetic Nomenclature Recommendations

IWG International Working Group

LDAC Bajas dosis de Ara-C

LMA Leucemia Mieloide Aguda

OS Sobrevida Global

RC Remisión completa

RIC Acondicionamiento de intensidad reducida

RP Remisión parcial

SMD Síndrome Mielodisplásico

SMD-U Síndrome Mielodisplásico no clasificable

TCM Trasplante de células madre

TCH Trasplante de células hematopoyéticas

TPO Trombopoyetina

TRM Mortalidad Relacionada al trasplante

WHO Organización Mundial de la Salud

WPSS WHO classification-based prognostic scoring system

Síndromes Mielodisplásicos

Guía para Diagnóstico, Tratamiento y Seguimiento

1. Introducción

Los Síndromes Mielodisplásicos (SMD) son desórdenes clonales de las células madre hematopoyéticas, caracterizados por cambios displásicos en una o más líneas celulares, hematopoyesis ineficaz, lo cual se traduce en citopenias en sangre periférica y aumento del riesgo de evolución leucémica.^{1,4}

La incidencia de esta enfermedad es mayor conforme avanza la edad, con una media entre 65-70 años. Esto hace que su manejo pueda ser complicado, debido a la presencia de comorbilidades no hematológicas e incapacidad para tolerar algunos tratamientos intensivos por parte de estos pacientes de edad avanzada.²

En nuestro país no contamos con información referente a la incidencia o mortalidad por esta patología. En Europa la incidencia en población general es de 5/100000 personas por año, mientras que en mayores de 60 años la incidencia es 25-50/100000 personas por año.³ Hasta un 10% de los pacientes son menores de 50 años. No se han descrito diferencias étnicas en cuanto a la incidencia de SMD.¹

La etiología de los SMD es conocida solo en el 15% de los casos. En los pacientes pediátricos, más que en los adultos, puede identificarse una predisposición heredada, principalmente en casos de Síndrome de Down, Anemia de Fanconi y Neurofibromatosis. Entre los factores ambientales se incluyen: uso previo de quimioterapia (agentes alquilantes y análogos de purinas), radioterapia, radiación ionizante, tabaquismo. Se han reconocido factores ocupacionales como exposición a benceno y sus derivados, y además se ha notado un aumento de la incidencia entre trabajadores de la industria agrícola.¹

Su curso es heterogéneo y hasta en un tercio de los casos puede haber evolución a Leucemia Mieloide Aguda (LMA).¹ Estos pacientes que evolucionan a LMA experimentan menor tasa de respuesta a tratamiento estándar que los pacientes con LMA de novo.²

El objetivo del presente documento es proponer una guía para el abordaje diagnóstico y terapéutico de los pacientes adultos con diagnóstico de Síndrome Mielodisplásico en los servicios de Hematología de los hospitales de la Caja Costarricense de Seguro Social, basado en las guías internacionales actualizadas.

2. Objetivos

2.2 Objetivo principal

Proponer una guía para el abordaje diagnóstico y terapéutico de los pacientes adultos con diagnóstico de Síndrome Mielodisplásico en los servicios de Hematología de los hospitales de la Caja Costarricense de Seguro Social, basado en las guías internacionales actualizadas.

3. Diagnóstico de Síndrome Mielodisplásico

El diagnóstico de SMD debe ser considerado en pacientes con citopenias de causa no explicada.⁴ En la tabla 1 se resume el abordaje clínico y de laboratorio inicial de los pacientes con sospecha de SMD.

El abordaje diagnóstico inicia con la exclusión de causas no malignas de citopenias. Se debe recolectar datos relativos a exposición previa a quimioterapia, radiación, radioinmunoterapia, yodo radiactivo, así como exposiciones ocupacionales o recreacionales, principalmente a benceno. Deben consignarse en la historia clínica medicación, consumo de alcohol o tabaco, tendencia a sangrado o equimosis e infecciones.³ La correlación entre radiación y SMD ha sido demostrado tanto en los sobrevivientes de la bomba atómica en Japón, así como en los trabajadores afectados durante el accidente atómico en Chernobyl.⁹

En pacientes jóvenes la historia familiar podría orientar a desórdenes heredados de falla medular. Es mandatorio además, realizar un examen físico detallado.³ Ciertas características fenotípicas podrían sugerir un fallo medular congénito. Hasta un 20% de los pacientes con SMD pueden presentar esplenomegalia y un 10% hepatomegalia. Además estos hallazgos pueden sugerir un traslape con un síndrome mieloproliferativo crónico.

Los niveles de hierro sérico y ferritina pueden estar elevados. Las concentraciones de ácido úrico y de deshidrogenasa láctica pueden estar elevadas, debido a la muerte de los precursores en maduración en la médula ósea.

Una vez que se han descartado las causas no malignas de las citopenias, el abordaje diagnóstico incluye estudios morfológicos de la sangre periférica y médula ósea; biopsia de médula ósea para evaluar celularidad, fibrosis y topografía; citogenética para identificar anomalías cromosómicas recurrentes.³ En la tabla 2 se desglosa el abordaje diagnóstico de SMD y cada apartado se detalla en las secciones siguientes.

Estudios repetidos de médula ósea en semanas, meses o incluso años pueden requerirse para establecer el diagnóstico e identificar pacientes con enfermedad de progresión rápida.

Tabla 1. Evaluación de Sospecha de Síndrome Mielodisplásico [^]

Historia Clínica
Exposición previa a quimioterapia o radioterapia
Historia familiar de SMD/LMA o fibrosis pulmonar/hepática
Infecciones o sangrado recurrente
Examen Físico
Características dismórficas (sugestivas de fallo medular congénito)
Infección activa, equimosis o sangrado
Esplenomegalia
Sangre
Hemograma completo
Diferencial de línea blanca (incluye conteo absoluto de monocitos)
Análisis de frotis de sangre periférica
Conteo de reticulocitos
Deshidrogenasa láctica
Ferritina
B ₂ Microglobulina
Grupo sanguíneo y screening de anticuerpos
Serologías por Hepatitis B y C, HIV
Aspirado de Médula Ósea y Biopsia de Médula Ósea
Estudio morfológico y cuantificación de blastos (considerar análisis de citometría de flujo)
Tinción de hierro en el aspirado
Tinción de reticulina en la biopsia
Análisis citogenético

[^] se asume que todas las investigaciones por causas alternativas de anemia macrocítica, cambios sideroblásticos (si está presente) y otras citopenias se han realizado

Modificado de *Guidelines for the diagnosis and management of adult myelodysplastic syndrome* (2014) British Journal of Haematology, 164. (Se excluyeron de la tabla los estudios considerados experimentales y no recomendados en la evaluación de rutina de todos los pacientes con SMD)

Si solo existe displasia en una línea celular en la médula ósea, no hay aumento de blastos en médula ósea o sangre periférica, los sideroblastos en anillo representan menos del 15% de los precursores eritroides y ninguna de las anomalías cromosómicas recurrentes está presente, un periodo de observación de 6 meses y repetir la examinación de la médula ósea está recomendado antes de hacer el diagnóstico de SMD. Ya que estos pacientes se presentan con citopenias leves y la progresión rápida de la enfermedad es poco probable. ³

Todo paciente con sospecha de SMD debe ser abordado y manejado por un Hematólogo^{3,4}

Tabla 2. Abordaje Diagnóstico en SMD

Herramienta diagnóstica	Valor diagnóstico	Prioridad
Frotis de Sangre Periférica	Evaluación de displasia en 1 o más líneas Enumeración de blastos	Mandatorio
Aspirado de Médula Ósea	Evaluación de displasia en 1 o más líneas Enumeración de blastos Enumeración de sideroblastos en anillo	Mandatorio
Biopsia de Médula Ósea	Valoración de la celularidad, células CD34+ y presencia de fibrosis	Mandatorio
Análisis Citogenético	Detección de anomalías cromosómicas clonales adquiridas que pueden permitir un diagnóstico concluyente y también valoración pronóstica	Mandatorio
FISH	Detección de anomalías cromosómicas blanco en núcleos en interfase, después de fallo repetido de bandedo-G estándar	Recomendado
Inmunofenotipo por Citometría de Flujo	Detección de anomalías en compartimento eritroide, mielóide inmaduro, granulocítico maduro, monocitos, linfóide madura e inmadura	Recomendado
Estudio de SNP	Detección de defectos cromosómicos en alta resolución en combinación con citogenética en metafases	Sugerido
Análisis de Mutaciones de Genes Candidatos	Detección de mutaciones somáticas que pueden permitir un diagnóstico concluyente y una evaluación pronóstica confiable	Sugerido

Tomado de *Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations of the European LeukemiaNet.* (2013) Blood 122 (7)

3.1 Morfología

Un frotis de sangre periférica y médula ósea buscando características morfológicas de displasia son necesarias para el diagnóstico, clasificación y evaluación pronóstica del SMD. Esto debe ser realizado por un hematólogo o hematopatólogo.⁴

Para la evaluación de la morfología y displasia en sangre periférica y médula ósea, se recomienda la Clasificación de Neoplasias Mieloides de la Organización Mundial de la

Salud (WHO por sus siglas en inglés) del 2008.³ Esta clasificación se detalla en la Tabla 3.

Tabla 3. WHO Clasificación de SMD, 2008

Subtipo	Sangre Periférica	Médula Ósea
Citopenia Refractaria con Displasia Unilineal (CRDU)	Única o bicitopenia	Displasia en $\geq 10\%$ en una línea celular <5% de blastos
Anemia Refractaria con Sideroblastos en Anillo (ARSA)	Anemia No blastos	$\geq 15\%$ de eritroblastos con sideroblastos en anillo, solo displasia eritroide, <5% de blastos
Citopenia Refractaria con Displasia Multilineal (CRDM)	Citopenia (s) <1000 monocitos / μ l	Displasia en $\geq 10\%$ de las células en ≥ 2 líneas celulares $\pm 15\%$ de sideroblastos en anillo, <5% de blastos
Anemia Refractaria con Exceso de Blastos 1 (AREB-1)	Citopenia (s) $\leq 2-4\%$ de blastos <1000 monocitos / μ l	Displasia uni o multilineal No bastones de Auer 5-9% de blastos
Anemia Refractaria con Exceso de Blastos 2 (AREB-2)	Citopenia (s) 5-19% de blastos <1000 monocitos / μ l	Displasia uni o multilineal Bastones de Auer $\pm 10-19\%$ de blastos
SMD no Clasificable (SMD-U)	Citopenias	Displasia unilineal o no displasia pero citogenética característica de SMD, <5% de blastos
SMD Asociado a Deleción Aislada de 5q	Anemia, plaquetas normales o elevadas	Displasia eritroide unilineal, del(5q), <5% de blastos

Tomado de *Myelodysplastic Syndromes, Clinical Practice Guidelines in Oncology* (2013) J Natl Compr Canc Netw 11(7)

En pacientes con citopenia refractaria con displasia unilineal (CRDU), se presenta una única citopenia, afectando ya sea eritrocitos, neutrófilos o plaquetas. Además los cambios displásicos están presentes en 10% o más de las células en 2 o más líneas celulares. Hay menos de 1% de blastos en la sangre periférica y menos de 5% de blastos en la médula ósea. No hay presencia de cuerpos de Auer. Los monocitos en la sangre periférica son menores a 1000/ μ l.¹¹

La anemia refractaria con sideroblastos en anillo se presenta con hiperplasia eritroide megaloblastoide, la línea mieloide y megacariocítica no presentan displasia a nivel de la médula ósea, la displasia usualmente es mínima. Los blastos en la médula ósea son menores al 5% y no hay blastos en sangre periférica. Al menos 15% de los precursores eritroides en la médula ósea son sideroblastos en anillo.

Aproximadamente 10-12% de los pacientes se presentan con este tipo de SMD. La transformación a leucemia aguda es rara (1-2%) y la sobrevida media varía de 2 a 5 años según las diferentes series.¹¹

En el caso de la citopenia refractaria con displasia multilineal (CRDM), puede presentarse bicitopenia o pancitopenia. Los cambios displásicos están presentes en 10% o más de las células en 2 o más líneas celulares. Hay menos de 1% de blastos en la sangre periférica y menos de 5% de blastos en la médula ósea. No hay presencia de cuerpos de Auer. Los monocitos absolutos en la sangre periférica son menores a 1000/ μ l. La CRDM representa el 24% de todos los SMD. El riesgo de evolución a leucemia aguda es de 11% y la sobrevida global media es de 33 meses. La citopenia refractaria con displasia multilineal y sideroblastos en anillo, es un tipo de CRDM en la cual el 15% o más de los precursores eritroides son sideroblastos en anillo. Esta corresponde al 15% de los SMD y la sobrevida es similar a la CRDM.¹¹

En pacientes con anemia refractaria con exceso de blastos (AREB) hay evidencia significativa de alteración de la mielopoyesis, megacariopoyesis y eritropoyesis. Esta categoría se compone de AREB-1 y AREB-2 basado en diferencias pronósticas y riesgo de progresión a LMA. Combinadas las dos categorías suman aproximadamente 40% de todos los casos de SMD. AREB-1 se caracteriza por 5-9% de blastos en médula ósea y menos de 5% de blastos en sangre periférica. Tiene un riesgo de progresión a LMA de 25% y una sobrevida media de 18 meses. En el caso del AREB-2 se presenta con 10-19% de blastos en la médula ósea, hasta un 33% de riesgo de progresión a LMA y una sobrevida media de 10 meses.¹¹

En el SMD con del(5q) aislada los blastos en sangre periférica o médula ósea son menores al 5%. Este subtipo se asocia a una sobrevida prolongada. La evolución citogenética es poco común. Las anormalidades citogenéticas adicionales pueden asociarse a un comportamiento más agresivo.¹¹

El SMD no clasificable se presenta con citopenias en sangre periférica, pero sin aumento de blastos en sangre periférica o médula ósea. Puede haber ausencia de

displasia pero con cambios citogenéticos característicos de SMD. No se cumplen criterios para clasificarlo en alguna de las categorías antes descritas.¹¹

A pesar que la clasificación WHO 2008, es hasta el momento en que se realiza esta revisión la recomendada en las diferentes guías, existe ya una revisión de esta clasificación, publicada en 2016 y la cual se encuentra en el Anexo 3.

En esta nueva revisión se realizan algunas modificaciones en lo referente a los SMD, por ejemplo un refinamiento en la interpretación morfológica y estudio de la citopenia y se resalta la influencia de la información genética en el diagnóstico y clasificación de los SMD.¹⁰ La citopenia es la condición “sine qua non” para el diagnóstico de SMD y en la clasificación del 2008 se hace referencia a “citopenia” al nombrar los diferentes subtipos de SMD, sin embargo, la clasificación WHO se basa principalmente en el grado de displasia y el porcentaje de blastos, mientras que las citopenias específicas tienen solo un impacto menor en la clasificación de los SMD. Por otro lado, el o los linajes que expresan displasia significativa morfológicamente, frecuentemente no correlacionan con la (s) citopenias específicas en los casos individuales de SMD. Por este motivo, la terminología para SMD en adultos ha cambiado para remover el términos como “anemia refractaria” o “citopenia refractaria” y sustituirlos por “síndrome mielodisplásico”.¹⁰

Sangre periférica y médula ósea pueden evaluarse morfológicamente utilizando tinción de May-Grünwald Giemsa (o equivalente). Deben contarse al menos 200 células en sangre periférica y 500 células en médula ósea, se recomienda incluir al menos 100 eritroblastos y 30 megacariocitos y debe cuantificarse el porcentaje de blastos.^{1,3,4}

Para clasificarse como significativo, el requisito es un porcentaje de células con displasia $\geq 10\%$ de las células nucleadas en el linaje bajo consideración.^{3,4} Las características de displasia en sangre periférica y médula ósea se resumen en la tabla 4.

Tabla 4. Signos de displasia en síndromes mielodisplásicos

<i>Sangre Periférica</i>	
Granulocitos	Pseudo Pelger-Huët, aglutinación anormal de la cromatina, hipo/degranulación, desviación izquierda
Plaquetas	Plaquetas gigantes, anisocitosis plaquetaria
Serie Roja	Anisocitosis, poiquilocitosis, eritrocitos dismórficos, policromasia, hipocromasia, megalocitos, punteado basófilo, presencia de precursores eritroides nucleados, dacriocitos, ovalocitos, fragmentación
<i>Médula ósea</i>	
Celularidad	Típicamente hipercelular, raramente hipocelular
Eritropoyesis	Cambios megaloblastoides, multi-nuclearidad, núcleo en brotes, puentes nucleares, mitosis atípicas, sideroblastosis, sideroblastos en anillo, precursores eritroides positivas para ácido peryódico de Schiff
Megacariopoyesis	Micro-megacariocitos, megacariocitos mononucleares, núcleo en forma de pesa, hipersegmentación, multi-nuclearidad con múltiples núcleos aislados
Granulopoyesis	Desviación izquierda, aumento del conteo de blastos, bastones de Auer o cuerpos de Auer, hipo/degranulación, pseudo Pelger-Huët, anomalías nucleares (hipersegmentación, aglutinación anormal de la cromatina), deficiencia de mieloperoxidasa, aumento y anomalías morfológicas de monocitos

Tomado de *Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2014)* Annals of Oncology 25 (Supl. 3)

Uno de los desafíos más importantes que se mencionan en la clasificación WHO 2016 es la diferenciación entre el SMD y las causas reactivas de citopenias y displasia. Aunque el límite para definir displasia continúa siendo 10% de células displásicas en cualquiera de los linajes hematopoyéticos, se reconoce que la presencia de displasia aún en más del 10% de las células puede ocurrir en algunos individuos normales y aún más frecuentemente en causas no neoplásicas de citopenia. Además, la identificación de displasia no es siempre reproducible aún entre hematopatólogos experimentados.¹⁰ Algunos cambios displásicos como los micromegacariocitos son relativamente específicos para mielodisplasia y poseen alta reproductibilidad.¹⁰

La enumeración de los blastos es de crítica importancia en la clasificación de los SMD. De acuerdo a un conceso recientemente establecido, un mieloblasto es definido en base a varias características nucleares y citoplásmicas, incluyendo radio núcleo/citoplasma elevado, nucléolo fácilmente visible, cromatina nuclear fina y

basofilia citoplásmica variable; pueden o no haber gránulos o bastones de Auer, pero no se identifica la zona de Golgi. Los mieloblastos en SMD pueden clasificarse como agranulares o granulares.³

En la revisión 2016 de la clasificación WHO de los SMD el porcentaje de blastos, continúa siendo crucial en definir las categorías de SMD y la estratificación del riesgo en el Revised International Prognostic Scoring System (R-IPSS) al cual se hace referencia más adelante.¹⁰

Una tinción de hierro (Azul de Prusia, tinción de Pearl) debe realizarse en todos los aspirados de médula ósea para valorar los depósitos de hierro e identificar y cuantificar los sideroblastos en anillo, los cuales deben ser $\geq 15\%$ del total de eritroblastos para ser diagnóstico de Anemia Refractaria con Sideroblastos en Anillo (ARSA) o anemia refractaria con displasia multilineal + sideroblastos en anillo (ARDM-SA).⁴

Otra modificación presente en la nueva clasificación WHO 2016, se refiere al diagnóstico de SMD no clasificable, como se detalla en la tabla 3, la presencia de 1% de blastos en sangre periférica con $\leq 5\%$ de blastos en médula ósea define el SMD no clasificable, sin embargo, la presencia de 1% de blastos no es reproducible en una única observación, por lo tanto este diagnóstico debe demostrarse al menos en dos ocasiones separadas. Otro cambio significativo en la nueva revisión es que el denominador usado para calcular el porcentaje de blastos en todas las neoplasias mieloides debe ser el total de las células nucleadas en la médula ósea, no solo las “células no eritroides”. Esto podría significar que la mayoría de los casos previamente diagnosticados como leucemia eritroide aguda subtipo eritroide/mieloide ahora pueden ser clasificados como SMD con exceso de blastos.¹⁰

3.2 Biopsia de médula ósea

Es muy útil en el caso de aspirados hipocelulares o punciones secas, donde SMD hipoplásico o SMD fibrótico pueden ser diagnosticados. Además de aportar importante información pronóstica.¹ Brinda información en cuanto a celularidad

medular, componente megacariocítico, blastos, fibrosis y presencia de células no hematológicas.³

La tinción debe incluir hematoxilina-eosina (HE) o equivalente, Giemsa, inmunohistoquímica por mieloperoxidasa, glicoforina A o C, CD34, CD117, megacariocitos (CD61 o CD42b), células monocíticas (KP1/CD68, PGM1/CD68R), CD20 (linaje B), CD3 (linaje T) e impregnación plata de Gomori para fibrosis medular.³

La médula ósea en SMD es usualmente hiper o normocelular, pero en la minoría de los pacientes (aproximadamente 10%), la médula ósea es hipocelular (SMD hipoplásico).³

La biopsia puede complementar el análisis citológico, proporcionando información sobre displasia megacarioblástica, la cual es evaluable de forma más confiable en biopsia que en aspirado de médula ósea.³

El 10-20% de los pacientes con SMD tiene moderada a severa fibrosis de la médula ósea (grado 2-3). Este hallazgo identifica un subgrupo distinto de SMD con displasia multilineal y altos requerimientos transfusionales. Esos casos deben ser diferenciados de otras neoplasias mieloides con fibrosis de la médula ósea.³

La inmunohistoquímica con anti-CD34 permite identificación y enumeración de blastos CD34+. Sin embargo, debe notarse que la clasificación WHO 2008 de SMD es derivada solo de la proporción de blastos enumerados en aspirado de médula ósea y no puede extrapolarse precisamente del porcentaje de blastos CD34+ en la biopsia de médula ósea.³

3.3 Inmunofenotipo por Citometría de Flujo (CMF)

La CMF es capaz de identificar aberraciones específicas tanto en el compartimento maduro como inmaduro entre los diferentes linajes hematopoyéticos. Aunque no se ha identificado un único parámetro inmunofenotípico que haya probado ser diagnóstico de SMD, la combinación de éstos parámetros en un sistema de puntuación

(score) ha demostrado discriminar entre SMD y otras citopenias con alta sensibilidad y aceptable especificidad.^{3,6}

Aunque es necesaria la validación prospectiva de los marcadores y patrones inmunofenotípicos en pacientes control con displasia secundaria y la estandarización en estudios multicéntricos, al momento, las anormalidades en CMF que involucren una o más líneas mieloides deben ser considerados sugestivos de SMD.³ En la tabla 5 se muestran la combinación mínima de anticuerpos para análisis por CMF de displasia en SMD establecidos por el *International Flow Cytometry Working Group within the European LeukemiaNet*.

3.4 Citogenética

Los estudios citogenéticos deben ser realizados en todos los pacientes con sospecha de SMD para confirmar el diagnóstico, informar sobre opciones de manejo y brindar información pronóstica.^{3,4} En la tabla 6 se muestran las anormalidades cromosómicas recurrentes que pueden dar evidencia presuntiva de SMD. Las mismas anormalidades citogenéticas listadas en la clasificación WHO 2008, se mantienen como definitorias de SMD en la revisión del 2016.¹⁰

La presencia de +8, -Y o del(20q) no es considerada definitoria de SMD en ausencia de características morfológicas diagnósticas de SMD. La del(5q) continúa siendo la única anormalidad citogenética que define un subtipo específico de SMD. Basado en la observación de que la presencia de una anormalidad cromosómica adicional a la del(5q) no conlleva un efecto adverso, la entidad SMD con del(5q) aislada, puede ser diagnosticada aún cuando exista una anormalidad citogenética adicional a la del(5q), excepto que ésta sea una monosomía 7 o del(7q).¹⁰

En SMD las anormalidades cromosómicas clonales pueden observarse en el 30% a más del 80% de los pacientes, dependiendo del subtipo de SMD y si la enfermedad es de novo o quimio/radioterapia inducida. En el restante 20 a 70% de los pacientes con cariotipo normal, hay evidencia creciente de alteraciones submicroscópicas como

mutaciones puntuales, microdeleciones, microamplificaciones, cambios epigenéticos o pérdida neutral del número de copias de información genética.

El análisis de G-bandeo cromosómico se realiza en células en metafase, deben analizarse al menos 20-25 metafases y debe ser reportado de acuerdo con el *International System for Human Cytogenetic Nomenclature Recommendations* (ISCN).
1,3,4,7

Según el ISCN, una clona anormal es definida por al menos dos metafases con el mismo cromosoma supernumerario o cambio estructural, o al menos tres metafases con pérdida del mismo cromosoma. Anormalidades complejas son definidas por la presencia de tres o más alteraciones independientes en al menos dos metafases.¹

Tabla 5. Marcadores para análisis por CMF de displasia en SMD propuesto por el International Flow Cytometry Working Group within the European Leukemia Network

Marcadores generales	Línea eritroide	Progenitores Hematopoyéticos	Neutrófilos maduros	Línea Monocítica
CD45	CD45	CD45	CD45	CD45
	CD71			
	CD235a			
CD34		CD34	CD34	CD34
CD117	CD117	CD117	CD117	CD117
HLA-DR		HLA-DR	HLA-DR	HLA-DR
CD11b		CD11b	CD11b	CD11b
CD13		CD13	CD13	CD13
CD16			CD16	CD16
CD33			CD33	CD33
CD14			CD14	CD14
	CD36			CD36
			CD64	CD64
CD7		CD7		
CD56		CD56	CD56	CD56
CD19		CD19		
		CD5		
				CD2
		CD15	CD15	
			CD10	

Tomado de *Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations of the European LeukemiaNet* (2013) Blood,122 (7)

El cariotipo tiene el mayor peso pronóstico dentro del IPSS-R. Las anomalías cromosómicas muestran una clara asociación con la severidad de los SMD, aumento del conteo de blastos en médula ósea y la intensidad de la displasia.¹

Además, la identificación de una anomalía citogenética específica, puede ser un marcador para valorar respuesta a la terapia.⁴

En la figura 1 se muestra el algoritmo recomendado para análisis citogenético de los SMD.

Tabla 6. Anomalías cromosómicas recurrentes que proveen evidencia presuntiva de SMD primario

Anormalidad	Frecuencia (%)
-5 o del (5q)	10-15%
-7 o del (7q)	10%
i(17q) o t(17p)	2-3%
del(12p) o t(12p)	1-2%
-13 o del (13q)	1-2%
del(11q)	1-2%
del(9q)	1%
idic(X)(q13)	1%
inv(3)/q21q26.2)	1%
t(6;9)(p23;q24)	1%
t(3;21)(q26.2;q22.1)	<1%
t(1;3)(p36.3;q21.2)	<1%
t(11;16)(q23;p13-3)	<1%
t(2;11)(p21;q23)	<1%

Tomado de *Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations of the European*

LeukemiaNet (2013) Blood,122 (7)

3.5 Genética molecular

El screening por defectos moleculares no está actualmente dentro de los estudios de rutina de los pacientes con SMD.

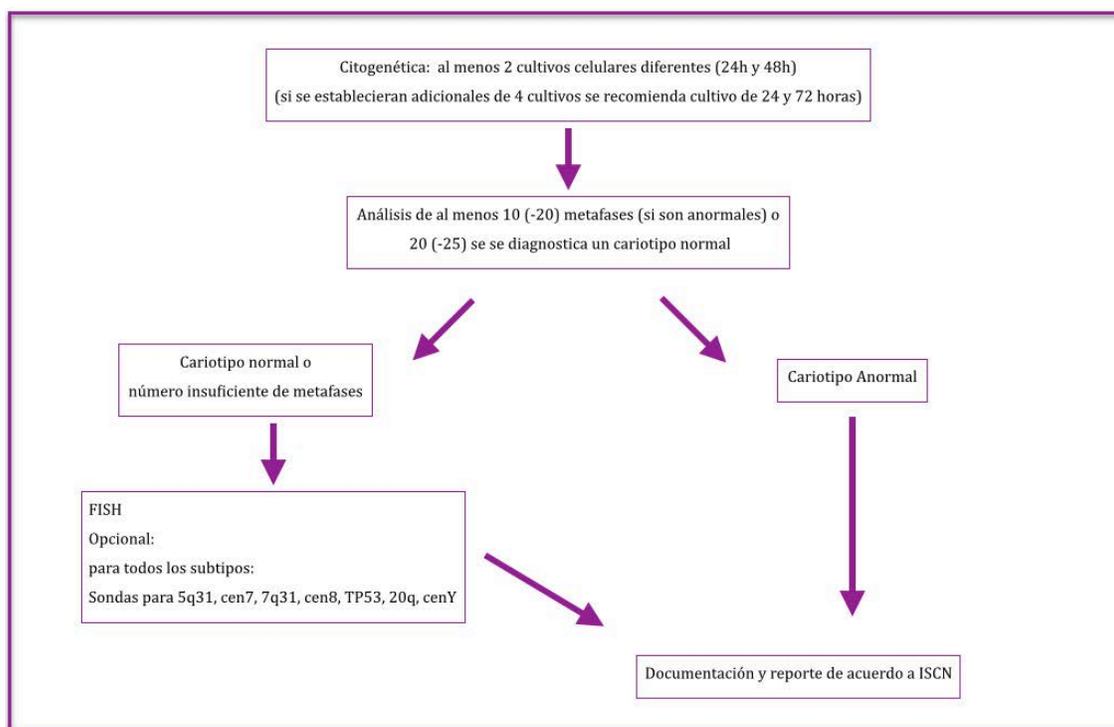
3.6 Clasificación

El diagnóstico y clasificación de los SMD debe hacerse en base a los criterios WHO 2008, que han sustituido la anterior clasificación French-American-British (FAB).^{3,4} En

la revisión del 2008 los pacientes adultos con más de 20% de blastos son clasificados como LMA; los pacientes con SMD secundario a terapia citotóxica previa se clasifican dentro de una entidad separada (neoplasias mieloides secundarias a terapia) y los pacientes con Leucemia Mielomonocítica Crónica son incluidos dentro de una nueva categoría de neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas.⁴

El subtipo específico según la clasificación WHO 2008 debe ser determinado en cada uno de los pacientes.⁴

Figura 1. Algoritmo estándar recomendado para el análisis citogenético de los SMD



Tomado de *Myelodysplastic síndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up* (2014) *Annals of Oncology* 25 (Supl. 3)

Sumario de las Recomendaciones

1. Se debe sospechar SMD en pacientes con citopenia(s) no explicadas por otras causas o macrocitos. (Grado 1A) ⁴
2. El abordaje inicial de un paciente con citopenia (s) no explicada puede no confirmar el diagnóstico de SMD. Puede ser necesario un seguimiento

adicional y reestudiar al paciente para lograr un diagnóstico firme. (Grado 2B,C) ⁴

3. El abordaje inicial de un paciente con sospecha de SMD debe incluir un conjunto mínimo de estudios y el diagnóstico diferencial de displasia en médula ósea debe tenerse en consideración. (Grado 1A.) ⁴
4. Los pacientes con SMD deben ser abordados por un Hematólogo. ⁴
5. Todos los casos de SMD deben ser clasificados de acuerdo a la Clasificación revisada de WHO 2008. (grado 1 A) ⁴
6. El análisis citogenético en médula ósea debe ser realizado en todos los pacientes con sospecha de SMD a quienes se les realice estudio de médula ósea. (Grado 1 A) ⁴

4. Pronóstico y Riesgo en Síndrome Mielodisplásico

Los SMD son un grupo extremadamente heterogéneo de enfermedades, que van desde condiciones indolentes con una expectativa de vida cercana a lo normal a formas que se aproximan a LMA. Una estrategia de tratamiento adaptada al riesgo es mandatoria para condiciones que muestran un curso clínico altamente variable.³

La sobrevida global media (OS por sus siglas en inglés) es de 15-30 meses y el riesgo de progresión a LMA es 25-35% a cinco años. La falla medular (infección y hemorragia) es la principal causa de muerte, la mayoría de los pacientes fallecen antes de evolucionar a LMA.¹

Los factores pronósticos pueden ser subdivididos en aquellos relacionados a las características del paciente y su condición general de salud y aquellos relacionados a las características de la clona de SMD.³

Las características relacionadas al paciente como la edad, estado funcional (Eastern Cooperative Oncology Group ECOG), fragilidad, cognición y las comorbilidades, son relevantes para establecer el pronóstico y la elección del tratamiento, especialmente en los pacientes de bajo riesgo.^{1,3}

Los problemas relacionados a la presencia de comorbilidades son diferentes en pacientes de bajo y alto riesgo. En los pacientes de bajo riesgo, las comorbilidades afectan el pronóstico por aumento del riesgo de muerte no leucémica. Por el contrario, en los pacientes de alto riesgo, la relevancia clínica de las comorbilidades leves a moderadas es sobrepasada por la severidad del SMD. En esos pacientes, sin embargo, las comorbilidades influyen el desenlace al reducir la elegibilidad para y la tolerancia a los tratamientos.³

La definición de riesgo relacionado a las características del SMD se basa en el uso de escalas pronósticas que combinan múltiples variables clínicas y hematológicas.³

El International Prognostic Scoring System (IPSS), creado en 1997 por el *International Myelodysplasia Risk Analysis Workshop*, toma en cuenta los blastos en médula ósea, las anormalidades citogenéticas y el número de citopenias (Figura2).³

EL IPSS ha demostrado ser útil en predecir sobrevida y riesgo de evolución a LMA en pacientes con SMD y ha sido referencia para toma de decisiones clínicas y para el diseño y análisis de estudios clínicos.³

Para propósitos terapéuticos, los pacientes con IPSS bajo e intermedio-1 son generalmente agrupados como SMD de “bajo riesgo” y los de IPSS intermedio-2 y alto como SMD de “alto riesgo”.¹

Recientemente se han identificado factores que pueden tener valor pronóstico aditivo al IPSS, éstos incluyen displasia multilineal, anemia severa/dependencia transfusional y fibrosis de la médula ósea. Estas variables han sido integradas en *WHO classification-based prognostic scoring system (WPSS)*, el cual clasifica los pacientes en cinco grupos de riesgo con diferente sobrevida y probabilidad de evolución leucémica (Figura 3). Este sistema ha sido validado e incluido en guías terapéuticas.³

Figura 2. International Prognostic Scoring System (IPSS)

Variable	Puntos				
	0	0.5	1	1.5	2
Blastos Médula ósea	<5%	5-10%		11-20%	21-30%
Cariotipo	Bueno	Intermedio	Malo		
Citopenias	0-1	2-3			
Grupo de Riesgo IPSS			Puntaje		
Bajo			0		
Intermedio-1			0.5-1		
Intermedio-2			1.5-2		
Alto			2.5-3.5		

Tomado de *Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations of the European LeukemiaNet (2013)* Blood,122 (7)

Figura 3. WHO classification-based prognostic scoring system (WPSS)

Variable	Puntos			
	0	1	2	3
Categoría WHO	AR, ARSA, SMD con del(5q) aislada	CRDM	AREB-1	AREB-2
Cariotipo	Bueno (solo del(5q), solo del(20q), solo -Y)	Intermedio (otras anormalidades)	Malo (complejo [>2 anormalidades], alterac. cromosoma 7)	-
Anemia Severa (Hb<9g/dl hombres <8g/dl mujeres)	Ausente	Presente	-	-
Fibrosis médula ósea	La presencia de fibrosis grado 2-3 de médula ósea implica un cambio de un solo paso al grupo de riesgo más avanzada después de la contabilidad para la categoría de la OMS, cariotipo, y la necesidad de transfusión			
Grupo de Riesgo WPSS		Puntaje		
Muy Bajo		0		
Bajo		1		
Intermedio		2		
Alto		3-4		
Muy Alto		5-6		

Tomado de *Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations of the European LeukemiaNet (2013)* Blood,122 (7)

Más recientemente, *el International Working Group for Prognosis in MDS* ha revisado el IPSS y creado el IPSS-Revisado (IPSS-R), el cual se detalla en la Figura 4.

El R-IPSS se encuentra en un periodo de transición y no ha sido aún, adoptado por todas las instituciones. El cálculo de este score es más complejo, además la forma en que los fármacos son usados en SMD ha sido determinada originalmente basado en el IPSS, al igual que la recomendación de trasplante de células madre.⁵

Debe hacerse notar que el IPSS-R no ha sido diseñado para ser un sistema de puntuación dinámico, y entonces puede solo brindar un pronóstico al momento del diagnóstico, el WPSS que engloba el diagnóstico según WHO, los criterios citogenéticos según IPSS y la necesidad de transfusión/ nivel de hemoglobina y también el IPSS permiten una estimación del pronóstico en cualquier punto durante el curso de la enfermedad.⁴

Es recomendado que todos los pacientes con SMD sean estratificados en cuanto al riesgo utilizando el IPSS.³

Figura 4. Revised- international prognostic scoring system (IPSS-R)

Variable	Puntaje						
	0	0.5	1	1.5	2	3	4
Citogenética	Muy bueno		Bueno		Intermedio	Malo	Muy Malo
Blastos MO	<2%		2- <5%		5-10%	>10%	
Hemoglobina	>10 g/dl		8- <10g/dl	<8 g/dl			
Plaquetas	>100 mil	50- <100mil	<50 mil				
Neutrófilos	> 800	<800					
Grupo de Riesgo citogenético				Anormalidad Citogenética			
Muy Bueno				-Y, del(11q)			
Bueno				Normal, del(5q), del(12p), del(20q), doble incluye del(5q)			
Intermedio				del(7q),+8,+19,i(17q), otros clones individuales o dobles independientes			
Malo				-7,inv(3)/t(3q)/del(3q), doble incluye -7/del(7q), complejo:3 anormalidades			
Muy Malo				Complejo: >3 anormalidades			
Grupo de Riesgo IPSS-R				Puntaje			
Muy Bajo				≤1.5			
Bajo				>1.5-3			
Intermedio				>3-4.5			
Alto				>4.5-6			
Muy Alto				>6			

Tomado de *Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations of the European LeukemiaNet* (2013) Blood,122 (7)

Sumario de las Recomendaciones

1. Todos los pacientes con SMD deben ser estratificados en cuanto al riesgo utilizando el IPSS.³
2. Debe considerarse al momento del diagnóstico para pronóstico individual de cada paciente la aplicación del IPSS-R. (Grado 1B)⁴

5. Monitoreo del Paciente y Criterios de Respuesta al Tratamiento

Los criterios de respuesta al tratamiento se basan en las recomendaciones del *International Working Group 2006* (IWG), que define dos tipos de respuesta. El primer tipo, considera intervenciones orientadas a modificar el curso de la enfermedad (principalmente alo-trasplante de células madre, quimioterapia intensiva y agentes hipometilantes) e incluye remisión completa (RC), remisión parcial (RP), enfermedad estable y progresión. El segundo tipo evalúa la mejoría de las citopenias (mejoría hematológica) en uno, dos o tres linajes (respuesta eritroide, plaquetaria y neutrofílica), y es particularmente adaptada a tratamientos tales como factores de crecimiento, que mejoran las citopenias, pero no tienen un efecto obvio en el curso de la enfermedad. Mientras que la RC y RP son generalmente asociadas con una mejoría de las citopenias, el segundo tipo de respuesta es frecuentemente designado como “enfermedad estable con mejoría hematológica”(eritroide y/o plaquetaria y/o neutrofílica).¹

La adopción de estos criterios de respuesta se recomienda tanto en el manejo clínico como en el diseño de estudios clínicos.³ Para una descripción más detallada de cada una de las categorías de respuesta se ha realizado un resumen en la tabla 7.

Sumario de las Recomendaciones

1. La adopción los criterios de respuesta de IWG 2006 se recomienda tanto en el manejo clínico como en el diseño de estudios clínicos.³

Tabla 7. Criterios de Respuesta para SMD según International Working Group

Categoría	Criterios de Respuesta
Remisión completa	MO: <5% de mieloblastos, con maduración normal de todos las líneas celulares Sangre Periférica: Hemoglobina $\geq 11\text{g/dl}$ Plaquetas $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ Neutrófilos ≥ 1000 Blastos 0%
Remisión Parcial	Todos los criterios de RC si fueron anormales antes de tratamiento excepto: Blastos en MO disminuyeron $\geq 50\%$ pero aún son mayores a 5% Celularidad y morfología no relevante
Remisión completa medular	MO: Blastos $\leq 5\%$ y disminuyeron $\geq 50\%$ del nivel pre tratamiento SP: repuesta de mejoría hematológica esta debe ser notada además de RC MO
Enfermedad estable	Falla en alcanzar al menos RP, pero no evidencia de progresión por >8 semanas
Falla	Muerte durante el tratamiento o progresión de la enfermedad caracterizada por empeoramiento de las citopenias, aumento en el porcentaje de blastos en MO, o progresión a un subtipo FAB más avanzado que el pre tratamiento
Recaída después de RC o RP	Al menos uno de los siguientes: Regreso al porcentaje de blastos en MO de etapa pretratamiento Disminución $\geq 50\%$ de la respuesta máxima obtenida en plaquetas y granulocitos Reducción $\geq 1.5\text{g/dl}$ en el nivel de hemoglobina o dependencia transfusional
Respuesta citogenética	Completa: desaparición de la anomalía citogenética, sin aparición de nuevas alteraciones Parcial: al menos 50% de reducción de la anomalía cromosómica
Progresión	Para pacientes con: <5% blastos: $\geq 50\%$ de aumento en los blastos a >5% de blastos 5-10% blastos: $\geq 50\%$ de aumento a >10% de blastos 10-20% blastos: $\geq 50\%$ de aumento a >20% de blastos 20-30% blastos: $\geq 50\%$ de aumento a >30% de blastos Cualquiera de los siguientes: Al menos 50% de disminución en la respuesta máxima en granulocitos y plaquetas Reducción en la hemoglobina $\geq 2\text{g/dl}$ Dependencia transfusional
Mejoría Hematológica:	
Respuesta eritroide pre tratamiento $\leq 11\text{g/dl}$	Aumento hemoglobina $\geq 1.5\text{g/dl}$ Reducción relevante en GRE transfundidos por un número absoluto de al menos 4 unidades de GRE /8 semanas comparado con el número de transfusiones pretratamiento en las 8 semanas precedentes. Solos los GRE transfundidos con $\text{Hb} \leq 9\text{g/dl}$ pretratamiento cuentan para evaluar la respuesta en las transfusiones
Respuesta Plaquetaria pre tratamiento $\leq 100\ 000$	Aumento absoluto $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ para pacientes iniciando con $\geq 20\ 000/\mu\text{l}$ Aumentará de $<20\ 000/\mu\text{l}$ a $> 20000/\mu\text{l}$ y por lo menos 100%
Respuesta Neutrófilica pre tratamiento <1000	Aumento de al menos 100% y un aumento absoluto >500
Progresión/recaída luego de respuesta hematológica	Al menos uno de los siguientes: Al menos 50% de disminución de la respuesta máxima en plaquetas y neutrófilos Reducción en la hemoglobina $\geq 1.5\text{g/dl}$ Dependencia de transfusiones

Tomado de *Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations of the European LeukemiaNet (2013)*

6. Manejo del Síndrome Mielodisplásico

Las recomendaciones de manejo de SMD han evolucionado a través de la era IPSS, y por lo tanto son dirigidas por este sistema pronóstico. En SMD de “bajo riesgo” se incluyen los pacientes con IPSS Bajo e Intermedio-1 y en SMD de “riesgo alto” se incluyen aquellos con IPSS Intermedio-2/Alto. No se ha esclarecido donde deben ser agrupados los pacientes con IPSS-R intermedio. No puede hacerse recomendaciones que puedan predecir la respuesta al tratamiento en relación al IPSS-R, el cual debe ser utilizado para predecir el pronóstico en todos los pacientes, pero aún no para guiar la terapia.⁴

6.1 Terapia de soporte

La terapia de soporte incluye transfusiones y antibióticos, es central para el manejo de los pacientes con SMD. Se recomienda el uso de productos irradiados después de un trasplante de células madre (TCM) o tratamiento con globulina antitímocítica (ATG)⁴ y para pacientes potencialmente candidatos a TCM.²

El manejo de soporte incluye también observación, monitoreo clínico, soporte psicosocial y calidad de vida.²

6.1.1 Manejo de la anemia con transfusión. La transfusión de glóbulos rojos empacados (GRE) está indicada principalmente para corregir la anemia sintomática y de este modo mejorar la calidad de vida. El límite de hemoglobina para transfusión puede variar de paciente a paciente debido a sus comorbilidades, como enfermedad pulmonar crónica o insuficiencia cardíaca, entonces no puede hacerse una única recomendación indicativa de transfusión.⁴ Podría ser necesario realizar transfusiones incluso cada 2-3 días, esto con el fin de aumentar la hemoglobina a un nivel > 10g/dl y de esta forma limitar los efectos de la anemia crónica, especialmente sobre la calidad de vida.¹

La transfusión crónica de GRE puede llevar a complicaciones como sobrecarga de hierro y el desarrollo de aloanticuerpos contra los glóbulos rojos. Debe considerarse

realizar un fenotipo extendido de los glóbulos rojos en los pacientes que son transfundidos regularmente y realizar estudios por Citomegalovirus (CMV) para pacientes que son elegibles para TCM.⁴

6.1.2 Manejo de neutropenia e infección. En los pacientes con SMD de bajo riesgo la neutropenia es menos frecuente que la anemia, e infrecuentemente es profunda o se presenta de forma aislada. Los leucocitos son $<1500/\text{mm}^3$ en solo 7% de los pacientes con SMD de bajo riesgo y la esta es raramente asociada a infecciones que pongan en peligro la vida, si no se están usando drogas que empeoren la neutropenia.¹

El uso de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF por sus siglas en inglés) debe ser considerado en pacientes con infecciones recurrentes con enfermedad de bajo riesgo.⁴ El uso de éstos factores de crecimiento puede mejorar la neutropenia en 60-75% de los casos, y puede ser considerado en el tratamiento de neutropenia febril adicionalmente a la terapia antimicrobiana, pero su uso prolongado no ha demostrado tener un impacto en la sobrevida.¹

El uso profiláctico de antibióticos no está recomendado en caso de neutropenia, ya que esto no ha mostrado ningún impacto en la sobrevida, pero el inicio rápido de antibiótico de amplio espectro es mandatorio en estos pacientes en caso de fiebre o síntomas de infección.¹

Aunque existen metanálisis que respaldan el uso de itraconazol como profilaxis antifúngica en pacientes bajo terapia activa para malignidades hematológicas, no hay evidencia que sugiera que esta debe ser usada rutinariamente en los pacientes con SMD.⁴

6.1.3 Manejo de la trombocitopenia y el sangrado. Conteos de plaquetas $<50000/\mu\text{l}$ se presentan en aproximadamente el 30% de los pacientes con SMD de bajo riesgo.¹ La transfusión de plaquetas es fundamental en el manejo de los episodios de sangrado en mielodisplasia. La transfusión profiláctica de plaquetas puede ser de valor sintomático en casos individualizados, sin embargo, no hay evidencia que respalde su

uso rutinario en trombocitopenia estable (en pacientes que no se encuentren bajo quimioterapia intensiva), aún con conteos de plaquetas <10000/ul.⁴

El uso a corto plazo de ácido tranexámico como medida sintomática en sangrado en mucosas puede ser beneficioso, pero debe tenerse precaución en los pacientes con cardiopatía isquémica o hematuria.⁴

El uso de andrógenos a dosis altas puede mejorar la trombocitopenia en un tercio de los pacientes con SMD de bajo riesgo, pero la respuesta es generalmente transitoria.¹

El agonista del receptor de trombopoyetina (TPO) Romiplostim a dosis altas de 500-1500µg/semana produjo respuestas plaquetarias en el 55% de los pacientes en un estudio fase II, sin embargo, este estudio fue discontinuado por observarse un aumento en el conteo de blastos en el 15% de los pacientes del grupo que recibió este medicamento, este efecto fue transitorio y revirtió al suspender el fármaco. En este estudio en el que se comparó contra placebo, Romiplostim demostró disminuir la incidencia de sangrado severo y transfusión de plaquetas. El riesgo de evolución a LMA con el uso de esta droga no se ha confirmado con el seguimiento posterior. Eltrombopag, otro agonista del receptor de TPO, se encuentra en este momento en estudios en pacientes con SMD de alto y bajo riesgo, mostrando particularmente buena respuesta en los pacientes de bajo riesgo.¹ Sin embargo el uso de agonistas del receptor de TPO no se recomienda fuera de ensayos clínicos.⁴

La globulina antitimocítica (ATG) ha mostrado respuestas plaquetarias en 35-40% de los pacientes con SMD de bajo riesgo.¹

6.1.4 Salud mental y espiritual. El diagnóstico de SMD es abrumador para el paciente y su familia. Este puede ser un diagnóstico difícil de comprender para el paciente y existen varias opciones de tratamiento (activas y de soporte) a considerar. Debe ofrecerse apoyo psicosocial y cuando sea posible contactar al paciente con grupos de apoyo.¹

Sumario de las Recomendaciones

1. La terapia de soporte debe ser pilar para todos de pacientes con SMD y citopenias sintomáticas. (Grado 1 A)⁴
2. Las transfusiones de GRE deben ofrecerse para mejorar la anemia sintomática. (Grado 1 A)⁴
3. Un nivel de hemoglobina “gatillo” para transfusión, no puede ser recomendada para todos los pacientes, este debe ser individualizado. (Grado 1 A)⁴
4. Debe considerarse un fenotipo extendido de los glóbulos rojos para los pacientes que reciben transfusiones regularmente. (Grado 2C)
5. No deben darse de rutina transfusiones de plaquetas a pacientes estables, sin sangrado que no estén recibiendo quimioterapia intensiva. (Grado 1 A)⁴
6. Deben seguirse las políticas locales en el manejo de sepsis neutropénica. (Grado 1 A)⁴
7. Las necesidades de salud emocional deben ser continuamente abordadas.⁴

7. Manejo del SMD de Bajo Riesgo

Los pacientes definidos por IPSS como bajo o intermedio-1 y por IPSS-R como muy bajo y bajo tienen un pronóstico comparativamente favorable. Las secuelas clínicas encontradas en los pacientes con SMD de bajo riesgo se relacionan con la profundidad de las citopenias y el tratamiento de soporte ofrecido. Un algoritmo que resume el manejo de los pacientes de bajo riesgo puede encontrarse en la Figura 5.

En el SMD de bajo riesgo, la principal prioridad es generalmente el tratamiento de las citopenias (más frecuentemente anemia) y la mejoría de la calidad de vida. Sin embargo, algunos de estos pacientes pueden eventualmente adquirir mal pronóstico y podrían beneficiarse de tratamientos aplicados a pacientes de alto riesgo.¹

7.1 Quelación de Hierro en SMD

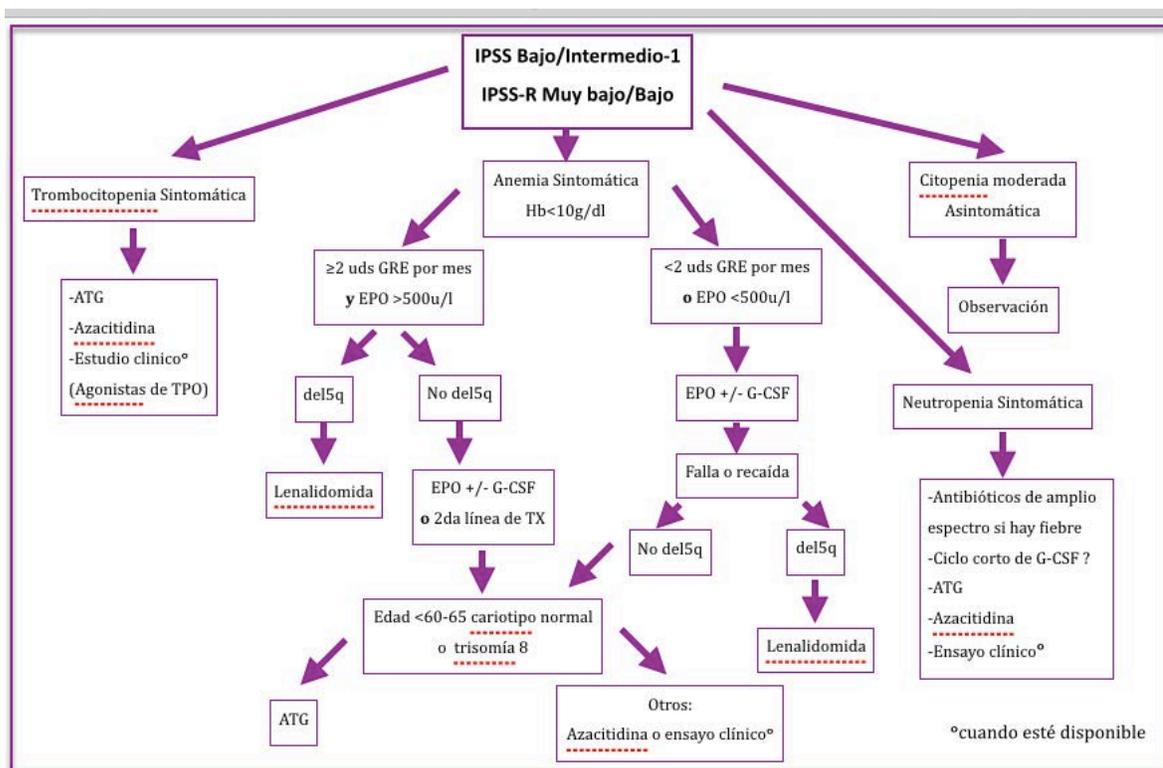
La evidencia disponible en cuanto al uso de transfusión de GRE y quelación de hierro en SMD es limitado, entonces en general, las recomendaciones son emitidas basándose en criterios para desórdenes crónicos con anemia dependiente de transfusión, en particular talasemia.³

Los GRE contienen aproximadamente 1.16mg/ml de hierro, por lo que una unidad de GRE contiene de 200-250mg de hierro y la sobrecarga de hierro puede ocurrir luego de 20-25 transfusiones.³

Un programa de transfusión crónica de GRE para pacientes con SMD resulta en sobrecarga de hierro. Los pacientes con eritropoyesis ineficaz, particularmente los pacientes con anemia sideroblástica, tienen basalmente un exceso de hierro corporal.⁴

La dependencia de transfusiones y los niveles elevados de ferritina son factores independientes de mal pronóstico para sobrevida en SMD de bajo riesgo, particularmente en pacientes con enfermedad predominantemente eritroide (AR, ARSA y del(5q)). Un aumento en la ferritina pre-trasplante, la cual no solo refleja sobrecarga de hierro, es un predictor de resultados adversos en TCH mieloablativo.^{3,4}

Figura 5. Manejo del SMD de Bajo Riesgo



Tomado de *Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up* (2014) *Annals of Oncology* 25 (Supl. 3)

Aunque la ferritina es influenciada por otros factores además de la sobrecarga de hierro, las mayoría de las guías recomiendan que la quelación de hierro se haga basado en este parámetro. El número de unidades de GRE transfundidas puede ser útil, pero es más probable que la intensidad de las transfusiones sea más relevante para el pronóstico adverso que el total de unidades transfundidas. La resonancia magnética (RMI) puede ser utilizada para cuantificar el hierro hepático y cardíaco, pero la relación carga de GRE transfundida/pronóstico no ha sido consistentemente demostrada.⁴

No hay evidencia directa que respalde un beneficio en cuanto a sobrevida para la terapia con quelación de hierro en SMD. Una pequeña proporción de los pacientes mejoran la hematopoyesis con el tratamiento quelante. Varios de los estudios dirigidos a demostrar mejoría en sobrevida para pacientes quelados, son todos

retrospectivos y metodológicamente limitados. A pesar de esto, es casi una recomendación universal la quelación de hierro en pacientes seleccionados con SMD.⁴

La recomendación actual es que la quelación de hierro debe ser considerada en pacientes en AR, ARSA y SMD con del(5q) y niveles de ferritina mayores a 1000ng/ml después de aproximadamente 25 unidades de GRE transfundidas. Los pacientes candidatos a alo-TCM deben ser considerados para una terapia de quelación de hierro adecuada previo al régimen de acondicionamiento para trasplante.³

El deferasirox es el único agente aprobado para quelación de hierro en pacientes con SMD (cuando la terapia con deferoxamina está contraindicada o es inadecuada). Este agente fue aprobado después de un estudio fase 2 donde solo 47 de los 1009 pacientes presentaban SMD, en este se demostró una clara reducción en los niveles de ferritina y de especies lábiles de hierro plasmáticas luego de 1-2 años de terapia, pero la tolerancia aún no es clara. Solo la mitad de los pacientes completa un año de tratamiento, la mayoría por efectos adversos. La US Food and Drug Administration (FDA) ha agregado un “black box warning” a la etiqueta del deferasirox para aumentar la vigilancia en cuanto a insuficiencia renal y hepática y hemorragia digestiva.⁴

La deferoxamina continúa siendo la terapia de elección, ya que es la que posee la experiencia clínica más prolongada, es segura y eficaz si es adecuadamente monitoreada, aunque algo engorroso en comparación a sus competidores orales. La deferiprona es eficaz, sin embargo, se ha asociado a agranulocitosis.^{3,4}

Sumario de Recomendaciones

1. La quelación de hierro no puede ser recomendada de forma rutinaria en pacientes con SMD con sobrecarga de hierro transfusional. (Grado 1C)⁴
2. Debe considerarse terapia de quelación para pacientes con muy buen pronóstico, específicamente pacientes con AR, ARSA y delección aislada de 5q con niveles de ferritina >1000ng/ml, más de 20 unidades de GRE transfundidas y que vayan a continuar recibiendo transfusiones de GRE. (Grado 2C)⁴

3. Los pacientes candidatos a alo-TCM deben ser considerados para una terapia de quelación de hierro adecuada previo al régimen de acondicionamiento para trasplante. (Grado D)³
4. La deferoxamina continúa siendo la terapia de elección con el mayor record de seguridad y eficacia de todos esos agentes. Deferasirox es recomendado para pacientes intolerantes a deferoxamina. Deferiprona puede ser considerado en pacientes con niveles basales de neutrófilos normales. (Grado 2C)⁴

7.2 Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis (ESA por sus siglas en inglés)

El tratamiento con Epoetin alfa y beta (EPO) se ha usado para tratar la anemia asociado al SMD desde hace más de 20 años.⁴

Varios estudios han investigado el uso de epoetin alfa o beta como monoterapia en dosis que van desde 30000 a 60000 UI por semana, administrado en una única o múltiples dosis subcutáneas.³

A pesar de las deficiencias en la calidad de los estudios disponibles, hay suficiente información para respaldar la seguridad de éstos fármacos en SMD. Existen también ensayos comparativos que sugieren que podría haber una ventaja en cuanto a sobrevida para los pacientes respondedores a ESA, además de una mejoría en las escalas de calidad de vida.⁴

Las características de los pacientes en los cuales se predice una alta posibilidad de respuesta a EPO han sido bien documentadas. Se ha creado un modelo para este fin, el cual debería ser utilizado. Este modelo fue diseñado y validado para el uso de EPO, pero es extrapolado para su uso con darbepoetin-alfa. Este modelo se muestra en la tabla 8.

La terapia con ESA debe ser considerada para el tratamiento de la anemia en pacientes con SMD, con IPSS bajo o intermedio -1, que cumplan con los criterios de la tabla 8 (puntaje 0 y 1).⁴

Tabla 8. Modelo validado para predecir la respuesta a la eritropoyetina

Predicción de la respuesta a ESA: Puntaje 0= 74%, puntaje 1= 23%, puntaje 2= 7%

Necesidad transfusional	Puntos	S-EPO	Puntos
<2 uds GRE/mes	0	<500 u/l	0
≥2 uds GRE/mes	1	≥500u/l	1

Tomado de *Guidelines for the diagnosis and management of adult myelodysplastic syndrome* (2014) British Journal of Haematology, 164

Los pacientes con un IPSS bajo o intermedio-1, con anemia severa o moderada (hemoglobina <10g/dl), eritropoyetina sérica menor a 500U/l y/o requerimientos transfusionales <2 unidades de GRE por mes, deben ser considerados para terapia con epoetin alfa o beta a una dosis inicial de entre 30000 -60000 UI por semana.³

Aunque la evidencia científica en cuanto a darbepoetin alfa, no es comparable con la disponible para epoetin alfa o beta, en términos de número o tamaño de los estudios, los resultados sugieren que el uso de dosis equipotentes de este agente (150-300µg), puede resultar en efectos clínicos similares a aquellos obtenidos con epoetin alfa o beta (aproximadamente 60% de respuestas eritroides según los criterios de respuesta de IWG 2006).^{1,3} No hay de momento evidencia de que un ESA sea superior a otro.¹

La respuesta a ESA ocurre entre las 8-12 semanas de tratamiento.^{1,2} La duración media de esa es de aproximadamente 2 años, siendo más prolongadas en pacientes con respuesta eritrocitaria completa, IPSS bajo o intermedio-1, blastos en médula ósea <5% y sin datos de displasia multilineal.^{1,4}

Debe verificarse la repleción de las reservas de hierro antes del inicio de la terapia con ESA.²

Para los pacientes con fenotipos no sideroblásticos, el tratamiento debe iniciar con EPO o darbepoetin únicamente. La recomendación es iniciar con una dosis de 30000UI/ semana por ocho semanas. Si no hay respuesta a las 8 semanas la dosis debe ser duplicada a 60000 UI/semana o 30000 UI dos veces por semanas, por 8 semanas más.⁴

La dosis inicial de darbepoetin debe ser 300µg cada 14 días o 150µg cada 7 días. La dosis puede ser incrementada en no respondedores a un máximo de 300µg por semana por un periodo de prueba de 8 semanas.⁴

La adición de G-CSF en pacientes con fenotipo no sideroblástico no es tan exitoso como en los pacientes que si lo poseen.⁴

En los pacientes con fenotipo sideroblástico el tratamiento es similar, pero existe evidencia convincente de sinergismo con G-CSF, llevando a una respuesta global de 50% en pacientes con ARSA. Es recomendado entonces, que los esquemas antes mencionados de ESA sean combinados con G-CSF desde el comienzo en estos pacientes. La mayoría de la evidencia clínica sugiere que la dosis de 300µg dividido en 2-3 dosis por semana con aumento a 300µg tres veces por semana en no respondedores es adecuada.⁴

Como se menciona anteriormente, se debe considerar un periodo máximo de prueba de 16 semanas. Algunos estudios han sugerido que prolongar el periodo de prueba a 26-36 semanas aumenta la proporción de respondedores. Sin embargo los criterios de respuesta utilizados en estos estudios no fueron tan estrictos.⁴

Los criterios estrictos de respuesta son los siguientes:⁴

Respuesta eritroide completa: consecución de Hemoglobina >11.5g/dl e independencia de transfusiones.

Respuesta eritroide parcial: incremento >2g/dl en la hemoglobina e independencia de transfusiones, pero hemoglobina se mantiene <11.5g/dl.

Para los pacientes que alcanzan una respuesta eritroide completa prolongada, la dosis de ESA puede ser disminuida lentamente, hasta la menor dosis con la que se mantenga la respuesta. Si se pierde la respuesta a las dosis máximas debe considerarse una deficiencia funcional de hierro, pero esto no es tan frecuente como en los pacientes con insuficiencia renal.⁴

Los pacientes con SMD de alto riesgo, son en general, no considerados tributarios a terapia con ESA, debido a mala respuesta, corta sobrevida y aumento en el uso de agentes hipometilantes y trasplante de células madre, lo cual requiere tratamiento de soporte con transfusión de GRE.⁴

En marzo 2007 y 2008 la FDA (Food and Drug Administration) anunció una alerta y reforzó la advertencia de seguridad para el uso de ESA. Se hace notar un aumento en la mortalidad, posible fomento de tumores y eventos tromboembólicos que fueron notados en pacientes sin SMD que estaban recibiendo ESA, cuando la dosis es dirigida a un nivel meta de hemoglobina mayor a 12 g/dl. Sin embargo, estos agentes han sido utilizados de forma segura en un gran número de pacientes adultos con SMD y se ha convertido en una herramienta importante para la mejoría sintomática de los pacientes con anemia asociada a SMD, frecuentemente con una disminución en los requerimientos transfusionales. Además no se ha observado un efecto negativo sobre la sobrevida o la progresión a Leucemia Mieloide Aguda con el uso de estos agentes a largo plazo. Por esta razón, se ha modificado el nivel meta de hemoglobina, siendo ahora $\leq 12\text{g/dl}$.^{2,4}

Sumario de las Recomendaciones

1. Los pacientes con SMD con IPSS bajo o intermedio-1, con anemia sintomática, que cumplan con los criterios para puntaje predictivo de respuesta intermedio o alto, deben ser considerados para terapia con ESA. (Grado 1B)
2. Pacientes con fenotipo no sideroblástico deben recibir terapia de prueba con ESA. (Grado 1B)
3. Pacientes con fenotipo sideroblástico deben recibir terapia de prueba combinada con ESA y G-CSF. (Grado 1B)
4. Los pacientes deben recibir un periodo máximo de prueba de 16 semanas de tratamiento. Esto debe comprender 8 semanas a la dosis inicial de ESA \pm G-CSF y además 8 semanas a las dosis máximas, si es requerido.(Grado 2B)
5. Pacientes que alcancen una respuesta eritroide completa o parcial según los criterios aceptados, deben continuar terapia a largo plazo hasta la pérdida de la

misma y a la mínima dosis de ESA requerida para mantener esta respuesta.
(Grado 2B)

6. El nivel de hemoglobina no debe llegar a ser mayor de 12g/dl. (Grado C)

7.3. *Terapia Inmunosupresora*

En algunos pacientes con SMD de bajo riesgo pareciera existir un componente de disregulación inmunológica. Se ha observado un aumento de fenómenos autoinmunes, aumento de la actividad de los linfocitos T citotóxicos y disregulación de las células T reguladoras. Estos aspectos sugieren alguna utilidad de la terapia inmunosupresora en un grupo de pacientes con SMD.⁴ Entre las drogas inmunosupresoras se incluyen la globulina antitimocítica (ATG), globulina antilinfocítica, que puede acompañarse o no de ciclosporina.¹

7.3.1 *Globulina Antilinfocítica/Antitimocítica.* puede producir respuesta eritroides en 25-40% de los pacientes tratados.¹ La respuesta es mejor si la terapia se instaura tempranamente después del inicio de la dependencia transfusional (historia de transfusión menor a 2 años), en pacientes menores de 65 años, SMD de bajo riesgo, cariotipo normal o posiblemente con trisomía 8, ausencia de exceso de blastos, pacientes con trombocitopenia más anemia, genotipo HLA DR15 y en presencia de una clona de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN).^{1,2,3}

Inicialmente se pensó que esta terapia era solamente efectiva en pacientes con médula ósea hipocelular, sin embargo, se ha demostrado respuesta en pacientes con médula ósea normocelular e incluso hiper celular.⁴

La terapia con ATG se ha asociado a una alta morbi/mortalidad en pacientes mayores con anemia aplásica y su uso en SMD debe ser restringido a pacientes relativamente jóvenes (<60 años), que se encuentren en forma ("fit"). Esta debe ser administrada de forma intrahospitalaria, en una unidad experimentada en el uso de este tratamiento. De preferencia debe utilizarse ATG equina, la cual en los distintos estudios se ha administrado en dosis que varían de 15 a 40 mg/m²/ día. En pacientes con anemia

aplásica, ha surgido evidencia de mayor toxicidad y menor efectividad con el uso de globulina antitimocítica de conejo en comparación con la de origen equino, sin embargo no se dispone de esta evidencia en pacientes con SMD.⁴

La ciclosporina debe introducirse luego de la aplicación de la ATG y debe continuarse por al menos 6 meses, manteniendo un nivel de entre 100-200µg/l. Debe monitorearse la presión arterial así como la función renal y hepática durante este tratamiento. Luego de la suspensión de la ciclosporina, a los 6 meses, la media de la duración de la respuesta es de dos años. En ausencia de toxicidad puede mantenerse la terapia hasta alcanzar la máxima respuesta, posteriormente puede intentarse un descenso lento, sin embargo, esto frecuentemente lleva a una pérdida de la misma, en cuyo caso debe titularse a la alta, para intentar lograr de nuevo una respuesta hematológica. Los respondedores pueden tener mejoría trilineal, pero la independencia transfusional es clínicamente lo más significativo.⁴

7.3.2. *Ciclosporina*. puede ser conveniente en pacientes mayores con evidencia de fenómenos autoinmunes asociados o médula ósea hipocelular. La respuesta es usualmente más lenta que con ATG.⁴

Sumario de las Recomendaciones

1. La terapia inmunosupresora con ATG equina puede ser recomendada en pacientes adecuados con SMD, con IPSS bajo o intermedio-1, los cuales son típicamente menores de 60 años y que tienen un cariotipo normal o con trisomía 8. (Grado 2C)

7.4. Tratamiento Inmunomodulador

7.4.1. *Talidomida*. La talidomida ha sido usada en el tratamiento de SMD, con el fin de mejorar la hematopoyesis por medio de su efecto anti-citoquina y antiangiogénico. El tratamiento con talidomida como monoterapia es capaz de reducir o eliminar la dependencia transfusional en algunos pacientes, pero el tratamiento a largo plazo es limitado por su toxicidad neurológica.³

7.4.2. *Lenalidomida*. La Lenalidomida es un análogo de talidomida, pero que carece de sus efectos secundarios, según se ha observado en estudios randomizados fase tres.³ Se ha mostrado datos alentadores en cuanto al uso de esta droga en el tratamiento de pacientes con SMD de bajo riesgo, particularmente en pacientes con del(5q).² Un estudio de List et al., donde se incluyeron pacientes con anemia sintomática dependiente de transfusiones, la mayoría de ellos con IPSS bajo o intermedio-1, mostró que un poco más de la mitad de los pacientes responden al tratamiento y logran independencia transfusional sostenida, principalmente los pacientes con del(5q) y con IPSS de bajo riesgo.³

Un estudio multicéntrico fase dos, evaluó la terapia con Lenalidomida en pacientes dependientes de transfusiones, con SMD de bajo riesgo o intermedio-1, sin del(5q). Los pacientes recibieron Lenalidomida a dosis de 10mg por día continuo o 10 mg por día por 21 días en ciclos de 28 días. De éstos 43% respondieron según los criterios modificados de IWG 2000. El 26% de los pacientes lograron independencia transfusional y 19% tuvieron respuesta citogenética. La duración de la independencia transfusional fue de 41 semanas en promedio y la media de aumento de hemoglobina fue de 3.2g/dl. El efecto adverso grado 3-4 más frecuente fue neutropenia (30%) y trombocitopenia (25%).^{2,3}

Un estudio fase III en el que se comparó lenalidomida vs placebo en pacientes con SMD de bajo riesgo, sin del(5q), dependientes de transfusiones, no elegibles para terapia con ESA, logró 26% de independencia transfusional sostenida en el grupo de lenalidomida vs 2.5% en el grupo de placebo. Esta respuesta fue mayor en el grupo que presentaba EPO <500 U/ml.¹²

Los pacientes con clones pequeñas con mutación para TP53 y/o $\geq 2\%$ de células en médula ósea fuertemente positivas por inmunohistoquímica para la tinción de TP53, tienen peor pronóstico y gran parte de ellos no responden a Lenalidomida. Este podría ser un factor a considerar en la decisión de usar Lenalidomida.⁴

La tromboprolifaxis debe ser considerada en aquellos casos donde el beneficio sobrepase los riesgos, individualizando cada caso.⁴

El manejo de los pacientes con SMD asociados a del(5q) se discute en otro apartado.

Sumario de las Recomendaciones

1. Está recomendado el uso de Lenalidomida para el tratamiento de pacientes con SMD sin del(5q) con anemia sintomática, que no hayan respondido a la terapia inicial.²

7.5. SMD asociado a del(5q)

El síndrome 5q- es caracterizado por anemia refractaria, usualmente en mujeres mayores, con macrocitosis, trombocitosis, megacariocitos no lobulados característicos e hipoplasia eritroide.⁴ Este tiene un curso relativamente indolente con una supervivencia de 6 años en promedio, sin embargo, estos paciente son usualmente dependientes de transfusiones y tiene un riesgo de transformación a LMA de 20% a 5 años.⁴

Algunos pacientes pueden tener la del(5q), pero sin las características anteriores o con características atípicas, como displasia trilineal, aumento de blastos en médula ósea o alteraciones citogenéticas adicionales.⁴

En un estudio multicéntrico, fase II, con Lenalidomida dada a dosis de 10mg por día por 21 días cada 4 semanas o 10 mg por día continuamente, en el cual se incluyeron 148 pacientes con SMD con del(5q) y anemia dependiente de transfusiones, con o sin alteraciones citogenéticas adicionales, la respuesta a la Lenalidomida fue rápida (promedio 4,6 semanas) y sostenida. La independencia transfusional evaluada a las 24 semanas se alcanzó en el 66% de los pacientes con IPSS bajo o intermedio-1 comparado con 52% de los pacientes de alto riesgo. Setenta y seis por ciento de los pacientes lograron una respuesta citogenética, 55% de ellos completa.²

En otro estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, fase 3, se comparó eficacia y seguridad de Lenalidomida 10mg y 5 mg contra placebo, en pacientes dependientes de transfusiones de GRE, con SMD de riesgo bajo o intermedio-1 con del(5q). Un cruce hacia Lenalidomida o la dosis alta de la misma es permitido luego de la semana 16. Se logró independencia transfusional por más de 26 semanas en el 56.1% de los pacientes en el grupo de Lenalidomida 10mg y en el 42.6% de los del grupo de 5mg. Las tasas de respuesta citogenética fueron de 50% (10mg) y 25% (5mg). Los efectos secundarios grado 3-4 más frecuente fueron neutropenia 75.4% y 73.9% en el grupo de Lenalidomida 10mg y 5mg respectivamente, trombocitopenia 40% (10mg) y 33% (5mg), trombosis venosa profunda (5.4% y 1.4% respectivamente). El riesgo acumulativo de transformación a LMA en los grupos de Lenalidomida combinados fue de 16.8% a 2 años y 25.1% a 3 años. Los autores enfatizan que la población de pacientes con del(5q) incluidos en este estudio incluyen casos con dependencia transfusional, anormalidades cromosómicas adicionales y blastos medulares mayores a 10%, haciendo difícil estimar el riesgo de progresión relacionado exclusivamente al uso de Lenalidomida.³

Un estudio francés estudió el riesgo de transformación leucémica asociada a Lenalidomida, este incluyó 95 pacientes tratados con 10mg de Lenalidomida por 21 días en ciclos de 28 días. De éstos 6.3% progresaron a LMA durante la evolución de estudio. El autor compara estos datos con los de un grupo de pacientes con del(5q) que nunca habían recibido Lenalidomida. A cuatro años el riesgo de progresión fue de 9% con Lenalidomida y 15.8% sin Lenalidomida, esta diferencia no alcanzó significancia estadística. Estos mismos datos fueron reproducidos en un estudio más extenso, brindando cierta seguridad en cuanto al riesgo de transformación a LMA en los pacientes tratados con Lenalidomida.⁴

La respuesta a ESA en los pacientes con del(5q) es menor que en los pacientes sin esta alteración (39% vs 52%).⁴

Pacientes seleccionados con del(5q) con IPSS bajo o intermedio -1, podrían ser candidatos a TCM, estos incluyen pacientes tratados con Lenalidomida y que no

alcanzaron independencia transfusional, aquellos que perdieron la respuesta o pacientes con dependencia transfusional no considerados aptos para tratamiento con Lenalidomida.⁴

Sumario de las Recomendaciones

1. Pacientes con SMD con del(5q), con IPSS bajo o intermedio-1, anemia sintomática, con score predictivo de respuesta intermedio o alto, deben ser considerados primero para una prueba terapéutica con ESA. (Grado 1B)⁴
2. Pacientes dependientes de transfusiones, no elegibles para prueba terapéutica con ESA, pacientes no respondedores o que pierden la respuesta a ESA, que tengan además del(5q), sin otras alteraciones citogenéticas adicionales ni exceso de blastos y un IPSS bajo o intermedio-1, deben considerarse para recibir tratamiento con Lenalidomida 10mg por día por 21 días cada 28 días. (Grado 1B). Es mandatorio discutir con el paciente acerca de los riesgos y beneficios.^{3,4}
3. Pacientes con del(5q) e IPSS bajo o intermedio-1 que no alcanzaron independencia transfusional con el uso Lenalidomida, los que perdieron la respuesta a este fármaco y aquellos considerados no elegibles para tratamiento con Lenalidomida podrían ser candidatos a TCM alogénico. (Grado 2B)⁴
4. La Lenalidomida no es recomendada para pacientes con del(5q) y blastos en médula ósea >5%, múltiples anormalidades citogenéticas además de la del(5q), con IPSS intermedio-2 o alto o con mutación del gen TP53. (Grado 2B)⁴

7.6. Trasplante Alogénico de Células Madre

El TCM alogénico es la única modalidad terapéutica que ha probado ser potencialmente curativa para los síndromes mielodisplásicos. En todos los pacientes recientemente diagnosticados debe evaluarse la posibilidad de realizar este tipo de tratamiento. La selección adecuada del paciente es un determinante importante del

resultado y la decisión de realizar un TCM alogénico en un paciente con SMD de bajo riesgo, debe basarse en un estudio cuidadoso del riesgo de progresión de la enfermedad vs la probabilidad de éxito del trasplante y la mortalidad relacionada al trasplante (TRM por sus siglas en inglés).⁴

La recomendación de TCM en pacientes con SMD deriva de estudios prospectivos randomizados y no randomizados, así como estudios de cohorte. Tomando en cuenta todos los pacientes de todos los niveles de riesgo IPSS, que recibieron un TCM alogénico, de un hermano idéntico la TRM acumulativa fue de 32% a un año y 37% a 3 años. La incidencia acumulativa de recidivas fue de 17% a un año y 23% a 3 años, resultando en una sobrevida libre de enfermedad (DFS por sus siglas en inglés) de 53% a un año y 40% a 3 años.³

No se disponen en la literatura comparaciones prospectivas en cuanto a las diferentes estrategias de temporalización del trasplante.³ A favor de un trasplante temprano los datos indican que los pacientes trasplantados con SMD de bajo riesgo tienen menor riesgo de recaída que aquellos trasplantados con una enfermedad de alto riesgo. En contra de esto otros autores sugieren que retrasar el trasplante hasta el momento de la progresión para pacientes con IPSS bajo e intermedio-1 maximiza la sobrevida global, sin embargo, en estos estudios no se incluyeron pacientes con regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida, pacientes con donadores no relacionados concordantes (matched), ni tomaron en cuenta escalas de comorbilidad.⁴

En un modelo de Markov (que consiste un modelo estocástico (es decir para caracterizar una sucesión de variables aleatorias), en que se asume que el estado futuro de un sistema depende de su estado actual), construido para examinar tres estrategias alternativas de trasplante para pacientes con SMD recientemente diagnosticado, se concluye que en los pacientes con SMD con IPSS bajo o intermedio-1 la sobrevida es mejor si el trasplante se realiza tardíamente pero antes de la progresión a LMA, mientras que en los pacientes con IPSS intermedio-2 o alto el trasplante inmediato está asociado a la máxima expectativa de vida. Sin embargo en

este estudio se pueden detectar múltiples fuentes de sesgo, en cuanto a la selección de pacientes y en la disponibilidad de datos clínicos longitudinales.³

La edad del paciente *per se* no tiene un impacto significativo en el resultado del trasplante, pero los pacientes de mayor edad usualmente poseen más comorbilidades y esto debe ser tomado en cuenta cuando se escoge un paciente para trasplante. Las escalas del *European Group of Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) y el *Haematopoietic Cell Transplant Co-morbidity Index* (HCT-CI) descrito por Sorrow et al, han sido validados en SMD y han demostrado utilidad para predecir sobrevida global y mortalidad relacionada al trasplante.⁴ En la tabla 9 se muestra la escala EBMT y en la figura 6 la relación entre el puntaje en la escala EBMT y el resultado del trasplante. El HCT-CI puede calcularse en la dirección electrónica <http://www.hctci.org/Home/Calculator>.

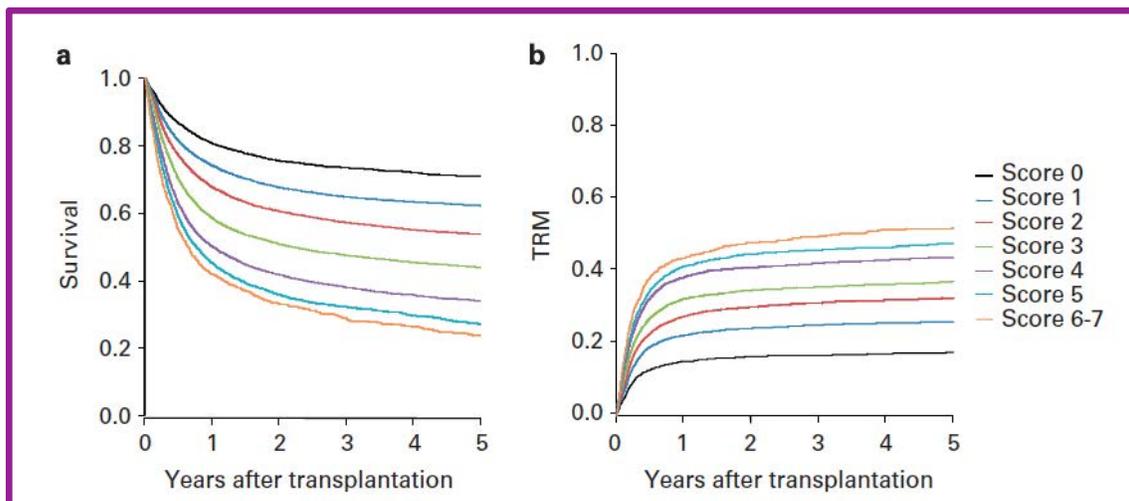
Tabla 9. Definición de la escala de riesgo EBMT

Factor de Riesgo	Puntaje
Edad del paciente en años	
<20	0
20-40	1
>40	2
Estadío de la enfermedad	
Temprano	0
Intermedio	1
Tardío	2
Tiempo entre diagnóstico y trasplante en meses	
<12	0
>12	1
Tipo de donador	
Hermano HLA idéntico	0
No emparentado, otro	1
Combinación sexo donador/receptor	
Cualquier otra	0
Donador mujer, receptor hombre	1

Estadío de la enfermedad no aplica para anemia aplásica (0 puntos), el intervalo de tiempo desde el diagnóstico no aplica en pacientes trasplantados en primera remisión completa (0 puntos,) tipo de donador no aplica en TCH autólogo (0 puntos)

Tomado de Gratwohl, Bone Marrow Transplantation (2012) 47, 749-756

Figura 6. Relación entre el puntaje EBMT y el resultado del trasplante .



Tomado de Gratwohl, Bone Marrow Transplantation (2012) 47, 749-756

Un estudio publicado en 2008 evaluó retrospectivamente el impacto de la clasificación WHO y del WPSS en el resultado obtenido en pacientes sometidos a TCH alogénico. Los datos sugieren que los pacientes de bajo riesgo según WPSS evolucionan muy bien con el trasplante alogénico, con 80% de supervivencia global a 5 años. Conforme aumenta la puntuación en el WPSS, la supervivencia a 5 años disminuye de forma progresiva a 65% en pacientes de riesgo intermedio, 40% en los de alto riesgo y 15% en los de muy alto riesgo.²

En la mayoría de las escalas de riesgo no se incluye la sobrecarga de hierro, el cual evaluado por medio de la ferritina, se asocia a una alta mortalidad no asociada a recaída y a aumento del riesgo de infecciones posterior al TCH alogénico y al acondicionamiento mieloablativo. Recientemente se ha planteado el pronóstico adverso de la hiperferritinemia, que puede aumentar independientemente de la sobrecarga de hierro.⁴

La edad del paciente y el estatus de la enfermedad determinan el régimen de acondicionamiento utilizado. En pacientes mayores de 50-60 años, principalmente aquellos con menos de 10% de blastos en la médula ósea, pueden optar por un acondicionamiento de intensidad reducida (RIC por sus siglas en inglés), si el conteo

de blastos es alto, generalmente debe darse tratamiento cito-reductivo pre-TCH. Los pacientes jóvenes independientemente del nivel de blastos existente, usualmente reciben acondicionamiento a dosis altas. Variaciones a estos abordajes pueden plantearse en el contexto individual de cada paciente y cada centro de trasplante.²

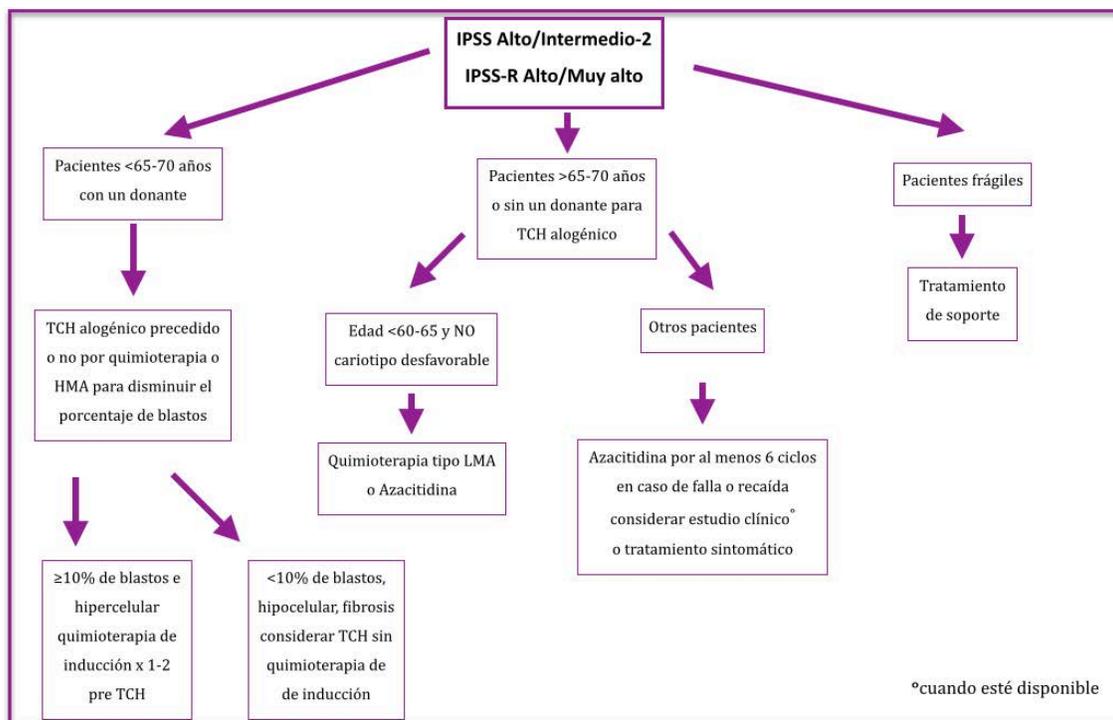
Sumario de las Recomendaciones

1. El médico debe discutir todos los pacientes elegibles para trasplante de células madre con la unidad de trasplante local y cada caso debe evaluarse de forma individualizada.⁴ (Grado 2B)
2. Debe tomarse en consideración las escalas de EBMT y HCT-CI, los cuales han sido validados para SMD.⁴ (Grado2B)
3. Debe tomarse en cuenta factores pronósticos adicionales, como la dependencia de transfusiones de GRE, los cuales pueden influenciar profundamente el pronóstico en pacientes elegibles para trasplante.⁴ (Grado 2B)
4. Datos disponibles sugieren que el trasplante de un donador no relacionado concordante tiene un resultado similar que aquellos de donantes hermanos concordantes. (Grado 2B)
5. El acondicionamiento mieloablativo es recomendado sobre el RIC cuando este pueda administrarse de forma segura. (Grado 2C)

8. Manejo del SMD de Alto Riesgo

Los pacientes con SMD de alto riesgo (IPSS intermedio 2 o alto, IPSS-R alto o muy alto) tienen de 35% a 40% de riesgo de progresión a LMA. La supervivencia es en promedio 12 meses sin tratamiento.⁴ En estos pacientes, cuando sea posible, deben utilizarse tratamientos orientados a cambiar la historia natural de la enfermedad, estos incluyen, TCH alogénico, agentes hipometilantes (HMA por sus siglas en inglés) y aunque menos frecuentemente utilizado en otras latitudes, quimioterapia (principalmente combinaciones intensivas de antraciclinas + Ara-C). En la mayoría de los SMD de más alto riesgo, los agentes hipometilantes son la primera línea de tratamiento.¹ Debe determinarse al momento del diagnóstico cuáles pacientes son candidatos a TCH y revisarlo constantemente durante la evolución de la enfermedad.⁴ En la figura 7 se incluye un algoritmo de manejo de los pacientes con SMD de alto riesgo.

Figura 7. Manejo del SMD de alto riesgo



Tomado de Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology vol 25 (Supl. 3) 2014

8.1. Agentes hipometilantes

Los agentes hipometilantes son una alternativa de tratamiento intensivo en los pacientes con SMD de alto riesgo. Éstos no representan una opción curativa pero modifican la evolución de la enfermedad, lo que traduce un beneficio en cuanto a sobrevida y es bien tolerado en pacientes mayores y con comorbilidades.⁴

Dos análogos de nucleósidos pirimidínicos (Azacitidina y Decitabina) han sido extensamente estudiados en ensayos clínicos en pacientes con SMD. En un ensayo cruzado del *Cancer and Leukemia Group B* (CALGB), 191 pacientes con diagnóstico de SMD fueron asignados al azar a recibir tratamiento de soporte o azacitidina 75mg/m² por día por 21 días cada 28 días por 4 ciclos. Se observaron tasas de remisión completa y parcial significativamente mayores en el brazo de azacitidina comparado con el brazo de tratamiento de soporte (60% vs 5%), con baja mortalidad asociada al tratamiento (<1%). La duración de la respuesta fue de 15 meses en promedio. El grupo de tratamiento de soporte tuvo 2.8 veces más transformación a LMA. Un análisis adicional de los tres estudios clínicos de CALGB con azacitidina, que utilizan la clasificación de la WHO para SMD y LMA y los criterios de respuesta de el IWG, sugieren un beneficio clínico con el uso de azacitidina en los pacientes con SMD de alto riesgo.³

La azacitidina también ha demostrado respuestas hematológicas clínicamente significativas, con 45% que alcanzan independencia transfusional vs 11% de los que reciben terapia convencional ($p<0.001$). En un estudio que incluyó 87 pacientes adultos mayores (≥ 75 años) con SMD, azacitidina mejoró significativamente la sobrevida global (OS a 2 años 55% vs 15% ($p<0.001$)), sugiriendo que este es el tratamiento de elección en adultos ≥ 75 años, con buen estado funcional y SMD de alto riesgo.⁴

El uso de azacitidina se recomienda sobre el otro HMA decitabina, debido a que la azacitidina ha demostrado ser superior al tratamiento convencional (tratamiento de soporte, bajas dosis de Ara-C, quimioterapia tipo LMA), mientras que la decitabina no

ha mostrado una clara ventaja en cuanto a sobrevida con respecto al tratamiento convencional en dos estudios fase III.^{1,3,5} De los pacientes tratados con azacitidina el 50,8% estaban vivos a dos años, mientras que en los de tratamiento convencional solo el 26,2% ($p < 0.0001$).³ La azacitidina puede aplicarse vía subcutánea o intravenosa, comparada con decitabina que requiere una infusión intravenosa que implica hospitalización.⁵

Un estudio que incluyó 282 pacientes con SMD de riesgo alto o intermedio-2, que recibieron tratamiento con azacitidina, evidenció factores independientes predictores de baja respuesta, entre estos están tratamiento previo con Ara-C a dosis bajas, blastos en médula ósea >15% y cariotipo anormal. El cariotipo complejo es predictor de corta duración de la respuesta. El estado funcional (ECOG > 2), citogenética de intermedio y mal pronóstico, conteo de blastos circulantes, requerimientos transfusionales (>4 unidades GRE en 8 semanas) fueron identificados como factores de riesgo independientes para menor sobrevida global.³

La azacitidina ha demostrado efectividad en todos los subtipos citogenéticos. Esto es muy relevante en los pacientes con $-7/\text{del}7q$ aislada, quienes con el uso de este fármaco tienen una sobrevida media tres veces mayor que con el uso de terapia convencional (13.1 meses vs 4.6 meses). De la misma manera los pacientes con monosomías 5 o 7, ya sean aisladas o como parte de un cariotipo complejo, tienen mejor sobrevida con el uso de agentes hipometilantes, que con terapia convencional.³

La azacitidina ha sido recomendada para el tratamiento de pacientes adultos con SMD con IPSS intermedio-2/alto. El tratamiento debe ser dado por un mínimo de 6 ciclos. La dosis recomendada es de $75\text{mg}/\text{m}^2$ por día por 7 días, seguido por un periodo de descanso de 21 días.⁴

Otros esquemas alternativos de azacitidina incluyen el conocido como 5-2-2 en el cual se da $75\text{mg}/\text{m}^2$ por día por 5 días, seguido de 2 días de descanso y luego 2 días más de tratamiento; el 5-2-5 en el que se utilizan $50\text{mg}/\text{m}^2$ de azacitidina u otro en el que

se dan $75\text{mg}/\text{m}^2$ por 5 días consecutivos, estos esquemas han sido estudiados en SMD de bajo riesgo con buenos resultados.

La duración óptima del tratamiento es desconocida, pero se recomienda mantener la terapia siempre que se mantenga la respuesta. La continuación de la terapia con enfermedad estable debe ser a discreción del médico y el paciente.⁴

El efecto adverso grado 3-4 más frecuente asociado al uso de azacitidina son las citopenias periféricas.³

Se recomienda realizar un aspirado de médula ósea y citogenética, antes de iniciar el tratamiento con azacitidina, y luego de seis ciclos de tratamiento, para asegurarse que la enfermedad no haya progresado. Posterior a esto queda a criterio del médico la realización de estudios ya sea ante la sospecha o evidencia de recidiva o progresión de la enfermedad.⁴

En el Anexo 2 se encuentra una guía práctica para el uso de azacitidina, *Practical use of Azacitidine in higher-risk myelodysplastic syndromes: An expert panel opinion*.⁸

En pacientes jóvenes seleccionados que alcanzan remisión completa con azacitidina, que tienen un adecuado estado funcional y una mejoría en las comorbilidades debe replantearse la posibilidad de un TCM.⁴

El uso de decitabina debe restringirse a ensayos clínicos.⁴

Sumario de las Recomendaciones

1. La azacitidina es recomendada como primera línea de tratamiento para pacientes no elegibles para TCH, con IPSS intermedio-2 o alto.^{3,4} (Grado 1 A)
2. La dosis recomendada de azacitidina es $75\text{mg}/\text{m}^2$ por día por 7 días consecutivos, pero el esquema 5-2-2 es aceptable cuando no sea práctico dar tratamiento por siete días consecutivos⁴. (Grado2B)

3. Los pacientes que responden a azacitidina deben continuar la terapia hasta que haya pérdida de la respuesta.⁴ (Grado 1 A)
4. La decisión de continuar o detener la azacitidina en los pacientes que no responden luego de 6 ciclos de tratamiento, pero que tienen enfermedad estable dependen de la preferencia del médico y el paciente.⁴ (Grado2B)

8.2 . Trasplante alogénico de células madre

Algunas de las generalidades en cuanto a este tratamiento han sido mencionadas en el apartado 6.6.

En los pacientes con SMD de alto riesgo la sobrevida independiente de la edad es corta.⁴ Hasta este momento el TCM alogénico es la única opción potencialmente curativa para los pacientes con SMD de alto riesgo. Todos los pacientes con SMD de alto riesgo, de menos de 65-70 años (aunque pacientes “fit” mayores de 70 años, también podrían ser considerados) deben ser evaluados con la intención de realizar TCM alogénico.¹ A este momento el corte de edad para TCM alogénico en SMD no ha sido definido.³

Un modelo de Markov para pacientes mayores con SMD de alto riesgo, puede apoyar el trasplante con RIC temprano, debido a una mejoría en la sobrevida comparado con el tratamiento con agentes hipometilantes, la cual persiste cuando se ajusta por la presencia de enfermedad injerto versus huésped (GVHD por sus siglas en inglés) post trasplante. En pacientes menores de 60 años con SMD de alto riesgo, el trasplante mieloablativo temprano de un donante hermano idéntico, es más beneficioso desde el punto de vista de sobrevida global.⁴

La probabilidad de que un paciente pueda recibir un TCH alogénico depende de varios factores, incluyendo la edad del paciente, su estado funcional, comorbilidades mayores, estatus psicosocial, disponibilidad de un cuidador, clasificación de riesgo según IPSS o WPSS, disponibilidad de un donante adecuado.^{1,2}

Las escalas IPSS y WPSS pueden predecir el resultado post-trasplante.⁴ Los datos sugieren que los pacientes de bajo riesgo según WPSS, tienen muy buenos resultados con HCM alogénico, con una sobrevida global a 5 años de 80%. Con el aumento del riesgo WPSS, la probabilidad de sobrevida a 5 años luego del TCM disminuye progresivamente a 65% para el riesgo intermedio, 40% para el riesgo alto y solo 15% para el riesgo muy alto.² El WPSS también puede predecir la tasa de recidiva 5 años post-trasplante, la cual aumenta de 9% en los pacientes de bajo riesgo a 70% en los de alto riesgo. En un estudio multivariable la edad no influye en la sobrevida global, sobrevida libre de enfermedad, mortalidad no relacionada a recaída o recidiva.⁴

En los pacientes con enfermedad de alto riesgo y HCT-CI ≥ 3 el beneficio de un trasplante de RIC debe sopesarse con el posible beneficio de las opciones tipo no-trasplante disponibles.⁴

El nivel de ferritina sérica pre-trasplante ($>2500\mu\text{g/l}$) correlaciona con un aumento significativo en la mortalidad relacionada al trasplante, mientras que este riesgo es bajo si la ferritina es $<2000\mu\text{g/l}$.⁴

8.2.1 Terapia de inducción de la remisión previo al TCM alogénico. Dado que el estatus de la enfermedad al momento del trasplante afecta significativamente el riesgo de recaída, parece razonable tratar de disminuir la carga tumoral previo al mismo.⁴ Grandes estudios multicéntricos retrospectivos han demostrado que el porcentaje de blastos en la médula ósea al momento del TCM afecta significativamente el éxito del mismo. Sin embargo, el hecho de que éstos sean estudios retrospectivos puede prestarse para la aparición de sesgos en la selección de los pacientes durante el tratamiento de inducción. De hecho, se reporta una mortalidad asociada al tratamiento de más del 16%, en pacientes especialmente de riesgo intermedio-2 y alto, que son elegibles para TCM alogénico y han recibido quimioterapia de inducción de la remisión.³

Según la evidencia de la que se dispone actualmente, los pacientes con blastos en médula ósea $\geq 10\%$, que sean candidatos a TCM, deben recibir quimioterapia intensiva. En estudios retrospectivos se ha reportado el uso de HMA para preparar pacientes con SMD con exceso de blastos para el trasplante y esto también se ha estudiado en ensayos clínicos, mostrando que la azacitidina se asocia a menos toxicidad y a resultados equivalentes post-trasplante. Sin embargo, no hay aún suficiente evidencia para soportar el uso de HMA con esta indicación fuera de ensayos clínicos o registros prospectivos^{3,4}

La meta de la terapia pretrasplante es inducir una respuesta citogenética completa y/o reducir el porcentaje de blastos a $< 5\%$.⁴

Por el contrario, en pacientes con blastos $< 10\%$ en médula ósea o enfermedad lentamente progresiva, o donde el riesgo de complicaciones significativas asociadas a la quimioterapia, como hipoplasia prolongada inducida por quimioterapia, es alta (por ejemplo en pacientes con médula ósea hipocelular o con excesiva fibrosis), debe considerarse la posibilidad de proceder directamente al trasplante. En el caso de pacientes sin exceso de blastos pero con anomalías cariotípicas el rol del tratamiento pretrasplante no es claro.⁴

El riesgo de retraso en la recuperación medular y aplasias post-quimioterapia es mayor en los SMD que en la LMA *de novo*, por lo que siempre que el tiempo lo permita debe identificarse un donador previo al inicio de la quimioterapia.⁴

Un beneficio adicional de la terapia pre-trasplante es identificar aquellos pacientes con enfermedad quimio-resistente, en los que el resultado posterior al aloinjerto es extremadamente pobre. Estos pacientes deben ser considerados para terapia experimental (cuando esté disponible) o tratamiento solo de soporte.⁴

8.2.2. Fuente de células madre hematopoyéticas. Un estudio randomizado que incluyó 228 receptores de TCM alogénico de hermanos idénticos, por neoplasias mieloides, 36 de los cuales presentaban SMD temprano o avanzado, no mostró una diferencia

estadísticamente significativa en cuanto a la probabilidad de recidiva de la enfermedad, entre los grupos trasplantados con células de sangre periférica o médula ósea. Sin embargo, una sobrevida significativamente diferente a los 30 meses post-trasplante se observó entre el grupo que recibió células de sangre periférica o médula ósea (68% y 60% p 0.04). En un análisis posterior, en que se agruparon retrospectivamente los pacientes en aquellos con enfermedad temprana y aquellos con enfermedad avanzada, la sobrevida global de los primeros no fue diferente entre los grupos, mientras que hubo un beneficio en cuanto a sobrevida global en los pacientes de alto riesgo a favor del grupo de sangre periférica.³

En un estudio fase 3, randomizado, prospectivo, de donantes de sangre periférica no emparentados versus células de médula ósea en pacientes con neoplasias hematológicas, entre los que se incluyen 93 pacientes con SMD temprano y avanzado, se muestra que el uso células madre de sangre periférica de donantes no emparentados se asocia con un tiempo significativamente menor de injerto de plaquetas y neutrófilos y menor incidencia de falla del injerto, pero, mayor tasa de GVHD crónico comparado con el uso de células de médula ósea. Las tasas de GVHD agudo, recaída, mortalidad no asociada a recaída y sobrevida global fueron similares en los dos grupos. No se reportaron interacciones entre el riesgo de la enfermedad y la fuente de células madre, pero los resultados no fueron reportados de acuerdo al diagnóstico.³

Según la evidencia disponible, las sangre periférica es la fuente preferida de células madre hematopoyéticas para trasplante alogénico de donador HLA-emparejado en pacientes con SMD.³

Fuentes alternativas como el cordón umbilical deben ser considerados solo dentro de ensayos clínicos.¹

8.2.3. Selección del donante. Para aquellos pacientes candidatos a TCM, la primera opción sigue siendo un hermano HLA-emparejado.² Históricamente el TCM alogénico de donantes no relacionados, se ha asociado a una alta mortalidad relacionada al

trasplante comparado con los donantes hermanos HLA idénticos.³ Sin embargo, recientemente estudios retrospectivos sugieren que el resultados con un donante no relacionado completamente emparejado (10/10) son similares a los de donantes hermanos idénticos. Entonces, el trasplante de un donador no emparentado cuando no se dispone de un hermano o si existe predisposición familiar a fallo de médula ósea/SMD/ leucemia , puede ser recomendado.^{3,4}

8.2.4. Régimen de preparación para HCT alogénico. Con respecto a los regímenes de acondicionamiento, no se dispone actualmente de estudios randomizados que comparen acondicionamiento de intensidad reducida (RIC) con acondicionamiento mieloablativo.¹

Un estudio comparó el resultado de los pacientes con anemia refractaria llevados a TCM alogénico de acuerdo a dos regímenes de acondicionamiento diferentes, busulfán y ciclofosfamida o ciclofosfamida e irradiación corporal total (TBI por sus siglas en inglés), y no encontró diferencia significativa entre ellos. Otro autor estudió 452 pacientes con SMD de todos los grupos de riesgo IPSS, que recibieron TCH alogénico de un hermano idéntico, concluyendo que los regímenes de acondicionamiento más comúnmente utilizados tienen resultados similares. Basado en lo anterior, no puede hacerse una recomendación con respecto al mejor régimen de acondicionamiento mieloablativo.³

La edad del paciente y su estado funcional generalmente define el tipo de acondicionamiento a utilizar.²

Varias comparaciones retrospectivas de RIC con acondicionamiento mieloablativo, sugieren que el RIC genera una sobrevida satisfactoria para el grupo de pacientes mayores de alto riesgo, con una menor incidencia de GVHD agudo y mortalidad relacionada al trasplante a expensas de aumento en el riesgo de recaídas de 30-40%, lo cual continúa siendo la principal razón de falla de tratamiento.⁴ Por este motivo, en pacientes menores de 55 años y sin comorbilidades, independientemente del número de blastos en médula ósea, debe ofrecerse un TCH mieloablativo.^{1,2}

Pacientes mayores de 55 o 60 años, particularmente si éstos tienen menos de 10% de blastos en la médula ósea, recibirían generalmente un TCM con RIC, si el conteo de blastos es alto, debe darse tratamiento para disminuir la carga tumoral previo al procedimiento.²

Sumario de las Recomendaciones

1. El trasplante alogénico de células madre, con o sin quimioterapia de inducción (tipo LMA) previa, debe considerarse en todos los pacientes elegibles con SMD de alto riesgo.^{3,4} (Grado 2B)
2. La elegibilidad para TCM debe basarse en HCT-CI y el estado funcional más que en la edad.^{3,4} (Grado 2B)
3. Pacientes con bajo puntaje en la escala de comorbilidad (HCT-CI < 3) deben ser considerados para TCM alogénico. El rol del trasplante en los pacientes con HCT-CI ≥ 3 no es claro.⁴ (Grado 2B)
4. Pacientes con >10% de blastos en médula ósea, deben recibir 1-2 ciclos de quimioterapia intensiva para inducir remisión previo al trasplante.⁴ (Grado 2B)
5. El uso de agentes hipometilantes como terapia de inducción de la remisión previo al trasplante no es recomendada fuera de estudios clínicos o registros prospectivos.³ (Grado D)
6. Se recomienda medir la ferritina sérica previo al trasplante para obtener información predictiva adicional.⁴ (Grado 2B)
7. Las células de sangre periférica son la fuente preferida de células madre para trasplante alogénico de donador HLA compatible en pacientes con SMD.³ (Grado D)
8. Se recomienda trasplante de donador no relacionado, cuando no se disponga de un donante hermano.⁴ (Grado 2B)
9. La intensidad del acondicionamiento depende del riesgo de la enfermedad y factores asociados al paciente.⁴ (Grado 2B)
10. En pacientes con SMD con contraindicación para el régimen de acondicionamiento mieloablativo estándar, debido a sus comorbilidades, debe

considerarse la preparación con un RIC, si es posible dentro de un ensayo clínico.³ (Grado D)

11. Pacientes que no responden a la terapia de inducción pre-trasplante, no deben recibir un TCM alogénico y deben ser considerados para tratamiento experimental (si está disponible) o solo tratamiento de soporte.⁴ (Grado 2B)

8.3. Trasplante autólogo de células madre

En general la factibilidad de un trasplante autólogo en pacientes sin un donante adecuado van de 49 a 61%, las principales razones para el fallo son recolección escasa y recaída temprana luego de la quimioterapia de inducción.³

Los regímenes de acondicionamiento más utilizados incluyen busulfán y ciclofosfamida, menos frecuentemente combinación de ciclofosfamida con otras drogas (busulfán y etopósido) y raramente TBI.³

La mortalidad asociada al trasplante oscila entre 0% y 27%, y la sobrevida global a 4 años entre 18% y 39%. El trasplante en primera remisión completa, edad menor a 40 años y citogenética favorable son predictores de mejor sobrevida luego de trasplante autólogo en la mayoría de los estudios.³

Un estudio randomizado que incluyó un total de 1770 pacientes con SMD de alto riesgo y LMA *de novo* o secundaria, que fueron aleatoriamente asignados para terapia de inducción con dosis estándar o altas dosis de Ara-C (HDAC por sus siglas en inglés) y mantenimiento post-remisión o TCM autólogo, no encontró diferencia entre los dos brazos de inducción ni entre los dos brazos de terapia de mantenimiento post-remisión. En el estudio Criant, el cual compara el valor de TCM alogénico vs autólogo y quimioterapia en pacientes con SMD con IPSS intermedio-1, intermedio-2 y de alto riesgo o LMA asociada a SMD, indica que el trasplante autólogo no proporciona una sobrevida más prologada que la quimioterapia intensiva.³

Basado en la evidencia disponible, no puede recomendarse el uso de TCM autólogo para pacientes sin un donante adecuado quienes estén recibiendo quimioterapia intensiva.

Sumario de las Recomendaciones

1. El TCM autólogo para SMD no es recomendado fuera de ensayos clínicos.⁴
(Grado 2B)

8.4. Quimioterapia Intensiva para Pacientes no Elegibles a TCM alogénico

En pacientes no elegibles para TCM la quimioterapia intensiva tipo LMA puede ser utilizada con la intención de alcanzar respuesta de la enfermedad y mejorar la sobrevida. Las ventajas de esta modalidad de tratamiento son mejoría de la calidad de vida si se logra una remisión completa y una pequeña posibilidad de sobrevida libre de enfermedad prolongada.⁴

Los pacientes con cariotipo normal tienen una sobrevida media de 18 meses, mientras que aquellos con cariotipo de alto riesgo (≥ 3 anormalidades no relacionadas o alteraciones del cromosoma 7) tienen una sobrevida media de 4 meses. El estudio más grande disponible de quimioterapia intensiva en pacientes con SMD de alto riesgo, ampliamente respalda estos datos. Por esta razón, se recomienda contar con los resultados de la citogenética antes de iniciar quimioterapia intensiva en pacientes mayores con SMD y no hay evidencia de que este retraso en el tratamiento pueda ser perjudicial.⁴

En los regímenes de inducción, dosis estándar de Ara-C (100-200mg/m² cada 12 o 24 horas por 5 a 10 días) son combinadas con antraciclinas (idarrubicina, daunorrubicina, mitoxantrone), análogos de nucleósidos (fludarabina) o inhibidores de la topoisomerasa (tepotecan o etopósido). Las tasas de remisión completa oscilan entre 24% a 70%, con una tasa de recaídas de 33% a 91%. La mortalidad relacionada al tratamiento va de 2% a 42%.³ No se ha demostrado mejores resultados con la

adición de factores estimulantes de colonias granulocíticas o factores estimulantes de colonias de granulocitos y macrófagos.¹

En general, las tasas de remisión son menores que en la LMA *de novo*, la duración de la remisión es frecuentemente más corta (media 10-12 meses) y las complicaciones asociadas a la terapia por aplasia medular, como sangrado e infecciones son más frecuentes.⁴

Varios esquemas basados en dosis intermedias o altas de Ara-C han sido reportados, ya sea solos o en combinación con fludarabina, antraciclinas o tepotecan. La tasa de remisión completa varía entre 34% y 80%, con mortalidad relacionada del tratamiento que va de 0% a 36%. La probabilidad acumulativa de sobrevida a 4-5 años en pacientes tratados con quimioterapia intensiva va del 8% al 33%.³

Un análisis de 160 pacientes con edades por arriba de los 60 años con SMD de alto riesgo o LMA, muestra un tasa de mortalidad temprana del 10%, además 42% de los pacientes fueron incapaces de recibir tratamiento de consolidación, luego de alcanzar remisión completa. Menor edad, buen estado funcional, citogenética favorable de acuerdo a la estratificación de IPSS son factores pronósticos independientes asociados con sobrevida.⁴

En el estudio Criant, un estudio randomizado fase 3, en el que se compara el valor del TCH alogénico vs TCH autólogo y quimioterapia en pacientes con SMD con IPSS intermedio-1, intermedio-2 o alto riesgo o LMA asociada SMD. Los pacientes que alcanzaron remisión completa luego de quimioterapia de inducción fueron asignados en una base a intención-de-tratar a recibir TCH alogénico luego de un ciclo de quimioterapia de consolidación de acuerdo a la disponibilidad de un donante hermano HLA idéntico. Los pacientes sin un donante y en remisión completa luego de un ciclo de consolidación fueron aleatoriamente asignados a recibir un segundo ciclo de consolidación o un trasplante HCT autólogo de sangre periférica. Los resultados mostraron que la existencia de un donante resulta en una mejor sobrevida libre de enfermedad en pacientes con características citogenéticas intermedias o de mal

pronóstico, mientras que no hubo diferencia significativa entre los pacientes con o sin donante con citogenética de bajo riesgo. La supervivencia global y libre de enfermedad a 4 años de la randomización de los pacientes sin un donante quienes recibieron quimioterapia de consolidación con Ara-C fue de 27% y 22% respectivamente. Como se mencionó previamente, el TCM autólogo no provee una supervivencia superior que la quimioterapia intensiva. Las características citogenéticas fueron el factor pronóstico asociado a la enfermedad más significativo.³

La quimioterapia de inducción debe ser considerada en pacientes “fit”, sin un donante adecuado, que sean menores de 65-70 años y que tengan >10% de blastos en la médula ósea, sin citogenética adversa. Todos los pacientes que alcancen remisión completa post quimioterapia de inducción sin sufrir complicaciones severas, deben recibir quimioterapia post-remisión.^{1,3}

La comparación entre quimioterapia intensiva y azacitidina, sugiere superioridad de la azacitidina sin alcanzar significancia estadística.¹

Sumario de las Recomendaciones

1. En los pacientes mayores “fit” sin cariotipo adverso, la opción de azacitidina versus quimioterapia intensiva debe ser cuidadosamente discutida.⁴ (Grado 2B)
2. La quimioterapia de inducción (esquemas usados en LMA *de novo*) debe ser considerada en pacientes “fit”, sin un donante adecuado, que sean menores de 65-70 años y que tengan >10% de blastos en la médula ósea sin citogenética adversa. (Grado 2B)
3. Todos los pacientes que alcancen remisión completa post quimioterapia de inducción sin sufrir complicaciones severas, deben recibir quimioterapia post-remisión.³ (Grado 2B)

8.5. Bajas Dosis de Quimioterapia

Aunque Ara-C a bajas dosis (LDAC por sus siglas en inglés) tiene actividad tanto en los SMD de bajo como de alto riesgo, la superioridad de la azacitidina sobre las bajas dosis de Ara-C, demostrada en el estudio AZA 001, han hecho que el tratamiento con LDAC sea obsoleto en SMD de alto riesgo.⁴

En un estudio randomizado, fase 3, que incluyó 141 pacientes con SMD, se comparó LDAC (10mg/m² SC dos veces al día por 21 días consecutivos) vs tratamiento de soporte. La tasa de respuesta global a un único ciclo de LDAC fue de 32%, con una duración media de la respuesta de 5.9 meses. Se observó una disminución en los requerimientos transfusionales luego de 3 meses de tratamiento en el brazo de LDAC, aunque las infecciones fueron más comunes. No hubo diferencia en cuanto a sobrevida global o riesgo de progresión a LMA entre los pacientes tratados con LDAC y tratamiento de soporte.³

En otro estudio, 201 pacientes con SMD y exceso de blastos, fueron tratados con LDAC sola o en combinación con G-CSF o interleukina-3, sin que se demostrara diferencia estadísticamente significativa entre los tres brazos.³

El tratamiento con bajas dosis de melfalán, puede ser considerado para un grupo seleccionado y raro de pacientes: aquellos con un exceso de blastos (>5%) en una médula hipocelular, con cariotipo normal, para quienes la terapia activa no se dispone o no es adecuada. La mayoría de estos pacientes pueden alcanzar remisión completa, con una duración media de 12 meses. El retratamiento puede alcanzar una segunda remisión pero de menor duración. Cuando la recidiva es refractaria al melfalán, la enfermedad es usualmente quimioresistente.⁴

Sumario de las Recomendaciones

1. Las bajas dosis de Ara-C no deben ser utilizadas en pacientes con citogenética de mal pronóstico.³ (Grado B)

2. No hay evidencia suficiente para recomendar el uso de LDAC en pacientes con SMD.³
3. El uso de bajas dosis de melfalán debe ser restringido a estudios clínicos.³

9. Manejo de SMD en recaída o refractario

En las guías disponibles al momento de esta revisión no se hace mención a este aspecto del manejo de los pacientes con SMD.

La falta de respuesta a ESA no es considerado como recidiva o refractariedad.

Con excepción del uso de lenalidomida en pacientes con síndrome 5q-, no existe estudios clínicos que informen sobre la selección adecuada, dentro de los tratamientos disponibles, para un subtipo específico de SMD. Los pacientes que han dejado de responder o no respondieron a una terapia específica, pueden ser cambiados a algunas de las opciones mencionadas en los apartados anteriores. Estudios retrospectivos sugieren que los pacientes que no responden o pierden la respuesta a la azacitidina o decitabina tienen una sobrevida de solo 4 o 6 meses. Los pacientes en recaída deben ser de si es posible incluidos en un estudio clínico.¹¹

En un estudio donde se reportan 147 casos de pacientes con SMD, quienes presentaron recaída luego de recibir TCM alogénico, se utilizó tres estrategias diferentes de manejo: inmunoterapia (nuevo alo-TCM o infusión de linfocitos del donador), tratamiento citoreductivo solo o terapia de soporte/paliativa. La sobrevida global a dos años fue de 32%, 6% y 2% respectivamente. Sugiriendo que la inmunoterapia es un factor independiente que impacta de manera positiva en la sobrevida global y debería ser considerado en los pacientes con recidiva post TCM.¹³

Se comparó en otro estudio el uso de quimioterapia intensiva vs agentes hipometilantes en pacientes con SMD o LMA, con recidiva luego de alo-TCM. Se incluyeron 100 pacientes, de los cuales 73 recibieron quimioterapia intensiva y 27 agentes hipometilantes. Cincuenta y cinco por ciento de los pacientes del grupo de quimioterapia y 33% del de agentes hipometilantes recibieron al menos una infusión de linfocitos del donador después del tratamiento. El uso de quimioterapia intensiva se asoció a mayor tasa de respuesta global (51% vs 14%, p: .004), mayor tasa de respuestas completas (40% vs 7%, p: .022), sobrevida global (6 vs 3.9 meses, p: .01) y

sobrevida libre de enfermedad (4.9 vs 3.8 meses, p: .02). El beneficio del uso de quimioterapia intensiva se mantiene aun luego de la revisión por el uso de infusión de linfocitos del donante. El mayor beneficio se observó en el grupo de quimioterapia intensiva seguido de infusión de linfocitos del donante (ORR 58%, CR 59%, OS a 1 año 44% y supervivencia global 9.8 meses). Sugiriendo que siempre que sea posible debe darse este tratamiento en pacientes con SMD o LMA con recaída post trasplante, más que agentes hipometilantes.¹⁴

Un estudio fase II utilizó altas dosis de lenalidomida (50mg/día) en pacientes con SMD refractarios a agentes hipometilantes, se observó remisión completa medular en el 33% de los pacientes, con 8% mejorías hematológicas, sin embargo se observó alta tasa de complicaciones infecciosas significativas (50%). Se concluye que futuros estudios deben orientarse a buscar una dosis óptima con menor toxicidad.¹⁵

10. Conclusiones

Diagnóstico de los Síndromes Mielodisplásicos

1. Se debe sospechar SMD en pacientes con citopenia(s) no explicadas por otras causas o macrocitosis. (Grado 1A) ⁴
2. El abordaje inicial de un paciente con citopenia (s) no explicada puede no confirmar el diagnóstico de SMD. Puede ser necesario un seguimiento adicional y re-estudiar al paciente para lograr un diagnóstico firme. (Grado 2B/C) ⁴
3. El abordaje inicial de un paciente con sospecha de SMD debe incluir un conjunto mínimo de estudios y el diagnóstico diferencial de displasia en médula ósea debe tenerse en consideración. (Grado 1A) ⁴
4. Los pacientes con SMD deben ser abordados por un Hematólogo. ⁴
5. Todos los casos de SMD deben ser clasificados de acuerdo a la Clasificación revisada de WHO 2008. (grado 1A) ⁴
6. El análisis citogenético en médula ósea debe ser realizado en todos los pacientes con sospecha de SMD a quienes se les realice estudio de médula ósea. ⁴ (Grado 1A)

Pronóstico y riesgo

1. Todos los pacientes con SMD deben ser estratificados en cuanto al riesgo utilizando el IPSS. ³
2. Debe considerarse al momento del diagnóstico para pronóstico individual de cada paciente la aplicación del IPSS-R. (Grado 1B) ⁴

Monitoreo del paciente y criterios de respuesta al tratamiento

1. La adopción los criterios de respuesta de IWG 2006 se recomienda tanto en el manejo clínico como en el diseño de estudios clínicos. ³

Manejo del Síndrome Mielodisplásico

1. La terapia de soporte debe ser pilar para todos de pacientes con SMD y citopenias sintomáticas. (Grado 1A)⁴
2. Las transfusiones de GRE deben ofrecerse para mejorar la anemia sintomática. (Grado 1 A)⁴
3. Un nivel de hemoglobina “gatillo” no puede ser recomendada para todos los pacientes, este debe ser individualizado. (Grado 1 A)⁴
4. Debe considerarse un fenotipo extendido de los glóbulos rojos para los pacientes que reciben transfusiones regularmente. (Grado 2C)
5. No deben darse de rutina transfusiones de plaquetas a pacientes estables, sin sangrado que no estén recibiendo quimioterapia intensiva. (Grado 1 A)⁴
6. Deben seguirse las políticas locales en el manejo de sepsis neutropénica. (Grado1 A)⁴
7. Las necesidades de salud emocional deben ser continuamente abordadas.⁴

Manejo del Síndrome Mielodisplásico de bajo riesgo

Quelación de Hierro

1. La quelación de hierro no puede ser recomendada de forma rutinaria en pacientes con SMD con sobrecarga de hierro transfusional. (Grado 1C)⁴
2. Debe considerarse terapia de quelación para pacientes con muy buen pronóstico, específicamente pacientes con AR, ARSA y delección aislada de 5q con niveles de ferritina >1000ng/ml, más de 20 unidades de GRE transfundidas y que vayan a continuar recibiendo transfusiones de GRE. (Grado 2C)⁴
3. Los pacientes candidatos a alo-TCM deben ser considerados para una terapia de quelación de hierro adecuada previo al régimen de acondicionamiento para trasplante. (Grado D)³
4. La deferoxamina continúa siendo la terapia de elección con el mayor récord de seguridad y eficacia de todos esos agentes. Deferasirox es recomendado para

pacientes intolerantes a deferoxamina. Deferiprona puede ser considerado en pacientes con niveles basales de neutrófilos normales. (Grado 2C)⁴

Agentes estimulantes de la eritropoyesis

1. Los pacientes con SMD con IPSS bajo o intermedio-1, con anemia sintomática que cumplan con los criterios para puntaje predictivo de respuesta intermedio o alto deben ser considerados para terapia con ESA. (Grado 1B)
2. Pacientes con fenotipo no sideroblástico deben recibir terapia de prueba con ESA. (Grado 1B)
3. Pacientes con fenotipo sideroblástico deben recibir terapia de prueba combinada con ESA y G-CSF. (Grado 1B)
4. Los pacientes deben recibir un periodo máximo de prueba de 16 semanas de tratamiento. Esto debe comprender 8 semanas a la dosis inicial de ESA ± G-CSF y además 8 semanas a las dosis máximas, si es requerido. (Grado 2B)
5. Pacientes que alcancen una respuesta eritroide completa o parcial según los criterios aceptados deben continuar terapia a largo plazo hasta que se pierda la respuesta y a la mínima dosis de ESA requerida para mantener esta respuesta. (Grado 2B)
6. El nivel de hemoglobina no debe llegar a ser mayor de 12g/dl. (Grado C)

Terapia inmunosupresora

1. La terapia inmunosupresora con ATG equina puede ser recomendada en pacientes adecuados con SMD con IPSS bajo o intermedio-1, los cuales son típicamente menores de 60 años y que tienen un cariotipo normal o con trisomía 8. (Grado 2C)

Terapia inmunomoduladora

1. Esta recomendado el uso de Lenalidomida para el tratamiento de pacientes con SMD sin del(5q) con anemia sintomática, que no hayan respondido a la terapia inicial.²

SMD con delección 5q

1. Pacientes con SMD con del(5q), con IPSS bajo o intermedio-1, anemia sintomática, con score predictivo de respuesta intermedio o alto, deben ser considerados primero para una prueba terapéutica con ESA. (Grado 1B)⁴
2. Pacientes dependientes de transfusiones, no elegibles para prueba terapéutica con ESA, pacientes no respondedores o que pierden la respuesta a ESA, que tengan además del(5q), sin otras alteraciones citogenéticas adicionales ni exceso de blastos y un IPSS bajo o intermedio-1, deben considerarse para recibir tratamiento con Lenalidomida 10mg por día por 21 días cada 28 días. (Grado 1B). Es mandatorio discutir con el paciente acerca de los riesgos y beneficios.^{3,4}
3. Pacientes con del(5q) e IPSS bajo o intermedio-1 que no alcanzaron independencia transfusional con el uso Lenalidomida, los que perdieron la respuesta a este fármaco y aquellos considerados no elegibles para tratamiento con Lenalidomida podrían ser candidatos a TCM alogénico. (Grado 2B)⁴
4. La Lenalidomida no es recomendada para pacientes con del(5q) y blastos en médula ósea >5%, múltiples anormalidades citogenéticas además de la del(5q), con IPSS intermedio-2 o alto o con mutación del gen TP53. (Grado 2B)⁴

Trasplante alogénico de células madre

1. El médico debe discutir todos los pacientes elegibles para trasplante de células madre con la unidad de trasplante local y cada caso debe evaluarse de forma individualizada.⁴ (Grado 2B)
2. Debe tomarse en consideración las escalas de EBMT y HCT-CI, los cuales han sido validados para SMD.⁴ (Grado 2B)
3. Debe tomarse en cuenta factores pronósticos adicionales, como la dependencia de transfusiones de GRE, los cuales pueden influenciar profundamente el pronóstico en pacientes elegibles para trasplante.⁴ (Grado 2B)

4. Datos disponibles sugieren que el trasplante de un donador no relacionado concordante tiene un resultado similar que aquellos de donantes hermanos concordantes. (Grado 2B)
5. El acondicionamiento mieloablativo es recomendado sobre el RIC cuando este pueda administrarse de forma segura. (Grado 2C)

Manejo del Síndrome Mielodisplásico de Alto Riesgo

Agentes hipometilantes

1. La azacitidina es recomendada como primera línea de tratamiento para pacientes no elegibles para TCM, con IPSS intermedio-2 o alto.^{3,4} (Grado 1 A)
2. La dosis recomendada de azacitidina es 75mg/m² por día por 7 días consecutivos, pero el esquema 5-2-2 es aceptable cuando no sea práctico dar tratamiento por siete días consecutivos⁴. (Grado2B)
3. Los pacientes que responden a azacitidina deben continuar la terapia hasta que haya pérdida de la respuesta.⁴ (Grado 1 A)
4. La decisión de continuar o detener la azacitidina en los pacientes que no responden luego de 6 ciclos de tratamiento, pero que tienen enfermedad estable dependen de la preferencia del médico y el paciente.⁴ (Grado2B)

Trasplante alogénico de células madre

1. El trasplante alogénico de células madre, con o sin quimioterapia de inducción (tipo LMA) previa, debe considerarse en todos los pacientes elegibles con SMD de alto riesgo.^{3,4} (Grado 2B)
2. La elegibilidad para TCM debe basarse en HCT-CI y el estado funcional más que en la edad.^{3,4} (Grado2B)
3. Pacientes con bajo puntaje en la escala de comorbilidad (HCT-CI<3) deben ser considerados para TCM alogénico. El rol del trasplante en los pacientes con HCT-CI ≥3 no es claro.⁴ (Grado 2B)

4. Pacientes con >10% de blastos en médula ósea, deben recibir 1-2 ciclos de quimioterapia intensiva para inducir remisión previo al trasplante.⁴ (Grado 2B)
5. El uso de agentes hipometilantes como terapia de inducción de la remisión previo al trasplante no es recomendada fuera de estudios clínicos o registros prospectivos.³(Grado D)
6. Se recomienda medir la ferritina sérica previo al trasplante para obtener información predictiva adicional.⁴ (Grado 2B)
7. Las células de sangre periférica son la fuente preferida de células madre para trasplante alogénico de donador HLA emparejado en pacientes con SMD.³ (Grado D)
8. Se recomienda trasplante de donador no relacionado emparejado, cuando no se disponga de un donante hermano.⁴ (Grado 2B)
9. La intensidad del acondicionamiento depende del riesgo de la enfermedad y factores asociados al paciente.⁴ (Grado 2B)
10. En pacientes con SMD con contraindicación para el régimen de acondicionamiento mieloablativo estándar, debido a sus comorbilidades, debe considerarse la preparación con un RIC, si es posible dentro de un ensayo clínico.³ (Grado D)
11. Pacientes que no responden a la terapia de inducción pre-trasplante, no deben recibir un TCM alogénico y deben ser considerados para tratamiento experimental (si está disponible) o solo tratamiento de soporte.⁴ (Grado 2B)

Trasplante autólogo de células madre

1. El HCT autólogo para SMD no es recomendado fuera de ensayos clínicos.⁴ (Grado 2B)

Quimioterapia intensiva para pacientes no candidatos a TCH alogénico

1. En los pacientes mayores “fit” sin cariotipo adverso, la opción de azacitidina versus quimioterapia intensiva debe ser cuidadosamente discutida.⁴ (Grado 2B)
2. La quimioterapia de inducción (esquemas usados en LMA *de novo*) debe ser considerada en pacientes “fit”, sin un donante adecuado, que sean menores de 65-70 años y que tengan >10% de blastos en la médula ósea sin citogenética adversa. (Grado 2B)
3. Todos los pacientes que alcancen remisión completa post quimioterapia de inducción sin sufrir complicaciones severas, deben recibir quimioterapia post-remisión.³ (Grado 2B)

Bajas dosis de quimioterapia

1. Las bajas dosis de Ara-C no deben ser utilizadas en pacientes con citogenética de mal pronóstico.³ (Grado B)
2. No hay evidencia suficiente para recomendar el uso de LDAC en pacientes con SMD.³
3. El uso de bajas dosis de melfalán debe ser restringido a estudios clínicos.³

10. Bibliografía

1. Fenaux, P., Haase, D., Sanz, G., Santini, V. y Buske, C. (2014) *Myelodysplastic Syndrome: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Annals of Oncology*. 25 (Supplement 3) pp. 57-69
2. Greenberg, P., Attar, E., Bennett, J., Bloomfield, C., De Castro, C., Deeg, J., Foram, J., Gaensler, K., García-Manero, G., Gore, S., Head, D., Komrokji, R., Maness, L., Millenson, M., Nimer, S., O'Donnell, M., Schroeder, M., Shami, P., Stone, R., Thompson, J. Y Westervelt, P. (2013) *Myelodysplastic Syndromes: Clinical Practice Guidelines in Oncology*. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 11(7) pp.838-874
3. Malcovati, L., Hellström-Lindberg, E., Bowen, D., Ades, L., Cermak, J., Cañizo, M., Della Porta, M., Fenaux, P., Gattermann, N., Germing, U., Janser, J., Mittelman, M., Mufti, G., Platzbecker, U., Sanz, G., Selleslag, D., Skov-Holm, M., Stauder, R., Symeonidis, A., van de Loosdrecht, A., de Witte, T y Cazzola, M. (2013) *Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adult: recommendations from European LeukeminaNet*. *Blood*. 122(17) pp. 2943-2964
4. Killick, S., Carter, C., Culligan, D., Dalley, C., Das-Gupta, E., Drummond, M., Enright, H., Jones, G., Kell, J., Mills, J., Mufti, G., Parker, J., Raj, K., Sternber, A., Vyas, P., Bowen, D y British Committee for Standars in Haematology. (2013) *Guidelines for the diagnosis and manegement of adult myelodysplastic síndromes*. *British Journal of Haematology*. 164 pp 503-525
5. Greenberg, P., Stone, R., Bejar, R., Bennett, J., Bloomfield, C., Borate, U., De Castro, C., Deeg, J., DeZern, A., Fathi, A., Frankfurt, O., Gaensler, K., García-Manero, G., Griffiths, E., Head, D., Klimek, V., Komrokji, R., Kujawski, L., Maness, L., O'Donnell, M., Pollyea, D., Scott, B., Shami, P., Stein, B., Westervelt, P., Wheeler, B., Shead, D. y Smith, C. (2015) *Myelodisplastic Syndromes, Version 2.2015. Featured Updates to the NCCN Guidelines*. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 13(3) pp. 261-272
6. Porwit, A., van de Loosdrecht, A., Bettelheim, P., Eidenschink Brodersen. L., Burbury, A., Cremers, A., Della Porta, A., Ireland, R., Johansson, U., Matarraz,

- S., Ogata, K., Orfao, A., Preijers, F., Psarra, K., Subira', D., Valent, P., van der Velden, VHJ., Wells, D., Westers, TM., Kern, W y Béné, MC. *Revisiting guidelines for integration of flow cytometry results in the WHO classification of myelodysplastic syndromes—proposal of de International/European LeukemiaNet Working Group for Flow Cytometry in MDS.* (2014) *Leukemia*, 28 pp. 1793-1798
7. Gratwohl, A. *The EBMT risk score, Review* (2012). *Bone Marrow Transplantation* 47 pp. 749–756
 8. Fenaux, P., Bowen, D., Gattermman, N., Hellström-Lindberg, E., Hoffman, W., Pfeilstöcker, M, Sanz G. y Santini V. *Practical use of Azacitidine in higher-risk myelodysplastic síndromes: An expert panel opinión* (2010) *Leukemia Research* 34 pp. 1410-1416
 9. Gluzman, D., Sklyarenko L., Koval, S., Rodionova, N., Zavelevich, M., Ivanivskaya, T., Poludnenko, L. y Ukrainskaya, N. *Myelodysplastic syndromes in Chernobyl clean-up workers* (2015) *Annals of Hematology* 94 pp. 1639-1643
 10. Arber, D.A., Orazi, A., Hasserjian, A., Thiele, J., Borowitz, M.J., Le Beau, M.M., Bloomfield, C.D., Cazzola, M. y Vardiman, J.W. The 2016 revision of the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia (2016) *Blood* 127 (20) pp. 2391-2405
 11. PDQ Adult Treatment Editorial Board. Myelodysplastic Syndromes Treatment (PDQ®): Health Professional Version. 2015 Apr 2. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002-. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK66015/>
 12. Santini ,V., Almeida, A., Giagounidis, A., Gröpper, S., Jonasova A., Vey, N., Mufti, G.J., Buckstein, R., Mittelman, M., Platzbecker, U., Shpilberg,O., Ram, R, Del Cañizo, C, Gattermann, N, Ozawa, K, Risueño, A,MacBeth, K.J., Zhong, J., Séguy, F., Hoenekopp, A., Beach, CL., Fenaux, P. *Randomized Phase III Study of Lenalidomide Versus Placebo in RBC Transfusion-Dependent Patients With Lower-Risk Non-del(5q) Myelodysplastic Syndromes and Ineligible for or Refractory to Erythropoiesis-Stimulating Agents.* (2016) *Journal of Clinical Oncology*.
 13. Guièze, R., Damaj, G, Pereira, B., Robin, M., Chevallier, P., Michallet, M.,

- Vigouroux, S, Beguin V., Blaise, D., El Cheikh, J., Damien Roos-Weil, Anne Thiebaut, Pierre-Simon Rohrlich Huynh, A., Cornillon, J., Contentin, N., Suarez, F., Lioure, B., Mohty, M., Maillard, N., Clement, L., François, S., Guillerm, G., Yakoub-Agha , I. *Management of Myelodysplastic Syndrome Relapsing after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Study by the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapies.* (2016) *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 22 pp 240-247
14. Schroeder, T., Rachlis, E., Bug, G., Stelljes, M., Klein, S., Steckel, N.K., Wolf, D., Ringhoffer, M., Czibere, A., Nachtkamp, K., *Chemotherapy versus Hypomethylating Agents for the Treatment of Relapsed Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome after Allogeneic Stem Cell Transplant.* (2016) *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 22(7) pp 1324-1329
15. Pubmed abstracts. *A study of high-dose lenalidomide induction and low-dose lenalidomide maintenance therapy for patients with hypomethylating agent refractory myelodysplastic syndrome.* (2016) *Leukemia & Lymphoma.*
16. Parikh, A., Olnes, M., y Barrett, A. *Immunomodulatory treatment of myelodysplastic syndromes: antithymocyte globulin, cyclosporine, and alemtuzumab* (2012) *Seminars of Hematology.* 49 (4) pp. 304-311

11.Anexos

Anexo 1. Niveles de Evidencia y Grados de Recomendación

Niveles de evidencia y grados de recomendación (Adaptado de Infectious Diseases Society of America-United States Public Health Service Grading System)

Niveles de Evidencia

- I. Evidencia de al menos estudio controlado, randomizado, grande de buena calidad metodológica (bajo potencial de sesgos) o meta-análisis de estudios randomizados bien conducidos sin heterogeneidad**
- II. Pequeños estudios randomizados o grandes estudios randomizados con sospecha de sesgo (baja calidad metodológica) o meta-análisis de estos estudios o estudios con heterogeneidad demostrada**
- III. Estudios prospectivos de cohorte**
- IV. Estudios sin grupo control, reporte de casos, opiniones de expertos**

Grados de Recomendación

- A. Fuerte evidencia de la eficacia con un beneficio clínico sustancial, fuertemente recomendado**
 - B. Evidencia fuerte o moderada de eficacia pero con un beneficio clínico limitado, generalmente recomendado**
 - C. Evidencia insuficiente de eficacia o el beneficio no sobrepasa el riesgo o las desventajas, opcional**
 - D. Moderada evidencia en contra de la eficacia o para resultado adverso, generalmente no recomendado**
 - E. Fuerte evidencia en contra de la eficacia o para efectos adversos, nunca recomendado**
-

Tomado de Myelodysplastic síndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology vol 25 (Supl. 3) 2014

Anexo 2. Guía práctica para uso de Azacitidina

Guía Práctica de Uso de Azacitidina	
Monitoreo hematológico	Hemograma cada 3 semanas en los primeros 3 ciclos Hemograma cada 2 semanas en ciclos siguientes
Ajuste de dosis por citopenias	Disminuir la dosis puede implicar disminución de la respuesta En pacientes con enfermedad avanzada (citopenias severas, conteo de blastos >15%, cariotipo complejo) NO se recomienda disminuir la dosis durante los primeros 3 ciclos, aún con citopenias severas, a menos de que esté en peligro la vida (ej. sepsis severa) El retraso de las dosis puede preferirse sobre la disminución de la dosis pero igualmente debe evitarse El soporte transfusional y uso de factores estimulantes debe hacerse como se especificó en secciones anteriores
Náuseas y Vómito	Se recomienda uso de antagonistas del receptor de 5-hidroxi-triptamina tipo 3, como antiemético previo a cada aplicación de azacitidina Puede requerirse laxantes para tratar constipación asociada al uso de antieméticos
Reacción en sitio de inyección	No purgue la aguja previo a la inyección Masajee suavemente el área de la inyección luego de la aplicación Aplicar cada inyección distanciadas al menos 2 cm El volumen por sitio de inyección no debe sobrepasar los 4ml No debe aplicarse la inyección en sitios de reacción previa Si la reacción local persiste puede aplicarse geles o cremas de antiinflamatorios no esteroideos Puede considerarse aplicación intravenosa en casos raros de reacción severa en el sitio de inyección subcutánea
Alteración renal o hepática	Algunos pacientes han sido tratados sin complicaciones con dosis ajustadas, pero hay poca experiencia en este aspecto
Monitoreo de la respuesta	Debe realizarse monitoreo morfológico y citogenético luego de 4 ciclos de tratamiento o antes si se sospecha progresión de la enfermedad Si el aspirado de médula ósea no es evaluable por hipocelularidad o fibrosis, debe realizarse biopsia de médula ósea luego del sexto ciclo
Preparación de la solución subcutánea	Reconstituya cada vial asépticamente con 4ml de agua estéril inyectable e inyecte el diluyente lentamente el vial Agite vigorosamente o ruede el vial hasta que todo los sólidos se disuelvan. La solución puede aparecer turbia La solución contendrá Azacitidina 25mg/ml Dosis mayores a 4ml deben dividirse en 2 jeringas Administrar en la próxima hora desde la reconstitución, puede mantenerse a temperatura ambiente Si la solución se refrigera de 2 a 8° puede mantenerse por 9 horas, luego de esto debe temperarse por 30 minutos antes de la aplicación
Aplicación Subcutánea	Para re-suspender la solución debe invertirse la jeringa 2 o 3 veces y vigorosamente rodar la jeringa entre las palmas por 30 segundos inmediatamente antes de la aplicación

	<p>Dosis >4ml deben dividirse en 2 jeringas y aplicarse en sitios diferentes</p> <p>Sitios de inyección: muslo, abdomen, parte superior del brazo</p> <p>No aplicar sobre piel irritada o lesionada</p> <p>Debe cuidarse no aplicar intradérmica</p>
Preparación de la solución Intravenosa	<p>Reconstituya cada vial asépticamente con 10ml de agua estéril inyectable</p> <p>Agite vigorosamente o ruede el vial hasta que todo los sólidos se disuelvan. La solución debe verse clara</p> <p>La solución contendrá Azacitidina 10mg/ml</p> <p>Administrar en la próxima hora desde la reconstitución, puede mantenerse a temperatura ambiente</p> <p>Debe extraerse la dosis deseada y colocarla en 50-100 ml de lactato de ringer o solución fisiológica</p> <p>Administrar lentamente en 10-40 minutos, de forma hospitalaria</p>

Reducciones recomendadas de dosis en pacientes sin disminución basal de conteos hemáticos (Leucocitos >3000 o neutrófilos >1500 o plaquetas >75000) antes del inicio del tratamiento y experimentan toxicidad hematológica con el uso de azacitidina

Niveles en el nadir		% dosis en el siguiente ciclo si no ocurre recuperación* en 14 días
Neutrófilos absolutos	Plaquetas	
≤1000	≤50000	50%
>1000	>50000	100%
* Recuperación: $\text{conteo} > a: >\text{conteo del nadir} + (0.5 \times [\text{conteo basal} - \text{conteo nadir}])$		

Reducciones recomendadas de dosis en pacientes con disminución basal de conteos hemáticos (Leucocitos <3000 o neutrófilos <1500 o plaquetas <75000) antes del inicio del tratamiento y experimentan toxicidad hematológica con el uso de azacitidina

Celularidad médula ósea	% dosis en el siguiente ciclo si no ocurre recuperación* en 14 días	
	Recuperación <21 días	Recuperación >21 días
15-50%	100%	50%
<15%	100%	33%
* Recuperación: $\text{conteo} > a: >\text{conteo del nadir} + (0.5 \times [\text{conteo basal} - \text{conteo nadir}])$		

Anexo 3. Clasificación Síndromes Mielodisplásicos WHO 2016

Subtipo	Linajes con displasia	Citopenias	% Siderobl. en anillo	Blastos SP/MO	Citogenética convencional
SMD con displasia unilineal	1	1 ó 2	<15%/<5%•	<1%/<5% No cuerpos Auer	Cualquiera £
SMD con Sideroblastos en Anillo					
-SMD-SA displasia unilineal	1	1 ó 2	≥15%/≥5%•	<1%/<5% No cuerpos Auer	Cualquiera £
-SMD-SA displasia multilineal	2-3	1-3	≥15%/≥5%•		
SMD con Displasia Multilineal	2-3	1-3	<15%/<5%•	<1%/<5% No cuerpos Auer	Cualquiera £
SMD con Exceso de Blastos 1	0-3	1-3	ninguno o cualquiera	2-4%/5-9% No cuerpos Auer	Cualquiera
SMD con Exceso de Blastos 2	0-3	1-3	ninguno o cualquiera	5-19%/10-19% o cuerpos Auer	Cualquiera
SMD no Clasificable (SMD-U)					
-Con 1% de blastos	1-3	1-3	ninguno o cualquiera		Cualquiera
-Con displasia unilineal y pancitopenia	1	3	ninguno o cualquiera	<1%/<5% No cuerpos Auer	Cualquiera
-Anormalidad citogent. definitiva	0	1-3	<15%		Definitoria de SMD
SMD Asociado a Deleción Aislada de 5q	1-3	1-2	ninguno o cualquiera	<1%/<5% No cuerpos Auer	del(5q) ±cualquiera menos -7 o del(7q)

Citopenias: hemoglobina <10g/dl, plaquetas <100 mil, neutrófilos absolutos <1800. Monocitos en SP <1000

- Si se presenta mutación SF3B1

En SMD no clasificado 1% de blastos debe ser confirmado en 2 ocasiones separadas

£ Casos con ≥15% de sideroblastos en anillo por definición tienen displasia eritroide significativa y se clasifican como SMD con sideroblastos en anillo y displasia unilineal

Anexo 4. Guía Práctica de uso de Lenalidomida

Guía Práctica de Uso de Lenalidomida	
Monitoreo hematológico	No iniciar si: NA <1000/ μ l y/o Plaquetas <75000/ μ l Hemograma cada semana en las primeras 8 semanas (ver cuadro ajuste de dosis)
Pacientes con deterioro de la función hepática	No se han realizado estudios formales en pacientes con deterioro de la función hepática y no hay recomendaciones específicas en relación a la dosis
Hepatotoxicidad	Se han presentado casos de insuficiencia hepática, en pacientes tratados con lenalidomida en combinación con dexametasona. Se debe realizar un control periódico de las enzimas hepáticas e interrumpir la administración de lenalidomida si se detecta elevación de dichas enzimas. Una vez alcanzados los niveles iniciales, se puede considerar la reintroducción del fármaco a una dosis más baja
Síndrome de Lisis Tumoral	Los pacientes con alta carga tumoral antes del tratamiento con lenalidomida, pueden presentar esta complicación, por lo cual deben monitorearse y tomar las precauciones pertinentes
Alteración renal o hepática	Algunos pacientes han sido tratados sin complicaciones con dosis ajustadas, pero hay poca experiencia en este aspecto
Programa de Prevención de Embarazo Mujeres	<p>No se puede descartar que lenalidomida tenga efectos teratogénicos si se administra durante el embarazo</p> <p>Está contraindicado su uso durante el embarazo y en mujeres con capacidad de gestación a menos que se cumplan los requisitos del programa de prevención de embarazo</p> <p>Se considera que una mujer no tiene capacidad de gestación si cumple cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Edad \geq50 años y amenorrea natural desde hace más de 2 años - Fallo ovárico prematuro confirmado por ginecología - Salpingooforectomía bilateral o histerectomía previa - Genotipo XY, síndrome de Turner, agenesia uterina <p>Mujeres con capacidad de gestación (aunque presenten amenorrea)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Utilizar 2 métodos anticonceptivos eficaces durante las 4 semanas previas al inicio del tratamiento, durante el mismo y hasta 4 semanas después de finalizado o suspendido - O comprometerse a practicar abstinencia sexual absoluta y continua - Presentar una prueba de embarazo (sensibilidad mínima 50mUI/ml), confirmado por un médico, que se realiza una vez que se haya determinado que se utiliza un método anticonceptivo desde hace 4 semanas, así como cada 4 semanas durante el tratamiento y 4 semanas después de finalizado (excepto en pacientes esterilizadas quirúrgicamente). La receta debe realizarse en los 3 días posteriores al test de embarazo negativo <p>Se consideran métodos anticonceptivos apropiados</p> <ul style="list-style-type: none"> - Implantes - Dispositivo intrauterino liberados de Levonorgestrel - Acetato de medroxiprogesterona depot /píldoras solo de progesterona - Salpingectomía

Programa de Prevención de Embarazo Varones	<p>Se dispone de datos clínicos sobre la presencia de Lenalidomida en el semen humano, por consiguiente todos los pacientes varones deben utilizar condón durante todo el tratamiento, así como durante los periodos de interrupción, y hasta 4 semanas de terminar el tratamiento, si su pareja tiene capacidad de gestación (aunque el paciente este vasectomizado)</p> <p>Los pacientes deben abstenerse de donar semen durante el tratamiento y hasta 4 semanas después de finalizar el tratamiento con lenalidomida</p> <p>Debe informarse al paciente que si su pareja quedara embarazada en los periodos antes mencionados del tratamiento con lenalidomida, debe informar inmediatamente al médico tratante</p>
Requisitos en caso de embarazo	<p>Interrumpir inmediatamente el tratamiento</p> <p>Remitir a la mujer embarazada a un médico especialista en teratología, para evaluación y asesoría</p> <p>La compañía fabricante está dispuesta a dar seguimiento conjunto a todos los casos de embarazo</p>

Ajuste de dosis según recuento de plaquetas en pacientes con SMD

Si se presenta trombocitopenia dentro de las 4 semanas de inicio del tratamiento en 10mg/día

Si basal ≥ 100 mil/ μ l	Recomendación
Caída a < 50 mil/ μ l	Suspender tratamiento
Regresan a > 50 mil/ μ l	Reiniciar a 5mg/día
Si basal < 100 mil/ μ l	
Caída 50% del basal	Suspender tratamiento
Basal ≥ 60 mil/ μ l y recuperación a ≥ 50 mil/ μ l	Reanudar a 5 mg/día
Basal < 60 mil/ μ l y recuperación a ≥ 30 mil/ μ l	Reanudar a 5mg/día

Si se presenta trombocitopenia después de 4 semanas de tratamiento a 10mg/día

Plaquetas $< a 30$ mil o 50 mil/ μ l y transfusiones de plaquetas	Suspender tratamiento
Regresan a ≥ 30 mil (sin insuficiencia hemostática)	Reanudar a 5mg/día

Si se presenta trombocitopenia durante el tratamiento con 5mg/día

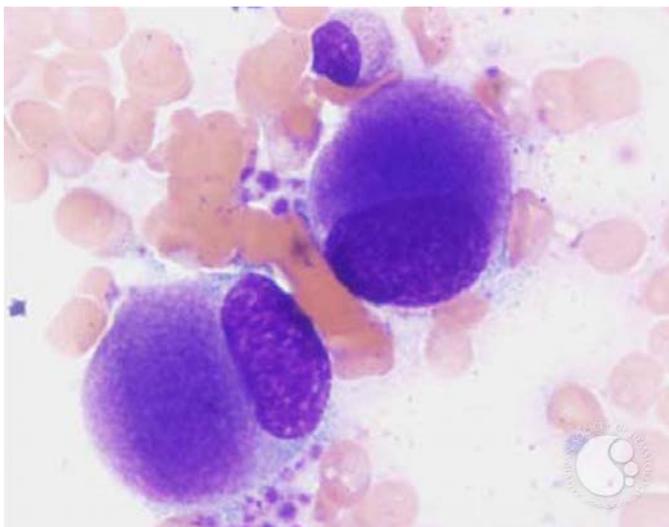
Plaquetas $< a 30$ mil o 50 mil/ μ l y transfusiones de plaquetas	Suspender tratamiento
Regresan a ≥ 30 mil (sin insuficiencia hemostática)	Reiniciar a 5mg/día de por medio

Anexo 5. Escalas de Funcionalidad

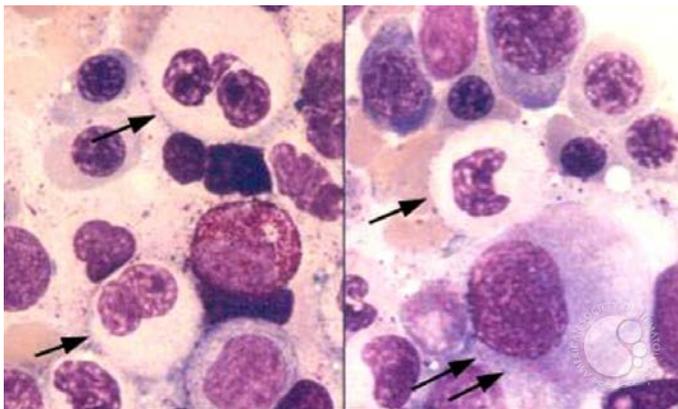
Escala de Actividad- Karnofsky		
Categoría	Grado	Actividad
Capaz de Realizar actividades normales No requiere cuidados especiales	100	Normal, sin evidencia de enfermedad
	90	Normal, signos y síntomas leves de enfermedad
Incapaz de trabajar, puede vivir en casa y autocuidarse con ayuda variable	80	Normal con esfuerzo, algunos síntomas y signos de enfermedad
	70	Cuida de sí mismo pero es incapaz de llevar a cabo una actividad o trabajo normal
	60	Necesita ayuda ocasional de otros pero es capaz de cuidar de sí mismo para la mayor parte de sus necesidades
	50	Requiere ayuda considerable de otros y cuidados especiales frecuentes
	40	Incapacitado, requiere cuidados especiales
Incapaz de autocuidarse. Requiere cuidados especiales, susceptible de hospitalización. Probable avance rápido de enfermedad	30	Severamente incapacitado. Indicación de hospitalización aunque no hay indicios de muerte inminente
	20	Gravemente enfermo. Necesita asistencia activa de soporte
	10	Moribundo
	0	Fallecido

Escala ECOG	
0	El paciente se encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.
1	El paciente presenta síntomas que no le impiden realizar su trabajo, ni las actividades de la vida diaria. El paciente sólo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno.
2	El paciente no es capaz de desempeñar su trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de las de la noche, pero que no superan el 50% del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades pero precisa de ayuda para alguna actividad que antes realizaba.
3	El paciente necesita estar encamado más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria.
4	El paciente permanece encamado el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria,
5	El paciente está moribundo o morirá en horas

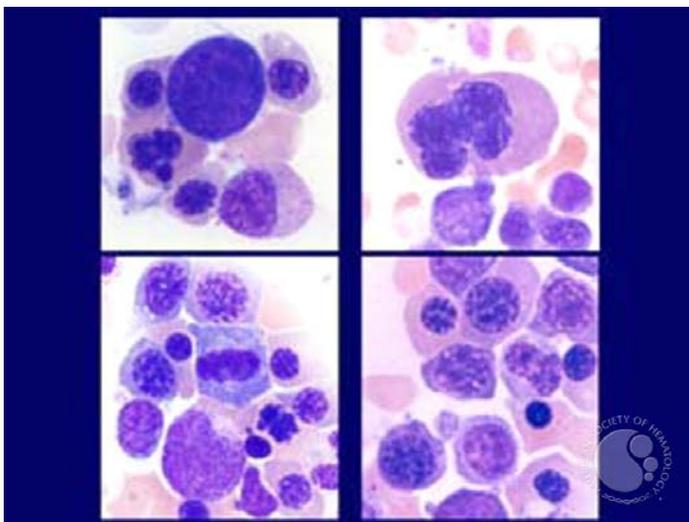
Anexo 6. Hallazgos morfológicos en SMD (Imágenes)



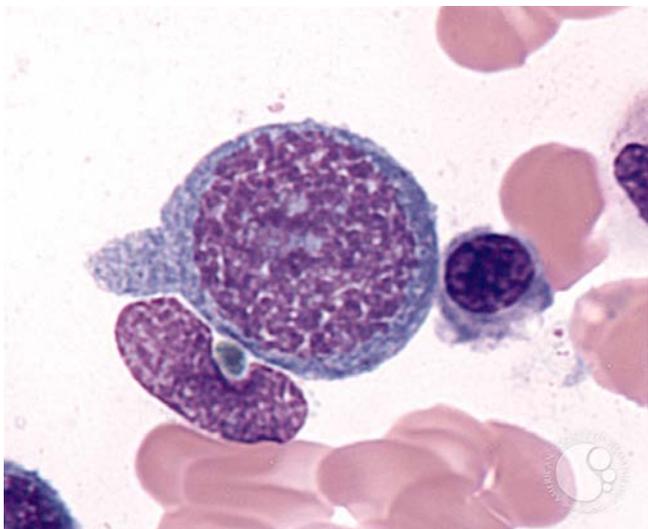
Megacariocitos de tamaño normal (comparar con mielocito en la parte superior) pero hipolobulados, observados en síndrome 5q-
Tomado de ASH image bank



Neutrófilos hipogranulares (flecha)
Megacariocitos hipolobulados (doble flecha)
Tomado de ASH image bank



Eritroblastos con asincronía madurativa y algunos con cromatina gruesa
Tomado de ASH image bank



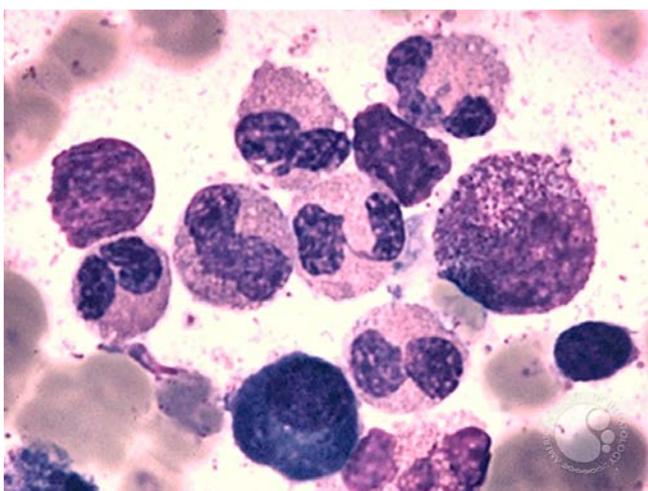
Eritroblastos con cambios megaloblásticos

Tomado de ASH image bank



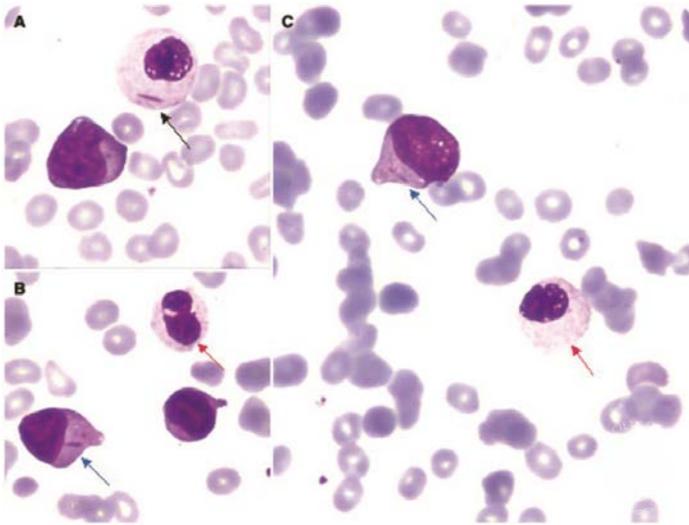
Anomalía de Pseudo Pelger-Huët

Tomado de ASH image bank



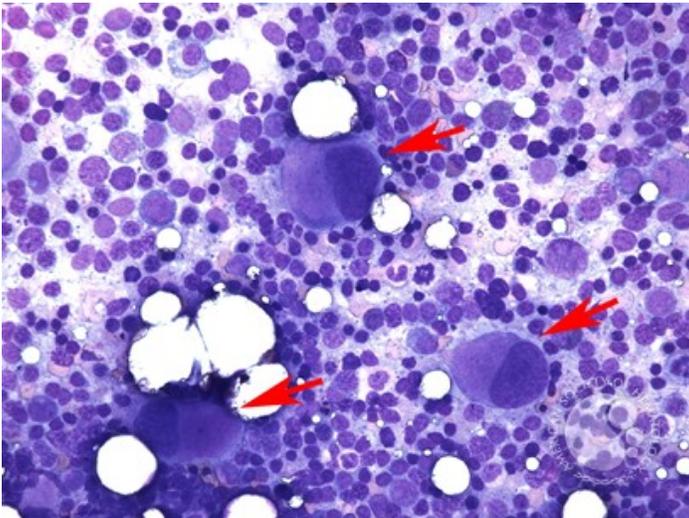
Anomalía de Pseudo Pelger-Huët

Tomado de ASH image bank



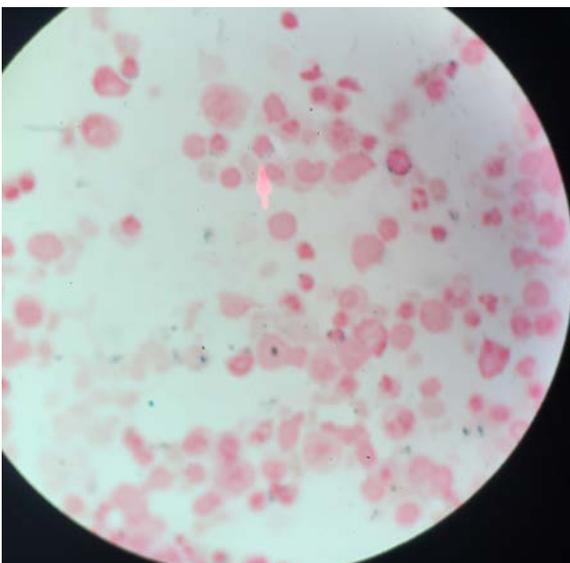
Granulocitos hipogranulares y Anomalia de Pseudo Pelger-Huët (flechas rojas)
Cuerpos de Auer en blstos (flecha azul) y granulocitos (flecha negra)

Tomado de ASH image bank



Megacariocitos displásicos

Tomado de ASH image bank



Sideroblastos en Anillo

Colección personal