

NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS

(“SINDROMES MIELOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS”)

❖ LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA (LMC)

Es una enfermedad mieloproliferativa crónica que afecta a la célula madre hematopoyética pluripotente. La anormalidad en la misma se genera como consecuencia de la traslocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22 (cromosoma Filadelfia) que determina el re arreglo de los genes BCR y ABL generándose un gen de fusión BCR/ABL p210 con actividad de tirosina kinasa.

Clínicamente se caracteriza por la presencia de leucocitosis con neutrofilia y de elementos juveniles de la serie mieloide en sangre periférica.

El conocimiento de la fisiopatología ha permitido el desarrollo de tratamientos blanco-moleculares como los inhibidores de tirosina kinasa (ITK) que mejoraron la sobrevida y la calidad de vida de los pacientes. El manejo óptimo de los eventos adversos favorece la adecuada adherencia al tratamiento crónico con dichos agentes, la que resulta primordial para la respuesta.

Por medio de las técnicas citogénéticas y de biología molecular se establece el diagnóstico, se monitorea la respuesta terapéutica, y se identifican los mecanismos de resistencia.

FASES DE LA ENFERMEDAD (WHO 2008)

- **Fase crónica (FC)**

En la mayoría de los pacientes el diagnóstico se realiza en fase crónica como un hallazgo en un hemograma de rutina en un paciente asintomático. Otras veces los pacientes presentan síntomas como fatiga, pérdida de peso, sudoración nocturna, esplenomegalia y anemia. Sangre periférica (SP) con leucocitosis neutrofilica con precursores mieloides, <2% blastos, basofilia y eosinofilia. Plaquetas normales o aumentadas. Fosfatasa alcalina leucocitaria (FAL) ausente o disminuida, hiperuricemia y LDH aumentada. En esta fase hay < 5% de blastos en MO.

- **Fase acelerada (FA)**

- a. Leucocitosis persistente ó progresiva ($>10000/\text{mm}^3$) y/o esplenomegalia progresiva resistente al tratamiento.
- b. Persistente trombocitosis ($>1000000/\text{mm}^3$) resistente al tratamiento.
- c. Persistente trombocitopenia ($<100000/\text{mm}^3$) no debida al tratamiento.
- d. Citogenético con alteraciones adicionales (evolución clonal).
- e. Basofilia $\geq 20\%$ en SP.
- f. 10 a 19% de mieloblastos en SP ó MO.

. La presencia de 1 a 4 criterios se considera transición de FC a FA, mientras que 5 a 6 criterios se considera Fase Blástica (FB).

●. **Fase blástica (FB)**

- a. $\geq 20\%$ de blastos en SP ó MO.
- b. Proliferación blástica extramedular (piel, ganglios linfáticos, bazo, hueso, SNC)
- c. Focos de blastos (clusters) en MO

CLASIFICACIÓN PRONÓSTICA DE LA ENFERMEDAD

Existen diversos scores pronósticos que se calculan al diagnóstico en pacientes vírgenes de tratamiento y que definen grupos de riesgo. **(Cuadro 1)**.

Cuadro 1. Sistemas de estadificación de riesgo

Score	Parámetros	Riesgo
Sokal et al (1984)	Edad (años) Bazo (cm debajo reborde costal) Blastos (% en SP) Plaquetas	BAJO INTERMEDIO ALTO
Euro Hasford et al (1998)	Edad Bazo Blastos Plaquetas Basófilos Eosinofilos	BAJO INTERMEDIO ALTO

Calculo de riesgo de Sokal y Euro: http://www.leukemianet.org/content/leukemias/cml/cm-l_score/index_eng.html.

Todavía no existe evidencia que defina si un score es superior a otro, ni tampoco si los pacientes con riesgo intermedio pueden diferenciarse de los de riesgo bajo.

La aparición de anomalías cromosómicas clonales adicionales en las células Ph+ (ACC/Ph +) (trisomía 8, trisomía Ph, isocromosoma 17, trisomía 19, etc.) implica evolución citogenética clonal y constituye un factor pronóstico adverso. Su aparición durante el tratamiento indicaría aceleración y falla a ITK.

La profundidad y velocidad de la respuesta a los ITK constituye el factor pronóstico más importante.

- **TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DE LA FASE CRÓNICA**

Si el paciente presentara recuentos muy elevados de glóbulos blancos, puede iniciarse el tratamiento con un ciclo breve de citorreducción con hidroxiurea por vía oral hasta la confirmación diagnóstica y disponibilidad del ITK.

Actualmente se acepta como tratamiento de primera línea a cualquiera de los ITK aprobados y disponibles: Imatinib 400 mg/día (ITK de primera generación), Nilotinib 300 mg cada/12hs y Dasatinib 100 mg/día (éstos dos últimos son ITKs de segunda generación). Datos preliminares sugieren que pacientes de medio y alto

riesgo ó ACC/Ph+ se beneficiarían con ITK de segunda generación en la primera línea de tratamiento.

Por el momento no hay parámetros definitivos para la elecciónn de algún ITK en especial. Deben considerarse: comorbilidades del paciente, tolerancia, perfil de toxicidad e interacciones medicamentosas (ver interacciones medicamentosas en: <http://www.bloodjournal.org/content/117/8/e75>).

La adecuada adherencia requiere un abordaje que incluye: detección temprana de eventos adversos (EA), educación del paciente sobre potenciales EA y tratamiento preventivo para reducir el riesgo de su aparición. Para esto, se recomienda una evaluación inicial de los siguientes parámetros:

- Perfil químico y lipídico incluyendo lipasa, amilasa, clearance de creatinina (Cl Cr), HbA1c, calcio y magnesio.
- Perfil tiroideo
- Rx de tórax
- ECG y ecocardiograma
- Determinación del riesgo CV según Framingham (www.easycalculation.com/es/medical/framingham.php)

En caso de respuesta, la reducción o interrupción del tratamiento sólo debe realizarse si el manejo óptimo de los EA no puede lograrse de otra manera.

En el **Cuadro 2** se comparan los perfiles de toxicidad de los ITK disponibles.

Cuadro 2. Perfiles de toxicidad de los ITK

Imatinib	Nilotinib	Dasatinib
<p>Neutropenia, trombocitopenia, anemia</p> <p>Anorexia.</p> <p>Insomnio, cefaleas, mareos, parestesias, alt. del gusto.</p> <p>Visión borrosa, edema palpebral, hemorragia conjuntival, conjuntivitis.</p> <p>Disnea, epistaxis, tos.</p> <p>Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, flatulencia.</p> <p>Sequedad de boca, reflujo gastroesofágico.</p> <p>Aumento enzimas hepáticas.</p> <p>Dermatitis, eccema, erupción, prurito, alopecia, sudoración nocturna, fotosensibilidad.</p> <p>Espasmos, calambres musculares, edema articular.</p>	<p>Trombocitopenia, neutropenia, anemia.</p> <p>Cefaleas, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, estreñimiento. Alteración de enzimas hepáticas.</p> <p>Hiperamilasemia</p> <p>Erupción, prurito, sequedad de piel, alopecia. Mialgias, artralgias, espasmos musculares, dolor en extremidades. Angina de pecho, arritmia, Prolongación del intervalo QT</p>	<p>Neutropenia, pancitopenia. Hemorragia, hipertensión, rubor.</p> <p>Insomnio, depresión</p> <p>Anorexia, alteraciones del apetito, hiperuricemia.</p> <p>Alteraciones visuales, ojo seco, tinnitus.</p> <p>Derrame pleural, disnea, tos. Diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal, hemorragia GI.</p> <p>Erupción cutánea.</p> <p>Dolor musculoesquelético.</p> <p>Cefalea</p> <p>Insuficiencia cardíaca, derrame pericárdico, arritmias, palpitaciones .</p>

MANEJO DE TOXICIDAD POR IMATINIB

Toxicidad hematológica

- En FC (400 mg/día): si recuento absoluto de neutrófilos (RAN) < $1.0 \times 10^9/l$ y/o plaquetas < $50 \times 10^9/l$: suspender hasta RAN > $1.5 \times 10^9/l$ y plaquetas > $75 \times 10^9/l$ y reiniciar a dosis inicial. Si se produce recurrencia, repetir suspensión y reiniciar a dosis reducida 300 mg/día.

- En FA o FB (600 mg/día): RAN < $0.5 \times 10^9/l$ y/o plaquetas < $10 \times 10^9/l$: PAMO o BMO para descartar neutropenia asociada a enfermedad; si no está relacionada reducir a 400 mg/día. Si persiste por más de 2 semanas, reducir a 300 mg/día. Si persiste por más de 4 semanas suspender imatinib hasta RAN $\geq 1 \times 10^9/l$ y plaquetas $\geq 20 \times 10^9/l$ y reiniciar a 300 mg/día.
- G-CSF puede usarse en combinación con imatinib si se produce neutropenia resistente.
- Anemia grado 3-4: valorar reticulocitos, ferritina, saturación de hierro, B12, ácido fólico para su corrección. Transfusión de GR si la anemia es sintomática.

Toxicidad no hematológica

- Bilirrubina > 3 x límite superior normal (LSN) ó transaminasas > 5 x LSN: suspender hasta bilirrubina < 1.5 x ó transaminasas < 2.5 x y reiniciar a dosis diaria reducida (400 mg a 300 mg, 600 mg a 400 mg y 800 mg a 600 mg).
- Hepatotoxicidad severa o retención severa de líquidos: suspender hasta su resolución. Considerar cambio de ITK.
- En insuficiencia renal crónica (IRC) (Cl Cr de 20-39 mL/min) reducir al 50% la dosis inicial y aumentar de acuerdo a tolerancia. No se recomiendan dosis superiores a 600 mg en IRC leve (Cl Cr de 40-59 mL/min) ni dosis superiores a 400 mg en IRC moderada. En IRC severa utilizar imatinib con precaución.

Prevención y manejo de toxicidades por Imatinib

- Retención de líquidos (derrame pleural, derrame pericárdico, edema, ascitis): diuréticos, tratamiento de soporte, disminución de la dosis o suspensión. Valoración de fracción de eyección ventricular (FEV) con ecocardiograma.

- Intolerancia gastrointestinal: tomar medicación con la comida y un vaso grande de agua. Diarrea: tratamiento sintomático.
- Calambres musculares: suplementar calcio, agua tónica.
- Rash cutáneo: corticoides tópicos o sistémicos, ajustar dosis ó suspender.

MANEJO DE TOXICIDAD POR NILOTINIB

Toxicidad hematológica

- En 1a línea FC (300 mg/12hs) ó en 2a línea FC o FA (400 mg/12hs), RAN < $1.0 \times 10^9/l$ y/o plaquetas < $50 \times 10^9/l$: suspender hasta RAN > $1.0 \times 10^9/l$ y plaquetas > $50 \times 10^9/l$ y reiniciar a dosis inicial. Si persiste citopenia > 2 semanas reiniciar a 400 mg/día.
- G-CSF puede usarse en combinación si neutropenia resistente.
- Anemia grado 3-4: valorar reticulocitos, ferritina, saturación de hierro, B12, ácido fólico para su corrección. Transfusión de GR si la anemia es sintomática.

Toxicidad no hematológica

- Prolongación de intervalo QTc en ECG > 480 msec: suspender. Si potasio y magnesio sérico están disminuidos corregir y revisar interacciones medicamentosas. Dentro de las 2 semanas, reiniciar a la dosis previa si QTc es < 450 msec y se encuentra dentro de un margen de 20 msec respecto a la línea basal. Después de 2 semanas, si QTc está entre 450-

480 mseg reiniciar a dosis reducida (400mg/día). Si a pesar de la reducción de dosis vuelve a prolongarse suspender en forma definitiva.

- Si aumento de lipasa, amilasa, bilirrubina ó transaminasas grado ≥ 3 : suspender y reiniciar a 400 mg/ día cuando los niveles disminuyan a grado ≤ 1 .
- Insuficiencia hepática: Considerar cambio de ITK.
- Rash cutáneo: corticoides tópicos o sistémicos, ajustar dosis ó suspender.
- Enfermedad vascular periférica: Nilotinib se asocia con riesgo aumentado de eventos adversos vasculares incluyendo eventos isquémicos cerebrovasculares y enfermedad arterial periférica oclusiva. Evaluar factores de riesgo cardiovascular y síntomas de claudicación intermitente. En mayores de 65 años se recomienda valoración con ecodoppler arterial. De confirmarse el diagnóstico debe discontinuarse.

Prevención y manejo de la toxicidad por Nilotinib

- Descartar y corregir hipocalcemia e hipomagnesemia antes de la administración de Nilotinib y periódicamente. Control periódico de glucemia.
- ECG y medición de QT basal, a los 7 días y luego periódicamente y si se ajusta la dosis.
- Evitar drogas que aumentan el riesgo de prolongación del QT e inhibidores de CYP3A4 (metoclopramida, amiodarona, quinidina, digoxina, quinolonas, antimicóticos, azólicos, ritonavir, quinina, clo- roquina, mefloquina, fluoxetina, venlafaxina, trimipramina, amitriptilina, haloperidol, risperidona, metadona).
- Los pacientes no deben ingerir alimentos 2 horas antes y una hora después de ingerir la medicación.

MANEJO DE TOXICIDAD POR DASATINIB

Toxicidad hematológica

- En FC (100 mg/día), RAN < $0.5 \times 10^9/l$ y/o plaquetas < $50 \times 10^9/l$: suspender hasta RAN $\geq 1.0 \times 10^9/l$ y plaquetas $\geq 50 \times 10^9/l$ y reiniciar a dosis inicial si la recuperación es dentro de los 7 días. Si plaquetas < $25 \times 10^9/l$ y/o recurrencia de RAN < $0.5 \times 10^9/l$ por más de 7 días, repetir suspensión y reiniciar a dosis reducida 80 mg/día en el segundo episodio. En el tercer episodio reducir a 50 mg/día (pacientes en 1a línea) o discontinuar (pacientes resistentes o intolerantes a terapia previa incluyendo imatinib).
- En FA y FB, RAN < $0.5 \times 10^9/l$ y/o plaquetas < $10 \times 10^9/l$: BMO para descartar neutropenia asociada a enfermedad; si no está relacionada suspender hasta RAN $\geq 1.0 \times 10^9/l$ y plaquetas $\geq 20 \times 10^9/l$ y reiniciar a dosis inicial. Si recurrencia, repetir suspensión y reiniciar a dosis reducida 100 mg/día en el segundo episodio u 80 mg/día en el tercer episodio.
- G-CSF puede usarse en combinación si neutropenia resistente.
- Anemia grado 3-4: valorar reticulocitos, ferritina, saturación de hierro, B12, ácido fólico para su corrección. Transfusión de GR si la anemia es sintomática.

Toxicidad no hematológica

- Si aparece un evento adverso no hematológico severo debe suspenderse hasta que el evento resuelva o mejore. Luego reiniciar a dosis reducida de acuerdo a la severidad del evento.
- Hipertensión pulmonar: el Dasatinib puede incrementar el riesgo de hipertensión pulmonar desde el inicio del tratamiento hasta incluso luego de un año de iniciado. Puede ser reversible al discontinuar dasatinib. Si se confirma su aparición debe discontinuarse en forma permanente.

Prevención y manejo de la toxicidad por Dasatinib

- Evaluar síntomas y signos de enfermedad cardiopulmonar antes de iniciar Dasatinib y durante el tratamiento.
- Retención de líquidos (ascitis, edema, derrame pleural ó pericárdico): diuréticos, tratamiento de soporte.
- Derrame pleural ó pericárdico: diuréticos, tratamiento de soporte, suspensión. Si presenta cuadro sintomático significativo considerar curso corto de corticoides (prednisona 20- 50 mg/día x 3-4 días y luego 20 mg/día x 3-4 días). Cuando resuelve reiniciar a dosis reducida.
- Intolerancia gastrointestinal: tomar medicación con la comida y un vaso grande de agua.
- Rash cutáneo: corticoides tópicos o sistémicos, ajustar dosis ó suspender.

DEFINICIONES DE RESPUESTA TERAPEUTICA

Cuadro 3. *Criterios de respuesta terapéutica*

- **RESPUESTA HEMATOLOGICA**

Completa (RHC)	Sin signos ni síntomas de LMC. Recuentos celulares normales (plaq <450000, GB <10.000. No mielocitos, promielocitos o mieloblastos en SP, <5% basófilos) Ausencia de esplenomegalia.
Parcial (RHP)	Recuento leucocitario normal pero con persistencia de esplenomegalia ó de elementos inmaduros ó trombocitosis.

Nula (RHN)	Otros
------------	-------

- **RESPUESTA CITOGENETICA**

Completa (RCC)	0% de metafases Ph positivas
Parcial (RCP)	1 % a 35 % de metafases Ph positivas
Menor (RCMenor)	36 % a 65 % de metafases Ph positivas
Mínima(RCmin)	66% a 95 % de metafases Ph positivas
Nula (RCN)	> 95% de metafases Ph positivas

- **RESPUESTA MOLECULAR**

	BCR-ABL/ABL	Red Log	Copias de ABL
RM 5.0	< 0.001% ó indetectable	>5.0 log	≥ 100.000
RM 4.5	< 0.0032% ó indetectable	>4.5 log	≥ 32.000
RM 4.0	< 0.01% ó indetectable	>4.0 log	≥ 10.000
RMMayor	0.1 – 0.01%	>3.0 log	
RMMenor	1- 0.1%	>2.0 log	
RMMínima	10 – 1%	>1.0 log	
RMNula	>10%	<1.0 log	

- **Respuesta Citogenética Mayor:** RCC ó RCP

-

Respuesta molecular

Se evalúa mRNA por QPCR usando la escala internacional (IS) de acuerdo a la relación entre transcritos BCR/ABL1 y ABL1; expresada en escala logarítmica. Respuesta Molecular Completa: RM 5.0, RM 4.5 y RM 4.0

RECAIDA. Se define ante:

- Cualquier signo de pérdida de respuesta (hematológica ó citogenética).
- Aumento del nivel BCR/ABL de 1 log con pérdida de MMR. En estos casos se recomienda realizar estudio de MO para valorar la pérdida de respuesta citogenética.

El seguimiento de la respuesta al tratamiento debe ser realizado según las recomendaciones de los **Cuadros 4**.

Cuadro 4. Seguimiento de la respuesta

Tipo de respuesta	Monitoreo
Hematológica	Al diagnóstico Cada 15 días hasta alcanzar RHC. Mensual hasta el tercer mes. Cada 3 meses, o según requerimiento.
Citogenética (MO)	Al diagnóstico. A los 3 y 6 meses de inicio de tratamiento. Luego c/ 6 meses hasta alcanzar y confirmar RCC. Si obtuvo RCC: cada 12 meses o FISH en SP si no es posible seguimiento molecular regular. Ante el aumento de 1 log del nivel de transcritos BCR/ABL sin RMM. Ante falla ó citopenia inexplicable
Estudio molecular RT-qPCR cuantitativa (SP)	Al diagnóstico (cualitativa, opcional cuantitativa). Cada 3 meses hasta lograr RCC. Cada 6 meses hasta lograr RMM. Luego c/ 6 meses. Si aumenta 1 log en nivel de transcrito BCR/ABL con RMM debe repetirse 1-3 meses.
Análisis de mutaciones	Frente a falla, FA ó FB Siempre antes de cambiar a otro tratamiento

Cuadro 5. Objetivos del tratamiento con ITKs y definición de tipos de respuesta

	OPTIMO	ALARMA	FALLA
Basal	NA	Alto riesgo ACC/Phi +	NA
A los 3 meses	BCR-ABL \leq 10% y/ó Ph+ \leq 35%	BCR-ABL >10% y/ó Ph+ 36-95%	No CHR y/ó Ph+ >95%
A los 6 meses	BCR-ABL < 1% y/ó Ph+ 0	BCR-ABL 1-10% y/ó Ph+ 1-35%	BCR-ABL > 10% y/ó Ph+ > 35%
A los 12 meses	BCR-ABL \leq 0.1%	BCR-ABL 0.1-1%	BCR-ABL >1% y/ó Ph+ > 0
Cualquier momento	BCR-ABL \leq 0.1%	ACC/Phi - (-7; ó 7q-)	Pérdida de RHC Pérdida de RCC Pérdida confirmada de RMM* Mutaciones ACC/Phi +
Conducta	Mantener ITK sin cambios	Monitoreo más frecuente para detección temprana de fallas	Evaluar adherencia e interacciones medicamentosas. Cambio ITK de 2 línea.

ACC/Ph -: anomalías cromosómicas clonales en células Ph negativa

**en dos test moleculares consecutivos, uno de los cuales presente BCR-ABL \geq 1%. Definición válida para pacientes en FC, FA y FB, con cualquier ITK en primera línea y también en segunda línea cuando el cambio de la primera línea fue debido a intolerancia. Puede determinarse tanto con estudio molecular ó citogenético ó ambos.*

TRATAMIENTO DE SEGUNDA LINEA DE LA FASE CRONICA

En segunda línea se recomienda el cambio a un ITK no utilizado previamente a dosis estándar o en altas dosis (imatinib 600-800 mg/día, nilotinib 400mg c/12 hs y dasatinib 70mg c/12 hs ó 140mg/día). Algunos estudios indican la ausencia de

beneficio en el aumento de dosis de imatinib en paciente sin respuesta citogenética.

Debe realizarse estudio mutacional de BCR/ABL ya que ciertas mutaciones determinan un perfil de sensibilidad particular a determinados ITK:

- ✓ Dasatinib para pacientes con mutación Y253H, E255K/V ó F359V/C/I
- ✓ Nilotinib para pacientes con mutación F317L/V/C, T315A ó V299L.
- ✓ Nuevos agentes como Bosutinib (útil ante mutación E255K/V, F317L/V/I/C, F359V/C/I, T315A ó Y253H) y Ponatinib (útil ante mutación T315I)

❖ **ROL DEL TRASPLANTE ALOGENICO DE CELULAS HEMATOPOYETICAS**

El rol del trasplante ha cambiado desde el advenimiento del tratamiento con ITK, siendo de utilidad en tercer o cuarta línea.

En pacientes en FC debería reservarse a pacientes resistentes o intolerantes a por lo menos un ITK de segunda generación.

Pacientes con FB deben recibir regímenes quimioterápicos con o sin ITK con el objetivo de lograr una FC antes del Alo HSTC. El beneficio del mantenimiento con ITK post-trasplante no está definido todavía.

Pacientes con FA deben ser considerados para alo HSTC a menos que logren una respuesta óptima con ITK.

En los últimos años y con el advenimiento de los ITK, el porcentaje de pacientes que fueron trasplantados fue insuficiente para definir estadísticamente parámetros de riesgo que identifiquen pacientes elegibles para esta opción terapéutica.

❖ **TRATAMIENTO DE LA FASE ACELERADA Y DE LA CRISIS BLASTICA**

Se procederá a la tipificación de la estirpe de las células inmaduras, mediante examen citomorfológico, técnicas citoquímicas y citometría de flujo.

En la FA de reciente diagnóstico se recomienda ITK en altas dosis (Imatinib 400 mg c/12 hs, o dasatinib 100 mg/día ó 140 mg/día ó nilotinib 400 mg c/12 hs) y búsqueda de donante.

En CB se recomienda quimioterapia de inducción + ITK seguido de alo HSTC o ITK seguido de alo HSTC ó ensayo clínico.

En el **Cuadro 6** se resumen las recomendaciones terapéuticas de la European Leukemia Net (2013)

Cuadro 6. Recomendaciones de la European Leukemia Net (2013)

Línea		Recomendaciones
Primera línea		Imatinib (400 mg/día), ó Nilotinib (300 mg c/12 hs), ó Dasatinib (100 mg/día) Estudio de HLA en ptes de alto riesgo ó ACC/Ph+
Segunda línea	Intolerancia a ITK de primera línea	Cualquiera ITK no usado en primera línea.
	Falla a Imatinib en primera línea	Dasatinib ó Nilotinib ó Bosutinib ó Ponatinib Estudio de HLA
	Falla a Nilotinib en primera línea	Dasatinib ó Bosutinib ó Ponatinib Estudio de HLA. Búsqueda de donante no relacionado. Considerar Alo HSCT
	Falla a Dasatinib en primera línea.	Nilotinib ó Bosutinib ó Ponatinib. Estudio de HLA. Búsqueda de donante no relacionado. Considerar Alo HSCT.
Tercera línea	Falla y/o intolerancia a dos ITK	Usar el ITK no utilizado. Alo HSCT en pacientes elegibles.
Cualquier línea, mutación T315I		Ponatinib Estudio HLA. Búsqueda de donante no relacionado. Considerar Alo HSCT.

❖ NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS CLÁSICAS BCR-ABL NEGATIVAS

Las Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas Clásicas (NMPCC) bcr-abl negativas comprenden a la **Policitemia Vera (PV)**, la **Trombocitemia Esencial (TE)** y la **Mielofibrosis Primaria (MFP)**, incluidas actualmente dentro de las neoplasias mieloides en la clasificación de la World Health Organization (WHO) 2016 basada en criterios clínicos, histológicos y moleculares.

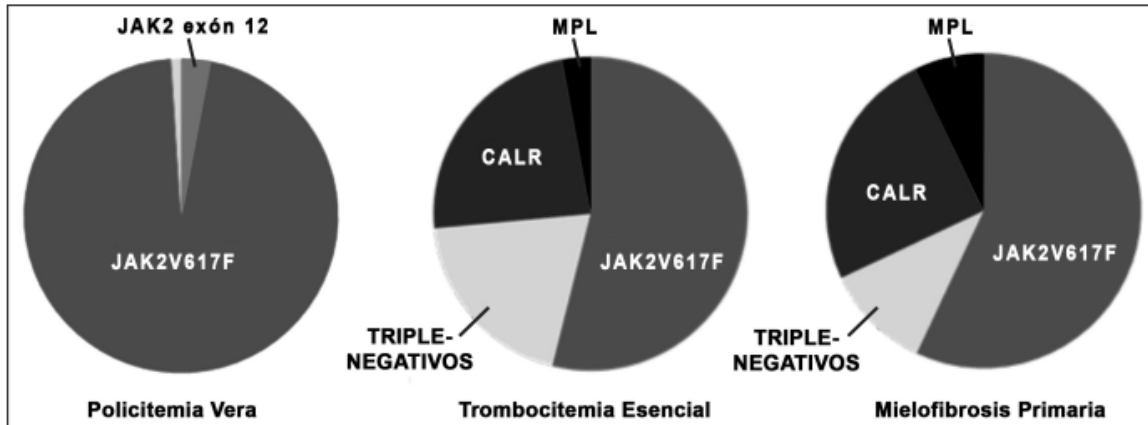
Actualmente para el diagnóstico de estas entidades es indispensable el estudio de las mutaciones que están directamente implicadas en el desarrollo del fenotipo mieloproliferativo denominadas mutaciones driver. La mutación **JAK2V617F en el exón 14** constituye la alteración molecular más frecuente en pacientes con NMPCC, detectándose en el 95% de los pacientes con PV y en aproximadamente la mitad (50-60%) de aquéllos con TE y MFP. Esta mutación induce la activación constitutiva de la actividad quinasa de JAK2 y de las vías de transducción de la señal intracelular gatilladas por el mismo. Las mutaciones en el **exón 12 del gen JAK2** se detectan en 4% de las PV. El estudio se realiza por PCR sobre granulocitos de sangre periférica. La presencia de la mutación JAK2 no permite discriminar entre las distintas NMPCC, requiriéndose además criterios diagnósticos clínicos, de laboratorio e histológicos para su clasificación. La ausencia de este marcador molecular no excluye el diagnóstico, aunque en el caso de la PV la negatividad es poco probable. Esta mutación no afecta la sobrevida ni aumenta el riesgo de transformación leucémica en PV ni TE.

Se han detectado mutaciones en el **exón 9 del gen calreticulina (CALR)** en 25 a 30% de los pacientes con TE y MFP. La evolución clínica de los pacientes CALR-positivos sería más indolente que la de los pacientes con mutaciones en JAK2.

Por último, en el 1-4% de pacientes con TE y 5-11% de las MFP se encuentran mutaciones en el **exón 10 del receptor de trombopoyetina MPL**.

Los pacientes triple negativo para estas mutaciones se asocian a peor pronóstico. En el **Gráfico 7** se observa la frecuencia de dichas mutaciones en los diversos NMPCC.

Gráfico 7. Frecuencia de Mutaciones en NMPCC bcr-abl negativas.



(Sociedad Argentina de Hematología. Guías de Diagnóstico y Tratamiento, 2017).

TROMBOCITEMIA ESENCIAL (TE)

Neoplasia mieloproliferativa crónica clonal, que compromete en forma primaria la progenie megacariocítica en MO, caracterizada por una persistente trombocitosis (mayor a 450.000/ μ l) e hiperplasia megacariocítica, en ausencia de eritrocitosis o leucoeritroblastosis.

Tiene un curso clínico relativamente benigno, con una mayor frecuencia de complicaciones trombóticas, siendo las arteriales más frecuentes que las trombosis venosas. Asimismo, se asocia a complicaciones hemorrágicas y un aumento del riesgo de transformación a una neoplasia hematológica más severa (MF-post TE 4-8% a 10 años, y mucho menos frecuentemente síndrome mielodisplásico (MDS) y leucemia aguda mieloblástica (LMA).

La mayoría de los casos se diagnostican entre los 50 y 60 años de edad, sin predilección por sexo, pero presenta un segundo pico de incidencia a los 30 años con predominio en mujeres 2:1. Es una entidad poco frecuente en niños.

Entre el 50-60% de los pacientes con TE son positivos para la mutación JAK2 V617F, 25-30% presentan mutaciones en el gen de CARL y entre 1-4% son portadores de mutaciones en el gen del receptor de trombopoyetina (gen MPL).

- **CRITERIOS DIAGNOSTICOS WHO 2016**

Criterios mayores

- 1) Recuento plaquetario sostenido $> 450.000 \times \text{mm}^3$
- 2) Biopsia de MO: proliferación predominante de megacariocitos con aumento de formas grandes, morfología madura y núcleos hiperlobulados, con celularidad normal o ligeramente aumentada de las series granulocítica y eritroide y rara vez aumento de fibras de reticulina (Grado 1).
- 3) No debe reunir criterios de la OMS para LMC BCR-ABL +, PV, MFP, SMD o cualquier otra neoplasia mieloide.
- 4) Demostración de la mutación JAK2V617F, CALR o MPL W515L/K (se realizan por PCR sobre granulocitos de SP).

Criterio menor

Presencia de un marcador clonal o ausencia de trombocitosis reactiva.

El diagnóstico de TE requiere reunir los cuatro criterios mayores, o tres mayores y uno menor.

- **DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES**

El hallazgo de un recuento plaquetario mayor a 450.000/ μ l, plantea el diagnóstico diferencial entre la trombocitosis clonal característica de las NMPCC (PV, LMC, estadio pre-fibrótico o temprano de la MFP), algunas formas de MDS y la trombocitosis reactiva (TR).

El diagnóstico es de exclusión, la distinción entre TE y TR es clínicamente relevante porque las complicaciones trombo-hemorrágicas son poco frecuentes en estas últimas.

- **CAUSAS DE TROMBOCITOSIS**

Trombocitosis primarias

TE, PV, MF manifiesta, fase prefibrótica de MF, LMC, MDS (5q-), Trombocitosis hereditaria.

Trombocitosis reactivas

Infecciones agudas y crónicas (TBC-Neumonía), injuria tisular (IAM, pancreatitis), procesos inflamatorios crónicos: enfermedad inflamatoria intestinal, colagenopatías, vasculitis. Trombocitosis de rebote (post QT o PTI), hemorragia, **ferropenia**, post-esplenectomía. Neoplasias (tumores sólidos, linfomas).

Drogas: vincristina, epinefrina, ATRA, citoquinas, factores de crecimiento, insuficiencia renal, síndrome nefrótico, ejercicio extremo, supresión de la adicción alcohólica.

- **MANIFESTACIONES CLINICAS DE LA TE**

- El 50% de los pacientes con TE son asintomáticos al diagnóstico, la trombocitosis aparece como un hallazgo en un hemograma de rutina.
- Síntomas vasomotores por obstrucción de la microcirculación o trombosis y/o hemorragia de magnitud variable. La incidencia de trombosis está marcadamente influenciada por la edad (1.7% en menores de 40 años vs 15% en mayores de 60 años por paciente/año).
- La trombocitosis severa (plaquetas > a 1.500.000 x mm^3) se asocia con más frecuencia a hemorragias que a trombosis debido a una alteración del factor von Willebrand (FvW) caracterizada por la pérdida de los multímeros grandes del FvW.

- En el examen físico puede encontrarse esplenomegalia moderada hasta en un 10 % de los pacientes y hepatomegalia en un 10-15%.
- A largo plazo, los pacientes pueden presentar evolución a mielofibrosis (incidencia de 4 % a los 15 años) o transformación a leucemias agudas mieloblásticas (incidencia de 2 % a los 15 años).

- **TRATAMIENTO DE LA TROMBOCITEMIA ESENCIAL**

Objetivos del tratamiento

1. El tratamiento corriente es conservador, con el fin de disminuir el riesgo trombótico y no exponer al paciente al riesgo de transformación leucémica.
2. El tratamiento está dirigido a mejorar los trastornos de la microcirculación, a prevenir las complicaciones trombóticas y hemorrágicas balanceando el riesgo pro-trombótico con los riesgos potenciales de la citoreducción.
3. En aquellos con indicación de terapia citorreductora el objetivo es la normalización del recuento plaquetario lo que se asocia a una reducción de la tasa de eventos hemorrágicos y trombóticos.

Tratamiento según estratificación del riesgo

Es importante estratificar el tratamiento de acuerdo al riesgo de trombosis, realizando una exhaustiva exploración de las morbilidades y corrigiendo los factores de riesgo vascular (cese del hábito de fumar, control del peso, TA y glucemia, tratamiento de dislipidemia, ejercicio, etc). **Cuadro 8.**

Cuadro 8. Estratificación del riesgo de trombosis y hemorragia para decisión de tratamiento

Bajo Riesgo	Menor de 40 años Sin antecedentes de trombosis o hemorragia Recuento plaquetario <1.500.000 plaquetas Ausencia de FRV *
Riesgo Intermedio	Pacientes entre 40 y 60 años y/o con FRV* Sin factores de alto riesgo (sin trombosis o hemorragia previa) Plaquetas <1.500.000.
Alto riesgo	Edad mayor de 60 años o historia previa de trombosis o hemorragia > relacionada a TE o plaquetas > de 1.5000.000.

**FRV: tabaquismo, dislipidemia, obesidad, HTA, diabetes*

Los principales factores de riesgo son la edad y la historia previa de trombosis.

Actualmente se reconocen otros factores de riesgo como la leucocitosis, la leucocitosis progresiva y la mutación JAK2. Los pacientes con TE JAK2positivos tienen el doble de riesgo de desarrollar trombosis.

Tratamiento en pacientes de bajo riesgo

- Dosis bajas de AAS (81-100 mg por día), u
- Observación: para aquellos con intolerancia a la aspirina, o con antecedentes de hemorragia o presencia de enfermedad de von Willebrand adquirida, en quienes el uso de aspirina podría aumentar el riesgo hemorrágico, siempre con estricto seguimiento y cuidadosa observación, o en pacientes de muy bajo riesgo (JAK 2 neg, sin leucocitosis ni factores de riesgo cardiovascular).

Pacientes de riesgo intermedio

- Corregir los factores de riesgo vascular (FRV)
- Se utilizará como tratamiento AAS a dosis bajas en general con recuento de plaquetas $\leq 1000-1500 \times 10^9/L$ y en aquellos con cifras mayores, siempre que el cofactor de ristocetina sea superior al 50%, ya que en estos pacientes las bajas dosis de AAS no producen en general sangrado.
- La indicación de tratamiento citorreductor en pacientes con riesgo intermedio no está definida, por lo cual el tratamiento deberá ser individualizado.

Pacientes de alto riesgo

- Corregir los FRV.
- Citoreducción, con la meta de mantener las cifras de plaquetas por debajo de 400000/microlitro, siendo recomendable mantener cifras de leucocitos $< 10 \times 10^9/L$
- La hidroxiurea (HU) es la droga de elección ya que produce una efectiva reducción de los eventos trombóticos. La dosis es de 500 a 1500 mg/día por VO. Se deberán añadir bajas dosis de aspirina cuando el recuento plaquetario es $\leq 1000-1500 \times 10^9/L$.
- En aquellos pacientes menores de 40 años y en embarazo el uso del Peg- INF 2 alfa sería de elección.
- En intolerancia o resistencia a la HU o INF está indicado el uso de anagrelide. Dosis: 1-2.5 mg/d, contraindicado en embarazo. Se sugiere evaluación cardiológica previa a la indicación. Está contraindicado en pacientes con enfermedad miocárdica con fracción de eyección del VI menor del 50%.
- La experiencia con el uso de inhibidores de JAK2 en TE que no están en fase mielofibrótica es limitada, pero ha sido utilizado el ruxolitinib en pacientes resistentes o intolerantes a HU y/o INF con normalización del recuento plaquetario en el 49% de los casos, independiente de la presencia de la mutación JAK2.

❖ POLICITEMIA VERA (PV)

La PV es un enfermedad clonal de la célula stem hematopoyética, caracterizada por la proliferación de las tres líneas celulares, predominantemente de la serie roja. Se caracteriza por la formación espontánea de colonias eritroides a partir de células progenitoras que proliferan independientemente del estímulo de la eritropoyetina.

Cursa con aumento de los niveles de hemoglobina y hematocrito. Puede asociarse a leucocitosis, trombocitosis, esplenomegalia y hepatomegalia. Se presenta habitualmente entre los 50 y 70 años, con ligero predominio en hombres (58%).

La mutación JAK2 V617F se observa en más del 95% de los pacientes.

Su evolución típica o clásica puede expresarse en 2 fases:

- Fase policitémica.
- Fase de MF post PV: la presencia de precursores inmaduros mieloides y/o dacriocitos en SP, la disminución de la Hb no relacionada al tratamiento, el aumento de LDH, la disminución de las plaquetas y el aumento del número de leucocitos y del tamaño del bazo, sugieren esta evolución.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- La eritrocitosis puede encontrarse como un hallazgo en laboratorio de rutina o en el estudio de síntomas generales. Un 10 a 15% se diagnostica en el contexto de un evento trombótico.
- Trombosis arteriales y venosas: son las complicaciones más frecuentes y la principal causa de muerte. Un tercio se produce antes del diagnóstico. Dos tercios de las trombosis son arteriales (cerebrales, cardíacas, mesentéricas, etc.) y dentro de las trombosis venosas más frecuentes se encuentra la TVP y el TEP. En el 25 % de los casos se involucran vasos cerebrales y abdominales.
- Hemorragias: pueden presentarse entre un 15-30 % (causa de mortalidad en un 3%).
- Otras manifestaciones: facies pletórica (eritrosis), quemosis conjuntival, prurito acuogénico (suele aparecer o exacerbarse con el baño o la ducha, y puede producirse hasta en un 40 % de los pacientes), fatiga, gota, esplenomegalia palpable (70%), litiasis renal, hipertensión pulmonar e intolerancia al calor.

CRITERIOS DIAGNOSTICOS: WHO 2016

Criterios mayores

- Hemoglobina mayor a 16.5 gr/dL en hombres y 16 gr/dL en la mujer o hematocrito mayor a 49% en hombres y 48% en la mujer o aumento de la masa de glóbulos rojos **
- Biopsia de médula ósea que muestra hiperplasia para la edad con crecimiento trilineal (panmielosis) incluyendo proliferación prominente eritroide, granulocítica y megacariocítica con megacariocitos pleomórficos maduros de diferentes tamaños. ***
- Presencia de mutación *JAK2V617F* o *JAK2* exón 12

Criterio menor

- Nivel sérico de eritropoyetina disminuido

** > 25% del valor predictivo medio normal.

*** La BM puede no ser requerida en hombres con Hb > 18.5 g/dL/Hto > 55% o mujeres con Hb > 16.5 g/dL/ Hto > 49.5%, con mutación *Jak2* positiva y eritropoyetina subnormal. Sin embargo, la mielofibrosis inicial (presente en el 20%) sólo puede ser detectada con la biopsia de médula ósea, hallazgo que puede predecir una progresión más rápida a MF post PV.

El diagnóstico de PV requiere tres criterios mayores, o los criterios mayores 1 y 2 más el criterio menor.

Estudios habituales y de valor diagnóstico para PV

- ✓ Laboratorio: hemograma completo con índices hematimétricos y frotis de SP, perfil férrico, LDH, ácido úrico, gases arteriales y saturación O₂.
- ✓ Niveles de EPO sérica: si son elevados es poco probable el diagnóstico de PV y si son bajos son altamente sugestivos de PV (sensibilidad y especificidad del 90-95%) y excluyen eritrocitosis secundaria (ES).
- ✓ Estudio molecular (*JAK2*).
- ✓ Biopsia de MO. Se sugiere realizar la misma (categoría 1B). Útil para confirmar diagnóstico y evaluar el grado de fibrosis con fines pronósticos.
- ✓ Estudio citogenético.
- ✓ Medición de tamaño de hígado y bazo por imágenes.
- ✓ Masa eritrocitaria: eritrocitos marcados con ⁵¹Cr y albúmina con ¹²⁵I, permiten evaluar volumen total y masa eritrocitaria en casos dudosos.

TRATAMIENTO

Las principales causas de muerte en los pacientes con policitemia vera son las complicaciones trombóticas y/o hemorrágicas, la evolución a mielofibrosis con fallo medular y la transformación leucémica. El tratamiento tiene como objetivo principal prevenir dichas complicaciones.

Se recomienda la corrección de los factores de riesgo cardiovascular en todos los pacientes. En el **Cuadro 9** se mencionan las recomendaciones terapéuticas de acuerdo al riesgo.

Cuadro 9. Tratamiento adaptado al riesgo

Riesgo	Tratamiento
Bajo (edad < 60 años, sin historia de trombosis)	AAS en bajas dosis* + flebotomía**
Alto (edad > 60 años y/o presencia de historia de trombosis)	AAS en bajas dosis* + flebotomía + citorreducción con hidroxiurea o interferon

**Se recomienda evaluar actividad cofactor de ristocetina (>30%) en casos de trombocitosis 1000-1500 x 10⁹/litro previo al uso de AAS para descartar síndrome de von Willebrand adquirido.*

***Valorar citorreducción en los pacientes de bajo riesgo con: pobre tolerancia a flebotomía, leucocitosis progresiva, trombocitosis extrema, esplenomegalia sintomática o progresiva, persistencia de síntomas.*

****En menores de 60 años considerar el uso de interferón como opción a la hidroxiurea.*

Flebotomía en PV (G1A)

Mantener un Hto < 45% reduce las muertes por eventos cardiovasculares y trombosis mayores.

Se comienza con 250 a 500ml por procedimiento con reposición de volumen con solución fisiológica, y con una frecuencia que depende de la situación clínica del paciente.

El desarrollo de ferropenia no debe ser corregida, salvo en casos excepcionales con síntomas severos.

Antiagregación (G1A)

Todos los pacientes deben recibir dosis bajas de AAS (80-100 mg/día) para prevención y tratamiento de trombosis arteriales. En casos de alto riesgo de trombosis, algunos autores recomiendan duplicar la dosis de aspirina (100 mg cada 12 hs).

- **CITORREDUCCIÓN**

- ✓ **Hidroxiurea (G1A)**

HU es la droga de primera línea, posee un amplio rango de dosis-respuesta, efectos colaterales leves y bajo riesgo mutagénico.

La dosis de inicio aconsejada es de 15 a 20 mg/kg/día regulando la dosis de mantenimiento según el hemograma (0.5-1 g/d). Controlar cada 2 semanas en los primeros 2 meses, luego en forma mensual y cada 3 meses cuando se alcanza la dosis estable.

Los efectos tóxicos adversos están relacionados a mielosupresión y úlceras orales y en miembros inferiores.

✓ **Interferon (G1A):**

Puede utilizarse el interferón- α convencional o pegilado (peg-IFN- α -2a ó 2b) que tiene menos efectos secundarios, es mejor tolerado y de aplicación semanal.

✓ **Anagrelide (G1A):**

Su uso se limita a reducir las plaquetas. No tiene efecto antiproliferativo, no es leucemogénico, no produce efectos displásicos.

✓ **Inhibidores de JAK2: Ruxolitinib (R)**

Aprobado para su uso en PV intolerante o resistente a HU.

Dosis recomendada: 10 mg/12 hs. Se puede ajustar la dosis de acuerdo al Hto.

Tratamiento sintomático

Existen situaciones colaterales que pueden requerir procedimientos terapéuticos complementarios:

- Hiperuricemia: allopurinol
- Prurito: cimetidina, antihistamínicos, y/o paroxetina.

• **PRONOSTICO**

La mediana de supervivencia es de 18,9 años, y asciende a 24 en los pacientes menores de 60 años.

La edad avanzada, leucocitosis mayor de $13 \times 10^9/L$, leucocitosis progresiva, evento trombótico y cariotipo anormal son factores de pronóstico adverso.

El riesgo de transformación leucémica a 20 años es del 7% y el riesgo de evolución a mielofibrosis entre el 2 a 15%.

❖ **MIELOFIBROSIS PRIMARIA (MFP)**

La mielofibrosis primaria (MFP) es una enfermedad clonal de la célula madre progenitora hematopoyética caracterizada por fibrosis progresiva de la médula ósea (MO) y desarrollo de hematopoyesis extramedular.

Clásicamente evoluciona en etapas, iniciándose con una etapa proliferativa llegando al cuadro característico de anemia progresiva con hematíes en lágrima o dacriocitos, elementos inmaduros mieloides y eritroides (leucoeritroblastosis) en sangre periférica (SP), esplenomegalia, fatiga, dolor óseo, sudoración nocturna y pérdida de peso, con

reducida calidad de vida, sobrevida acortada, y potencialidad de evolucionar a la transformación leucémica.

DIAGNÓSTICO

Ante la sospecha de un cuadro de MF por la historia clínica, examen físico y hemograma, se deberán efectuar los siguientes estudios diagnósticos y complementarios:

- Frotis de SP: dacriocitos, cuadro leucoeritroblástico
- Biopsia de MO
- Inmunofenotipo por citometría de flujo (en casos de transformación leucémica)
- Estudio citogenético
- Estudio molecular para mutación de JAK2 V617F y BCR/ABL, si son negativos completar con CALR y si negativo efectuar MPL.
- Evaluar el estudio de rearrreglos del PDGFRA y PDGFRB en casos de eosinofilia acentuada.
 - Laboratorio completo que incluya LDH

Criterios para el diagnóstico de MFP

El diagnóstico de la MF se basa en la combinación de criterios clínicos, morfológicos, citogenéticos, y moleculares. Los criterios de la OMS 2016 son los recomendados para el diagnóstico.

Criterios diagnósticos OMS 2016 MF en estadio prefibrótico

Criterios mayores (deben cumplirse todos)

1. Proliferación y atipia de megacariocitos, sin fibrosis de reticulina mayor que grado 1, acompañado por aumento de la celularidad ajustada a edad de MO. Proliferación granulocítica y frecuentemente, disminución de la eritropoyesis.
2. No cumplir criterios WHO para LMC, PV, LMC, SMD u otra neoplasia mieloide.
3. Presencia de mutación JAK2, CALR o MPL o, en ausencia de estas mutaciones, presencia de otro marcador clonal, o ausencia de fibrosis reticulínica menor reactiva en MO.

Criterios menores (debe cumplirse al menos 1 de ellos)

- a. Anemia no atribuible a otra comorbilidad
- b. Leucocitosis $> 11 \times 10^9 /L$
- c. Esplenomegalia palpable
- d. LDH elevada (sobre el límite máximo del valor institucional de referencia).

Criterios diagnósticos OMS 2016 Mielofibrosis establecida

Criterios mayores (deben cumplirse todos)

1. Presencia de proliferación y atipia de megacariocitos, acompañada de fibrosis de reticulína o fibrosis colágena grado 2 ó 3.
2. No cumplir criterios WHO para LMC, PV, LMC, SMD u otra neoplasia mieloide.
3. Presencia de mutación JAK2, CALR o MPL o, en ausencia de estas mutaciones, presencia de otro marcador clonal, o ausencia de fibrosis reticulínica menor reactiva en MO.

Criterios menores (debe cumplirse al menos 1 de ellos)

- a. Anemia no atribuible a otra comorbilidad
- b. Leucocitosis $> 11 \times 10^9/L$
- c. Esplenomegalia palpable
- d. LDH elevada (sobre el límite máximo del valor institucional de referencia)
- e. Leucoeritroblastosis

Tanto para mielofibrosis en estadio prefibrótico como la mielofibrosis ya establecida, se realiza el diagnóstico si se cumplen los tres criterios mayores y al menos un criterio menor.

PRONÓSTICO

De las NMPC, la MFP es la de peor pronóstico, con una expectativa de vida estimada entre 5-7 años y excede los 10 años sólo en pacientes jóvenes con factores pronósticos favorables. Es importante la identificación del pronóstico de cada paciente para orientar la toma de decisiones terapéuticas.

El International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT), estableció un sistema pronóstico conocido como International Prognostic Scoring System in Myelofibrosis (IPSS-MF), que se ha ido modificando para utilizarlo en cualquier momento de la evolución de la enfermedad con un score dinámico (DIPSS). Posteriormente se agregaron tres variables originando el DIPSS plus, útil para identificar 4 grupos de riesgo con diferente sobrevida. **Cuadro 10.**

Los pacientes con cariotipo desfavorable, blastos circulantes $>9\%$, leucocitos $\geq 40 \times 10^9/L$ tienen más de 80% de mortalidad a 2 años por lo que se consideran pacientes de muy alto riesgo y podrían beneficiarse de la consideración de trasplante alogénico temprano. En el **Cuadro 11** se observa la mediana de sobrevida según grupo de riesgo pronóstico.

Cuadro 10. Scores pronósticos de MF

Variable	IPSS	DIPSS	DIPSS plus
Edad mayor de 65 años	1	1	1
Síntomas constitucionales	1	1	1
Hb menor de 10 gr %	1	2	2
GB mas de 25.000 x mm3	1	1	1
Blastos en SP más 1 %	1	1	1
Plaquetas menos de 100.000			1
Requerimiento GR			1
Cariotipo desfavorable			1

Cuadro 11. Mediana de sobrevida según grupo de riesgo

Grupo de riesgo	IPSS		DIPSS		DIPSS plus	
	Factores de riesgo (n)	Mediana sobrevida (años)	Factores de riesgo (n)	Mediana sobrevida (años)	Factores de riesgo (n)	Mediana sobrevida (años)
Bajo	0	11.3	0	No alcanzada	0	13.4
Int 1	1	7.9	1 ó 2	14.2	1	6.5
Int 2	2	4.0	3 ó 4	4	2 ó 3	2.9
Alto	Más de 3	2.3	5 ó 6	1.5	4 o más	1.3

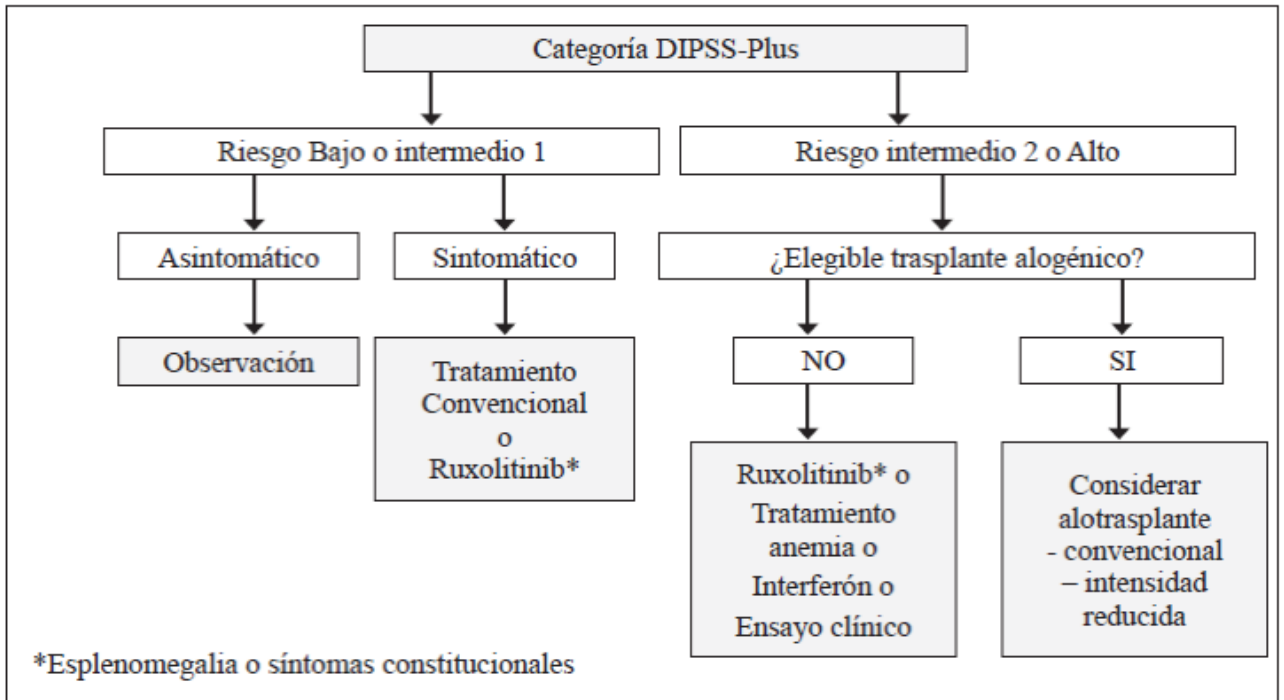
- **TRATAMIENTO**

Las decisiones terapéuticas en MFP, especialmente en la indicación de trasplante alogénico de MO, deberían estar basadas en el pronóstico individual determinado por las escalas de valoración pronóstica.

Aunque estos índices no han sido validados para MF-post PV o MF-post TE, se sugiere que también sean utilizados en estos casos (**G2B**).

Se plantea el siguiente algoritmo de tratamiento (**Cuadro 12**):

Cuadro 12. Algoritmo terapéutico de la MF según riesgo



Tratamiento sintomático de la mielofibrosis

El tratamiento convencional de la MF está dirigido a los síntomas que presenta el paciente por lo que de detallan las opciones en el **Cuadro 13**.

Cuadro 13. Recomendaciones terapéuticas para los síntomas de MF

Síntoma	Tratamiento	Dosis	% Respuesta	Comentario
Anemia	Eritropoyetina	10 000 UI 3 veces/sem	20-40%	Eficaz si niveles séricos EPO < 125U/L
	Darbapoyetina	150 mg/sem		Duplicar dosis si no eficaz tras 4-8 sem
				Suspender si no respuesta a 3 meses
	Prednisona	15-30 mg/día		
	Nandrolona	50 mg IM c/15-30 días		Evaluar eficacia a 6 meses
				Evaluación prostática
			Monitorear toxicidad hepática	
	Danazol	200-600 mg/día		
	Talidomida	50 mg/día		Combinar con bajas dosis deltisona
	Lenalidomida si del (5)(q31)	10 mg/día x 21 de cada 28 días	20-40 %	5 mg/día si plaquetas < 100 x 10/L. Combinar prednisona oral 15-30 mg/d
Esplenomegalia	Ruxolitinib,	Ver mas adelante		
	Hidroxiurea		40% (respuesta transitoria)	
	Radioterapia			5-10% mortalidad
	Esplenectomía			Morbilidad 31-50% Mortalidad perioperatoria 9%
	Cladribine	0,1 mg/kg/d x 7 días 5mg/m ² x 5 días		
Síntomas constitucionales	Ruxolitinib	Ver más adelante		

Transfusiones

Las transfusiones son una de las terapias fundamentales para pacientes con MF y anemiasintomática, aunque su eficacia no ha sido evaluada en estudios randomizados. Los pacientes dependientes de transfusiones tienen una sobrevida disminuida, influenciada por la cantidad de unidades de glóbulos rojos recibidas.

Hematopoyesis extramedular

La radioterapia puede ser eficaz para el tratamiento de metaplasia mieloide. Los sitios de compromiso más frecuente son: pulmonar con desarrollo de hipertensión pulmonar, masas paraespinales, compromiso óseo.

Trasplante en mielofibrosis

El único tratamiento disponible potencialmente curativo para los pacientes con MF es el alo TCPH con posibilidad de lograr un implante duradero del injerto, revertir la fibrosis y proporcionar respuestas hematológicas y moleculares completas. La toxicidad del procedimiento es elevada, con una mortalidad relacionada al trasplante (MRT) del 30 %. Los mejores resultados se han logrado con regímenes de intensidad reducida, con una MRT de 16 y 25% a un año y sobrevida global de 67 y 58% a 5 años.

Ruxolitinib

Ruxolitinib (R) es un inhibidor potente y selectivo de las quinasas asociadas a Janus (JAK) JAK1 y JAK2. Inhibe la transducción de señales de la vía JAK-STAT y la proliferación celular.

En pacientes con MF primaria, MF post-PV y MF post-ET demostró eficacia en reducción de la esplenomegalia, mejoría de los síntomas constitucionales y de la calidad de vida.

No hay diferencia en la tasa de respuesta en pacientes JAK2V617F positivos o negativos por lo que su indicación es independiente del estado mutacional.

Es tratamiento de elección ante un paciente con MF primaria o secundaria (post-PV o post-TE) con esplenomegalia sintomática y/o síntomas constitucionales (fiebre, pérdida de peso, sudoración nocturna).

La duración del tratamiento no está definida, se recomienda continuar mientras dure la respuesta en el control de síntomas.

La dosis inicial se determina según los recuentos basales de plaquetas (**Cuadro 14**).

Cuadro 14: Ajuste de dosis de Ruxolitinib según recuento plaquetario

Plaquetas	Dosis
>200 x 10 ⁹ /L	20 mg dos veces al día
Entre 100 x 10 ⁹ /L 200 x 10 ⁹ /L	15 mg dos veces al día
Entre 50 x 10 ⁹ /L 99 x 10 ⁹ /L	Iniciar con 5 mg dos veces al día
< 50 x 10 ⁹ /L	Evaluar riesgo beneficio

Los efectos adversos del ruxolitinib incluyen anemia, neutropenia, trombocitopenia, fatiga, diarrea, edemas, equimosis, disnea, mareos, vómitos, artralgia y dolor abdominal.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- *Guías de Diagnóstico y tratamiento. Edición 2017. Sociedad Argentina de Hematología*
- *Vardiman JW, Melo JV, Baccarani M and Thiele J. Chronic myelogenous leukemia BCR- ABL1positive. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al, eds. WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. Lion: IARC; 2008: 32-37.*
- *Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, et al. Prognostic discrimination in “good-risk” chronic granulocytic leukemia. Blood. 1984;63(4):789-799.*
- *Hasford J, Pfirmann M, Hehlmann R, et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. J Natl Cancer Inst. 1998;90(11): 850-858.*

- Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood*. 2011;118(3):686-692.
- Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013;122:872-884.
- Steegmann JL, Baccarani M, Breccia M, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2016; 30: 1648-1671
- NCCN Guidelines version 4.2018.
- Haouala A, Widmer N, Duchosal M, et al. Drug interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib, and nilotinib *Blood* 2011 117(8):e75-e87.
- Le Coutre P., Ottman P., Giles F., et al. Nilotinib, a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is active in patients with imatinib-resistance or -intolerance accelerated- phase chronic myelogenous leukemia. *Blood* 2008; 111: 1834-1839.
- Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood*.2012;119(5):1123-1129.
- Larson RA, Hochhaus A, Hughes TP, et al. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up. *Leukemia*. 2012;26(10):2197-203.
- Hughes TP, Hochhaus A, Branford S, et al. Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS). *Blood*. 2010;116(19):3758-3765.
- Saglio G, Kantarjian HM, Shah N, et al. Early response (molecular and cytogenetic), 3- year data and long-term outcomes in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase:exploratory analysis of DASISION 3-year data. *Blood*. 2012;120(21): Abstract 1675.B.

NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS CLÁSICAS BCR-ABL NEGATIVAS

SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

Los Síndromes Mielodisplásicos (SMD) constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades clonales de las células progenitoras hematopoyéticas caracterizados por hematopoyesis ineficaz, citopenias en sangre periférica (SP) y riesgo de evolucionar a leucemia mieloide aguda (LMA). Pueden clasificarse en primarios o secundarios (por exposición a quimioterapia, radioterapia y/o factores ambientales). Su incidencia aumenta con la edad, siendo 65-70 años la mediana de edad al momento del diagnóstico.

• DIAGNÓSTICO

El enfoque inicial debe estar orientado a descartar causas secundarias de citopenias.

- Evaluar antecedentes (exposición a quimio y/o radioterapia, etc).
- Hemograma completo, frotis de sangre periférica, recuento de reticulocitos, vitamina B12, ácido fólico, ferremia, ferritina, TIBC, LDH, pruebas de función tiroidea, serologías virales (HIV, parvovirus B19, HCV, HBV, CMV).

Una vez descartadas causas no neoplásicas se debe realizar un estudio de médula ósea (MO) que incluya: aspirado con citomorfología, estudio citogenético e inmunofenotipo por citometría de flujo y biopsia con estudio anatomopatológico e inmunohistoquímica (IHQ).

a) Citomorfología

La base del diagnóstico es la presencia de displasia en los extendidos de SP y MO, teñidos con May-Grünwald-Giemsa y para valoración del hierro. Contar por lo menos 200 células en SP y 500 en MO, incluyendo 100 eritroblastos. Se considera significativa la presencia de displasia en $\geq 10\%$ de células nucleadas de un linaje determinado (ver **Cuadro 1**). Se debe enumerar el porcentaje de blastos y de sideroblastos en anillo (SA): eritroblastos con por lo menos 5 gránulos de hierro que cubran 1/3 de la circunferencia nuclear

Cuadro 1. Características de displasia en el aspirado de MO

Linaje Celular		
Eritroide	Mieloide	Megacariocítico
Núcleo asimétrico o múltiple	Núcleos hiposegmentados (seudo Pelguer Hüet)	Formas hipolobuladas
Puentes internucleares	Núcleos hipersegmentados	Formas bi o multinucleadas
Cambios megaloblastoides	Citoplasma degranulado	Micromegacariocitos
Sideroblastos en anillo		

b) Biopsia de MO

Aporta información sobre la celularidad (hiper o normocelular en la mayoría), alteraciones morfológicas de los megacariocitos, conservación o pérdida de la topografía normal de las progenies, presencia de fibrosis y descarta el hallazgo de células no hematológicas. Con IHQ complementaria es posible detectar acúmulos multifocales de células progenitoras CD34+ y evaluar el nivel de expresión de P53 sobre el núcleo de células eritroides, el cual puede correlacionarse con la presencia de mutaciones y es un factor pronóstico de evolución a LMA.

c) Citometría de Flujo (CMF)

Si bien ningún parámetro inmunofenotípico se considera específico de SMD, el hallazgo de múltiples aberraciones fenotípicas predice la presencia de un desorden mielóide clonal. Se han estandarizados los métodos y definido el panel mínimo de anticuerpos necesario para el estudio de estos pacientes.

d) Estudio citogenético

Resulta fundamental para determinar la existencia de clonalidad y para estratificar el riesgo. Un 50% a 60% de los pacientes con SMD poseen anomalías citogenéticas, siendo las más frecuentes: del (5q), +8, -Y, del (20q) y monosomía 7. Estas alteraciones no son específicas de los SMD y se observan en otras neoplasias mieloides. Analizar por lo menos 20 metafases. En caso de fallo del bandeado G convencional, puede ser complementado con FISH.

e) Estudios moleculares

Si bien es posible identificar mutaciones somáticas recurrentes en casi el 90% de los pacientes con SMD, no se recomienda su búsqueda para establecer el diagnóstico. La mutación del gen SF3B1 (25-33%) se asocia a la presencia de sideroblastos en anillo y pronóstico favorable, las mutaciones de ASXL1 (15-25%) y TP53 (8-12%) se asocian a aumento de blastos, plaquetopenia y pronóstico adverso.

CRITERIOS MÍNIMOS DE DIAGNÓSTICO DE SMD

A. Prerrequisitos esenciales

1. Citopenia constante en al menos una línea celular: hemoglobina (Hb) < 11 gr/dl** neutrófilos < $1.5 \times 10^9/l$ y/o plaquetas < $100 \times 10^9/L$.
2. Exclusión de otras enfermedades.

B. Criterios decisivos

1. Displasia en $\geq 10\%$ de las células en al menos una de las líneas celulares en MO o $>15\%$ de SA.
2. Blastos en MO entre 5-19%.
3. Anomalías cromosómicas características de SMD.

C. Co-criterios (pacientes que cumplen A y no B pero con características clínicas de SMD).

1. Fenotipo aberrante identificado por CMF de MO.
2. Evidencia molecular de clonalidad.
3. Formación de colonias por progenitores de MO marcadamente reducida.

***La nueva clasificación de la OMS propone disminuir el límite a 10 gr/dl*

CLASIFICACIÓN DE LOS SMD

Actualmente se utilizan los criterios de la OMS revisados en el año 2016 (ver **Cuadro 2**).

Cuadro 2. Clasificación de la OMS 2016 de SMD

Subtipo de SMD		Sangre Periférica	Médula Osea
SMD con displasia uni-linaje (SMD-DU)		Uni o bicitopenia < 1% de blastos	Displasia unilinjaje <5% de blastos Sin bastones de Auer <15% de SA <5% de SA en presencia de mutaciones de SF3B1
SMD con displasia unilinjaje y sideroblastos en anillo (SMD-DU-SA)		Uni o bicitopenia < 1% de blastos	Displasia unilinjaje <5% de blastos Sin bastones de Auer ≥15% de SA ≥5% de SA en presencia de mutaciones de SF3B1
SMD con displasia multi linaje (SMD-DM)		Uni, bi o tricitopenia <1% de blastos	Displasia en 2 ó 3 linajes <5% blastos Sin bastones de Auer <15% de SA <5% de SA en presencia de mutaciones de SF3B1
SMD con displasia multi linaje y sideroblastos en anillo (SMD-DM)		Uni, bi o tricitopenia <1% de blastos	Displasia en 2 ó 3 linajes <5% blastos Sin bastones de Auer ≥15% de SA >5% de SA en presencia de mutaciones de SF3B1
SMD asociado con delección aislada 5q Del(5q)		Uni o bicitopenia <1% de blastos	Displasia uni o multilinjaje Del(5q) aislada o asociada a otra que no sea -7/del(7q) <5% de blastos Sin o aislados SA
SMD con Exceso de	Tipo 1 (SMD-EB 1)	Uni, bi y tricitopenia <2-4% de blastos	Sin displasia/displasia uni o multilinjaje

Blastos		Sin bastones de Auer	5-9% de blastos Sin bastones de Auer
	Tipo 2 (SMD-EB 2)	Uni, bi y tricitemia 5-19% de blastos +/- bastones de Auer	Sin displasia/displasia uni o multilineaje 10-19 % de blastos Sin bastones de Auer
SMD no clasificable (SMD-I):	Con 1% de blastos en SP	Uni, bi o tri citopenia 1% de blastos	Displasia uni o multi linaje <5% de blastos Sin bastones de Auer
	Displasia unilineaje y pancitopenia	Tricitemia <1% de blastos	Displasia uni linaje <5% de blastos Sin bastones de Auer
	Por hallazgos citogenéticos	Uni, bi o tricitemia <1% de blastos	Sin displasia <15% de SA Sin bastones de Auer Anomalía citogenética presuntiva

- **ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO**

El pronóstico de los pacientes con SMD es extremadamente heterogéneo, con una mediana de supervivencia global que va de 8 años a 6 meses, lo cual obliga a adoptar una estrategia de tratamiento adaptada al riesgo.

Índice Pronóstico Internacional (IPSS)

Se ha utilizado como referencia para la toma de decisiones terapéuticas (*ver cuadros 3 y 4*).

Cuadro 3. Puntaje de las variables incluidas en el IPSS

Variable	0	0,5	1	1,5	2
% de blastos en MO	<5	5-10		11-20	21-30
Cariotipo [#]	bueno	intermedio	pobre		
Citopenias ^{##}	0-1	2-3			

[#]Cariotipo: Bueno: Normal, -Y, del(20q), del(5q); Pobre: anomalías del cromosoma 7, anomalías complejas (≥3); Intermedio: otras anomalías.

^{##}Citopenias: Hb <10 gr/dl, plaquetas <100 x 10⁹/L, neutrófilos <1,8 x 10⁹/L.

Cuadro 4. Supervivencia y probabilidad de transformación a LMA según grupo de riesgo

Grupo de Riesgo	Score	Mediana de supervivencia (años)	Tiempo a la progresión a LMA del 25% (años)
Bajo	0	5,7	9,4
Intermedio 1	0,5 – 1,0	3,5	3,3
Intermedio 2	1,5 – 2,0	1,2	1,1
Alto	2,5	0,4	0,2

Sistema de Score Pronóstico basado en la Clasificación WHO 2001 (WPSS)

Incorpora el requerimiento transfusional, puede ser realizado en cualquier etapa y define con mayor precisión el pronóstico de los pacientes con riesgo bajo o intermedio 1 del IPSS.

IPSS revisado (IPSS-R)

Incorpora 5 grupos de riesgo citogenético, nuevas categorías de citopenias y porcentaje de blastos (ver **Cuadros 5 y 6**).

Cuadro 5. Puntaje de las variables incluidas en el IPSS-R

Variable	0	0,5	1	1,5	2	3	4
% de blastos en MO	≤2		>2-<5		5-10	>10	
Cariotipo	Muy Bueno		Bueno		Intermedio	Pobre	Muy Pobre
Hb (gr/dl)	≥10		8-9,9	<8			
Plaquetas (x 10 ⁹ /L)	≥100	50-99	<50				
Neutrófilos (x 10 ⁹ /L)	≥0,8	<0,8					

Citogenético

- Muy Bueno: -Y, del(11q).
- Bueno: normal, del (5q)g, del (12p), del (20q), doble que incluya del (5q)
- Intermedio: del (7q), +8, +19, i (17q), otras anomalías.
- Pobre: -7, inv (3)/t (3q), doble q incluya -7/del (7q), complejo (3 anomalías)

- Muy pobre: complejo (>3)

Cuadro 6. Supervivencia y probabilidad de transformación a LMA según IPSS-R

Grupo de Riesgo	Score	Mediana de supervivencia (años)	Tiempo a la progresión a LMA del 25% (años)
Muy Bajo	≤1,5	8,8	No alcanzada
Intermedio 1	>1,5-3	5,3	10,8
Intermedio 2	>3-4,5	3	3,2
Alto	>4,5-6	1,6	1,4
Muy Alto	>6	0,8	0,73

- **TRATAMIENTO**

El tratamiento de los pacientes con SMD debe ser definido en forma individual considerando la edad, estado funcional, grupo de riesgo y comorbilidades. Los objetivos son: mejorar las citopenias, disminuir el requerimiento transfusional y las infecciones, mejorar la calidad de vida, disminuir el riesgo de evolución a LMA y prolongar la supervivencia global.

Tratamiento de sostén

a. Transfusión de glóbulos rojos (GR)

No hay un valor de Hb predeterminado por debajo del cual se deba indicar una transfusión, sino que varía según las comorbilidades y síntomas de cada paciente. Se recomiendan productos leuco-deplecionados y filtrados. Nivel de evidencia 2A.

b. Transfusión de plaquetas

La transfusión de plaquetas debe ser restrictiva, debido al riesgo de alosensibilización y refractariedad plaquetaria. No hay un recuento de plaquetas por debajo del cual se deba indicar una transfusión, estas son necesarias en caso de sangrado o factores de riesgo para el mismo. Nivel de evidencia 2A.

MANEJO DE LOS PACIENTES CON SMD DE BAJO RIESGO (IPSS Bajo /Intermedio-1, IPSS-R Muy bajo/Bajo/Intermedio#)

Ningún tratamiento ha demostrado mejorar la supervivencia. Los pacientes asintomáticos, con citopenias leves y sin progresión sólo deben ser controlados periódicamente.

Los pacientes con IPSS-R Intermedio pueden ser manejados como de Bajo riesgo o Alto riesgo teniendo en cuenta otros factores pronósticos adicionales como edad, estado funcional, ferritina y LDH.

Para los pacientes que requieren tratamiento las opciones incluyen:

I. Factores estimuladores de la hematopoyesis:

➤ **Eritropoyetina (EPO)**

Existe un modelo predictivo de respuesta al tratamiento con EPO que incluye el requerimiento transfusional y el nivel de EPO sérica. Se recomienda iniciar tratamiento con EPO en pacientes con anemia moderada a severa (Hb <10 gr/dl), EPO sérica < 500 mU/ml y/o requerimiento < 2 unidades de glóbulos rojos (UGR) por mes. Comenzar con dosis altas de EPO: 40000-60000 UI/semana (es posible indicar hasta 80000 UI/semana). Nivel de evidencia 2 A. Si bien la respuesta eritroide ocurre en general a las 6 a 8 semanas, se recomienda realizar una primera evaluación a las 4 semanas y utilizar los criterios del IWG para su valoración (*ver más adelante*). En caso de respuesta, ajustar la dosis para mantener una Hb estable no >12 gr/dl. Ante la falta de respuesta luego de 12 semanas, descartar ferropenia y considerar asociar factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF), especialmente en pacientes con ≥15% de SA en MO, durante 8 semanas más (300 µg/semana dividido en 2 a 3 dosis). En caso de no lograr respuesta, discontinuar el tratamiento.

➤ **G-CSF**

No se recomienda su uso en forma profiláctica en pacientes neutropénicos. Estaría indicado en aquellos con neutropenia febril o neutropenia e infecciones recurrentes. Nivel de evidencia 2 A.

c. Agonistas del receptor de trombopoyetina (TPO):

Se encuentran en desarrollo estudios clínicos evaluando la eficacia y seguridad de romiplostin y eltrombopag en SMD. Los datos disponibles hasta el momento no permiten hacer recomendaciones sobre su uso en estos pacientes.

II. Drogas inmunomoduladoras

➤ **Lenalidomida**

Está indicada en pacientes con del (5q) aislada o en combinación con otras anomalías citogenéticas (exceptuando aquellos con -7 que deberían ser considerados de alto riesgo) con anemia sintomática, fundamentalmente en pacientes con baja probabilidad de respuesta a EPO o que no hayan respondido a este tratamiento. La dosis es de 10 mg/día durante 21 días, en ciclos de 28 días. En caso de respuesta, se debe mantener hasta pérdida de la misma y en caso de fallo, no debe continuarse más allá del 4° ciclo. Las tasas de independencia transfusional de GR y de respuesta citogenética obtenidas son del 57%. Los eventos adversos más frecuentes son neutropenia y trombocitopenia. Nivel de evidencia 1.

Puede considerarse en pacientes sin del (5q) (tasa de respuesta del 26%). Nivel de evidencia 2A.

III. Tratamiento inmunosupresor (TIS)

La indicación de globulina anti-timocito (ATG) con o sin ciclosporina puede ser considerada en pacientes no candidatos o que han fallado al tratamiento con EPO y que presentan factores asociados a una buena probabilidad de respuesta: edad \leq 60 años, \leq 5% de blastos en MO, MO hipocelular, cariotipo normal o con +8, HLA-DR 15, clon de hemoglobinuria paroxística nocturna y corto tiempo de dependencia transfusional. Nivel de evidencia 2B.

IV. Tratamiento quelante de hierro

Debería ser considerado en pacientes dependientes de transfusiones, con buen pronóstico, que han recibido 20 a 30 unidades de GR y tienen ferritina $>$ 1000 ng/ml y en candidatos a trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (alo-TCPH). La dosis inicial de desferasirox es 20-30 mg/kg/día y debe ajustarse según los niveles de ferritina y hierro hepático medido por RMN. Controlar función renal y toxicidad digestiva. Nivel de evidencia 2A.

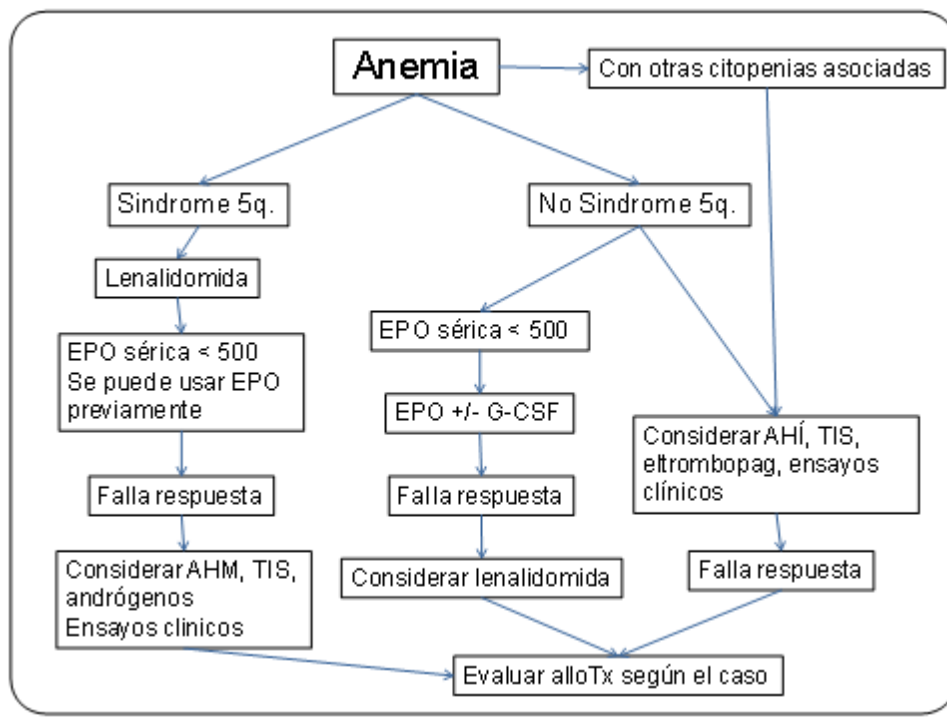
V. Agentes hipometilantes (AHM)

Podría considerarse el uso de azacitidina en pacientes con dependencia transfusional sin respuesta a EPO o tras pérdida de la misma, o con del (5q) con fallo a lenalidomida. La dosis estándar es de 75 mg/m² durante 7 días, pero un esquema corto de 5 días podría ser razonable en estos casos. Nivel de evidencia 2A.

VI. Trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (alo-TCPH)

Se ha demostrado el beneficio de postergar su indicación hasta la aparición de signos de progresión de la enfermedad: profundización de citopenias, aumento del recuento de blastos, aparición de nuevas alteraciones citogenéticas.

Figura 1. Algoritmo terapéutico en pacientes con SMD de Bajo Riesgo



MANEJO DE LOS PACIENTES CON SMD DE ALTO RIESGO (IPSS Intermedio 2/Alto, IPSS-R Intermedio#/Alto/Muy alto)

Los pacientes con IPSS-R Intermedio pueden ser manejados como de Bajo riesgo o Alto riesgo teniendo en cuenta otros factores pronósticos adicionales como edad, estado funcional, ferritina y LDH.

I. Trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas

Constituye la única alternativa terapéutica potencialmente curativa y debe considerarse como primera opción en pacientes menores de 65-70, con un índice de comorbilidad aceptable y un donante disponible. En pacientes mayores de 55 años, en general se utilizan regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida (AIR). Si el recuento de blastos es elevado, es posible indicar agentes hipometilantes (AHM) o quimioterapia (QTP) antes del trasplante a fin de disminuirlo. En pacientes más jóvenes se usan con mayor frecuencia regímenes mieloablativos. En estos casos, el tratamiento previo puede agregar toxicidad, reduciendo su beneficio. Si el trasplante se demora pueden indicarse AHM o QTP como puente al mismo.

II. Agentes hipometilantes (AHM)

➤ **Azacitidina**

La dosis recomendada es de 75 mg/m² durante 7 días cada 28 días, por vía SC o IV (en caso de intolerancia a la primera). Indicar un mínimo de 6 ciclos antes de suspender por falta de respuesta. En aquellos que logran remisión completa (RC), remisión parcial o mejoría hematológica, se sugiere continuar hasta la progresión. Se sugiere repetir el estudio de MO a los 6 y 12 meses y ante sospecha de progresión. Los recuentos en sangre periférica suelen descender inicialmente y pueden manejarse con transfusiones o G-CSF. La reducción de la dosis o el retraso en los ciclos podrían asociarse a menor respuesta. Pueden ocurrir reacciones en el sitio de aplicación. Se recomienda no purgar el aire de la jeringa, alejar las inyecciones más de 2 cm, no superar los 4 ml por aplicación, no aplicar en zonas irritadas, colocar compresas frescas y cremas con AINES.

➤ **Decitabina**

La dosis recomendada es de 20 mg/día durante 5 días en ciclos de 28 días por vía IV. Se debe evaluar la respuesta luego del 4° ciclo.

No hay estudios que comparen azacitidina con decitabina. Teniendo en cuenta que sólo azacitidina mostró un aumento de la supervivencia global, se considera el agente de elección en pacientes no candidatos a alo-TCPH.

III. Quimioterapia intensiva

El tratamiento de inducción usado en pacientes con LMA (combinación de citarabina y una antraciclina) puede ser considerado en pacientes candidatos a un tratamiento intensivo que carecen de donante de CPH. Se asocia a una respuesta global del 40 a 60% de corta duración (el factor pronóstico de respuesta más importante es el cariotipo). Todos los pacientes que logran RC deben recibir tratamiento post-inducción. Puede usarse para reducir la masa tumoral antes del trasplante. Nivel de evidencia 2A.

Criterios de respuesta: mejoría hematológica según el IWG 2006

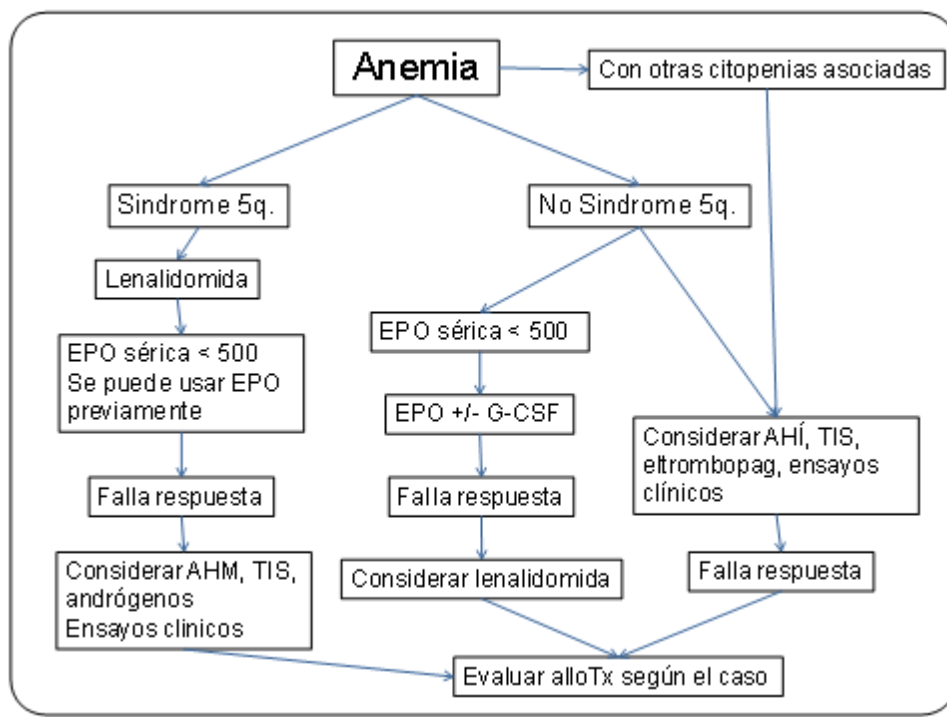
Respuesta eritroide

Aumento de Hb \geq 1,5 gr/dl. Reducción de transfusiones: al menos de 4 unidades en 8 semanas, comparadas con 8 semanas previas al tratamiento.

Respuesta de plaquetas: aumento absoluto \geq 30 x 10⁹/L. Para plaquetas < 20 x 10⁹/L: aumento a > 20 x 10⁹/L y por lo menos de un 100%.

Respuesta de neutrófilos: aumento \geq 100%, con aumento absoluto \geq 0,5 x 10⁹/L.

Figura 2. Algoritmo terapéutico en pacientes con SMD de Alto Riesgo



BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- *Guías de Diagnóstico y tratamiento. Edición 2017. Sociedad Argentina de Hematología-*
- *Swerdlow SH, Campo E, Lee Harris N, et al. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue, 4th edition. IARC, France, 2008, p 88-107.*
- *Bennet JM. Changes in the Update 2016: World Health Organization Classification of the Myelodysplastic Syndromes and Related Myeloid Neoplasms. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2016 Nov;16(11):607-609.*
- *Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D, et al. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recomendations from the European LeukemiaNet. Blood. 2013; 122:2943-2964.*
- *Schanz J, Tüchler H, Solé F, et al. New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. J Clin Oncol. 2012;30(8):820-829.*
- *Saft L, Karimi M, Ghaderi M, et al. P53 protein expression independently predicts outcomes in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes with del(5q). Haematologica. 2014;99:1041-49.*

- Valent P, Horny HP. *Minimal diagnostic criteria for myelodysplastic syndromes and separation from ICUS and IDUS: update and open questions. Eur J Clin Invest. 2009 Jul;39 (7):548-53.*
- Greenberg P, Tuechler H, Schanz J, et al. *Revised International prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. Blood. 2012; 120(12):2454-2465.*
- Killick S, Carter C, Culligan D, et al. *Guidelines for the diagnosis and management of adult myelodysplastic syndromes. British Journal of Haematology. 2014; 164: 503-525.*
- Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. *International Vidaza High-Risk MDS Survival Study Group. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. Lancet Oncol. 2009;10(3):223-232.*
- Kantarjian H, et al. *Decitabine improves patient outcome in MDS: results of a phase III randomized study. Cancer 2006; 106 (8): 1794-1803.*
- *Myelodysplastic Syndromes. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 1.2017.*
- Gangat N, Patnaik MM, Tefferi A. *Myelodysplastic Syndromes: Contemporary review and How we treat. Am J Hematol. 2016; 91:76-89.*