

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). Su incidencia en la población general es de 4,5 cada 100000 habitantes/año y aumenta significativamente con la edad, siendo 65-70 años la mediana de edad al momento del diagnóstico. Se consideran factores de riesgo para su aparición el tratamiento previo con ciertas drogas quimioterápicas (QT) y/o radioterapia (RT) (clasificados dentro de las neoplasias mieloides relacionadas con el tratamiento) y la exposición sostenida a productos químicos como el benceno.

Los síntomas más frecuentes son secundarios a la anemia (astenia, disnea). El sangrado y las infecciones en general aparecen durante la evolución de la enfermedad.

Diagnóstico

Inicialmente se deben otras causas de citopenia y/o displasia secundaria.

Evaluar antecedentes: exposición a QT, RT, agentes tóxicos.

Estudios en SP: hemograma completo con índices eritrocitarios, frotis, recuento de reticulocitos, vitamina B12, ácido fólico, ferremia, ferritina, TIBC, LDH, función tiroidea, eritropoyetina (EPO), prueba de Coombs directa, serologías virales (HIV, parvovirus B19, HCV, HBV, CMV).

Descartadas causas no neoplásicas, realizar un estudio profundo de médula ósea (MO).

a) Citomorfología de MO

La base del diagnóstico es la presencia de displasia en los extendidos de SP y MO, evaluados con tinción panóptica tipo May-Grünwald-Giemsa y tinción de Perls para valoración del hierro (Tabla 1). Es necesario determinar la proporción de blastos (sobre la celularidad total) y de sideroblastos en anillo (SA) y el porcentaje de displasia en cada una de las líneas celulares. Se considera que una línea es displásica cuando $\geq 10\%$ de sus elementos son dismórficos. Se recomienda evaluar al menos 200 eritroblastos, 200 elementos de la serie granulocítica neutrófila y 30 megacariocitos.

Tabla 1. Alteraciones morfológicas características de displasia

Línea celular		
Eritroide	Granulocítica	Megacariocítica
Núcleo asimétrico o múltiple Puentes internucleares Cambios megaloblastoides Sideroblastos en anillo	Núcleos hiposegmentados (seudo Pelguer-Hüet) Núcleos hipersegmentados Citoplasma degranulado	Formas hipolobuladas Formas bi o multinucleadas Micromegacariocitos

b) Biopsia de MO

Aporta información sobre la celularidad (hiper o normocelular en la mayoría), anomalías 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 inmunohistoquímica es posible detectar acúmulos multifocales de células progenitoras CD34+ y evaluar el nivel de expresión de P53 sobre el núcleo de células eritroides (identificado como un factor pronóstico de riesgo de evolución a LMA).

c) Citometría de Flujo de MO (CMF)

Si bien ningún parámetro se considera específico de SMD, el hallazgo de múltiples aberraciones fenotípicas permite sospechar 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 de MO (CTG)

Es 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), -7/del(7q), -5, +8, de(20q), -Y (las 3 últimas no se consideran características de SMD). Se recomienda analizar ≥ 20 metafases. Con un resultado categórico, 10-20 metafases son suficientes. En caso de fallo del bandeado G, se puede utilizar FISH, analizando como mínimo las siguientes regiones: 5q31, cep7, 7q31, 20q, cep8, cepY y 17q/TP53.

e) Estudios moleculares

Es posible identificar ≥ 1 mutación en el 70-90% de los pacientes con SMD. Son múltiples las anomalías descritas e incluyen: genes

involucrados en la regulación epigenética (TET2, ASXL1, EZH2, DNMT3A y IDH1/2), en el empalme del ARN (SF3B1, SRSF2, U2AF1), en la respuesta al daño del ADN (TP53), en la regulación de la transcripción (RUNX1, ETV6). Varias han sido asociadas con características clínicas adversas (TP53, EZH2, RUNX1, ASXL1, ETV6, SRSF2), mientras que la mutación del gen SF3B1 se asocia a la presencia de SA y pronóstico favorable. En relación con la mutación de TP53, los estados multi-hit/bialélicos (pero no los monalélicos), se asocian a mayor transformación a LMA y menor supervivencia. El perfil de mutaciones puede variar al momento de la recaída. Los estudios moleculares pueden ser útiles para el diagnóstico cuando los otros resultados no son concluyentes.

Criterios mínimos para el diagnóstico de SMD

A. Criterios prerequisites

1. Citopenia persistente 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, hematológicas o no, como causa primaria.

B. Criterios mayores

1. Displasia en $\geq 10\%$ de las células en al menos una de las líneas celulares en MO.
2. $\geq 15\%$ de SA o $\geq 5\%$ de SA en presencia de la mutación SF3B1.
3. 5-19% de blastos mieloides en MO entre (o 2-19% en SP)
4. Anomalías cromosómicas características de SMD.

C. Co-criterios

1. Fenotipo anormal en células de MO por CMF, con múltiples anomalías asociadas a SMD.

2. Evidencia de una población de células mieloides clonales, determinada por estudios moleculares, con mutaciones asociadas a SMD.

3. Hallazgos anormales sugestivos de SMD en el estudio histopatológico de la MO.

***La de la OMS 2016 propone disminuir el límite a 10 gr/dl*

El diagnóstico de SMD puede realizarse con: los 2 prerequisites (A) + ≥ 1 criterio mayor (B). En ausencia de un criterio mayor, el cumplimiento de los co-criterios (C) ayuda a definir que el paciente tiene alta sospecha de SMD.

Si se cumplen sólo los criterios A: Citopenia idiopática de significado indeterminado

Si cumplen los criterios A + anomalía clonal inespecífica: Citopenia clonal de significado indeterminado.

Clasificación de los SMD según la OMS 2016 (Tabla 2)

Tabla 2. Clasificación de los SMD

	Líneas displásicas	Citopenias	SA	Blastos		bastos de Auer	Citogenética
				SP	MO		
SMD con displasia unilínea SMD-DU	1	1-2	<15% <5%*	<1%	<5%	No	Cualquiera menos del(5q)
SMD con displasia multilínea SMD-DM	2-3	1-3	<15% <5%*	<1%	<5%	No	Cualquiera menos del(5q)

SMD con SA y displasia unilínea (SD-SA-DU)	1	1-2	≥15% ≥5%*	<1%	<5%	No	Cualquiera menos del(5)
SMD con SA y displasia multilínea (SD-SA-DM)	2-3	1-3	≥15% ≥5%*	<1%	<5%	No	Cualquiera menos del(5)
SMD con del(5-) aislada	1-3	1-2	No o aislados	<1%	<5%	No	del(5q) sólo + 1 an excepto -7/d
SMD con exceso de blastos tipo 1 (SMD-EB-1)	0-3	1-3	No o aislados	2% a 4%	5% a 9%	No	Cualquiera
SMD con exceso de blastos tipo 2 (SMD-EB-2)	0-3	1-3	No o aislados	5% a 19%	10 a 19%	Sí/No	Cualquiera
SMD no clasificable (SMD-I) Con 1% de blastos en SP	1-3	1-3	No o aislados	1%	<5%	No	Cualquiera
Con displasia unilínea y pancitopenia	1	3	No o aislados	<1%	<5%	No	Cualquiera
Con 1% de blastos en SP	0	1-3	<15%	<1%	<5%	No	Anomalía presu SMD

*Si hay mutación de SF3B1

Estratificación del riesgo

El pronóstico de los pacientes con SMD es extremadamente heterogéneo, lo cual obliga a definir su riesgo a fin de individualizar el tratamiento.

Índice Pronóstico Internacional (IPSS)

Ha sido ampliamente utilizado para tomar decisiones terapéuticas (Tablas 3 y 4).

Tabla 3. Puntaje de las variables incorporadas en el IPSS

Variable	0	0,5	1	1,5	2
Blastos en MO (%)	<5	5-10		11-20	21-30
Citogenético*	Bueno	Intermedi o	Pobre		
Citopenias**	0-1	2-3			

**Citogenético: 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.*

Tabla 4. Supervivencia y riesgo de transformación

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

IPSS revisado (IPSS-R)

Utiliza una clasificación de riesgo citogenético más precisa y grados de citopenias y porcentaje de blastos mejor definidos. Es considerado el sistema de estratificación estándar (Tablas 5 y 6).

Tabla 5. Puntaje de las variables incorporadas en el IPSS-R

Variable	0	0,5	1	1,5	2	3	4
% de blastos en MO	≤2		>2 y <5		5-10	>10	
Citogenético*	Muy bueno		Bueno		Intermedio	Pobre	Muy pobre
Hb (gr/dl)	≥10		8-9,9	<8			

Plaquetas (x 10⁹/L)	≥100	50-99	<50				
Neutrófilos (x 10⁹/L)	≥0,8	<0,8					

*Citogenético: Muy bueno: -Y, del(11q); Bueno: normal, del (5q), 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 que incluya -7/del (7q), complejo (3 anomalías); Muy pobre: complejo (>3 anomalías).

Tabla 6. Supervivencia y riesgo de transformación

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

Diversos grupos han propuesto índices pronósticos que incluyen datos de estudios moleculares. Se está desarrollando un IPSS que incorpora el impacto pronóstico adicional que aporta la presencia de determinadas mutaciones.

Tratamiento

Los pacientes pueden ser divididos en 2 grupos:

SMD de bajo riesgo: IPSS Bajo e Intermedio 1; IPSS-R Muy bajo, Bajo e Intermedio $\leq 3,5$ puntos.

SMD de alto riesgo: IPSS Intermedio 2 y Alto; IPSS-R Intermedio ≥ 4 , Alto y Muy Alto.

Otros elementos a considerar al momento de definir la conducta terapéutica incluyen características propias de los pacientes (edad, estado funcional, comorbilidades) y factores relacionados con la enfermedad (dependencia transfusional, LDH, mielofibrosis).

Si bien determinadas mutaciones (y su cantidad) tienen impacto pronóstico, por el momento no se recomienda su uso para tomar decisiones clínicas. Posibles excepciones son: SF3B1 en SMD de bajo riesgo, TP53 en SMD de bajo riesgo con del(5q) o con capiotipo complejo.

Tratamiento de sostén:

I. Transfusión de glóbulos rojos

El sostén transfusional debe ser planificado en forma individual, teniendo en cuenta los síntomas y comorbilidades de cada paciente. No hay un valor predeterminado de hemoglobina por debajo del cual se debe indicar una transfusión. Usar productos leucorreducidos.

II. Transfusión de plaquetas

El régimen de transfusión de plaquetas de ser restrictivo, debido al riesgo de aloinmunización y refractariedad a las mismas. En los pacientes que sólo reciben tratamiento de sostén, la transfusión de plaquetas está indicada en presencia de sangrado o factores de riesgo adicionales para el mismo. En pacientes con tratamiento activo, el criterio para transfundir plaquetas debe ser el mismo que en las leucemias agudas (Tabla 7).

Tabla 7. Pautas para la transfusión de plaquetas en pacientes con tratamiento activo

Situación clínica	Valor de plaquetas con indicación de transfusión
Estable	<10x10 ⁹ /L
Inestable (infección, coagulopatía)	<20x10 ⁹ /L
Sangrado activo	<50x10 ⁹ /L
Procedimientos invasivos	<50x10 ⁹ /L

III. Tratamiento quelante de hierro

Estudios observacionales sugieren que la sobrecarga de hierro podría asociarse a una evolución clínica más desfavorable. Un estudio randomizado en pacientes con SMD de riesgo bajo e intermedio 1, mostró que la quelación de hierro con deferasirox prolongó la supervivencia libre de eventos (deterioro de la función cardíaca, internación por insuficiencia cardíaca congestiva,

alteración de la función hepática, cirrosis y transformación a LMA) comparado con placebo (3,9 años vs 3 años HR 0,64 IC 95% 0,42-0,96), sin un beneficio en la supervivencia global. Se sugiere monitorear la sobrecarga de hierro con ferritina, transferrina, índice de saturación de transferrina y concentración de hierro hepático medido por RMN. El tratamiento quelante debe ser considerado en pacientes con requerimiento de transfusiones periódicas, con una expectativa de vida ≥ 1 año y ferritina $>1000-1500$ ng/ml. También está indicado en candidatos a trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (TAloCPH). Comenzar con deferasirox 20-30 mg/kg/día y ajustar la dosis para mantener ferritina <1500 ng/ml y hierro hepático < 7 mg/g (± 100 μ mol/gr). Controlar la función renal y vigilar la aparición de toxicidad digestiva. [III, B]

Tratamiento de pacientes SMD de Bajo Riesgo

Objetivos del tratamiento: corregir las citopenias y controlar los síntomas (principalmente los secundarios a la anemia), a fin de mejorar la calidad de vida. Ningún tratamiento ha demostrado prolongar la supervivencia, por lo que es necesario identificar a los pacientes que se beneficiarán del mismo. Los pacientes asintomáticos, con citopenias leves y sin progresión sólo deben ser controlados periódicamente.

Opciones terapéuticas

I- Factores estimuladores de la hematopoyesis:

a- Eritropoyetina (EPO)

Existe un modelo predictivo de respuesta al tratamiento con EPO, que considera el requerimiento transfusional y el nivel de EPO sérica. Se recomienda iniciar tratamiento con EPO en pacientes con anemia

sintomática (en general con Hb<10 gr/dl), EPO sérica < 500 UI/L y/o requerimiento < 2 unidades de glóbulos rojos (UGR) por mes. Comenzar con dosis altas: 40000-60000 UI/semana (es posible indicar hasta 80000 UI/semana). En pacientes con insuficiencia renal, reducir la dosis al 50%. Si bien la respuesta eritroide ocurre a las 6 a 8 semanas, se aconseja realizar una primera evaluación a las 4 semanas y utilizar los criterios del IWG 2018 para su valoración (tabla 8). En caso de obtener respuesta, ajustar la dosis para mantener una Hb estable no >12 gr/dl. Si se supera ese límite, suspender el tratamiento y reiniciarlo con Hb <11 gr/dl. Ante la falta de respuesta luego de 12 semanas, considerar asociar factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF) durante 8 semanas más (300 µg/semana, dividido en 2 a 3 dosis). En pacientes con anemia refractaria con SA se recomienda EPO + G-CSF desde el comienzo. En caso de no lograr respuesta a las 20 semanas, discontinuar el tratamiento. Tasa de respuesta: EPO 34-50%, EPO + G-CSF 36-76%, con una mediana de duración de 11-24 meses. En caso de pérdida de respuesta, evaluar los depósitos de hierro. En ausencia de ferropenia, descartar progresión de la enfermedad con un nuevo estudio de MO [I, A].

b- G-CSF

No se recomienda su uso en forma profiláctica. Estaría indicado en pacientes neutropénicos con una infección en curso o que presentan infecciones recurrentes.

c- Agonistas del receptor de trombopoyetina (TPO):

Romiplostin y eltrombopag han mostrado actividad en pacientes con SMD y trombocitopenia severa. Su eficacia y seguridad en este contexto está siendo evaluada en estudios clínicos y no está aprobado su uso fuera de los mismos. En caso de considerarlos,

deben restringirse a pacientes con <5% de blastos (indicación fuera de prospecto) [II, C].

II. Lenalidomida

Está indicada en pacientes con del(5q) con anemia sintomática y requerimiento transfusional, con baja probabilidad de responder a EPO o refractarios a este tratamiento. La dosis es de 10 mg/día durante 21 días, en ciclos de 28 días. Respuesta hematológica con independencia transfusional: 56%, respuesta citogenética: 50%. En caso de respuesta, mantener el tratamiento hasta la progresión y en los pacientes refractarios, no continuarlo más allá del 4° ciclo. Los eventos adversos más frecuentes son neutropenia y trombocitopenia. Los pacientes con anomalías cromosómicas adicionales a la del(5q) parecen obtener un beneficio similar, con excepción de aquellos con -7, del(7q) o ≥ 2 anomalías adicionales (estos no son considerados de bajo riesgo). La mutación de TP53, presente en el 20-30% de los casos con del(5q), se asocia a resistencia al tratamiento con lenalidomida y mayor riesgo de progresión a LMA [I, A].

Es posible considerar el tratamiento con lenalidomida en pacientes seleccionados con requerimiento transfusional sin del (5q) (combinada o no con EPO). La respuesta obtenida es menor (25-30%) y no es una indicación aprobada.

III. Tratamiento inmunosupresor (TIS)

La indicación de globulina anti-timocito (ATG) +/- ciclosporina puede ser una opción en pacientes no candidatos o que han fallado al tratamiento con EPO, con características asociadas a mayor probabilidad de respuesta a TIS: edad ≤ 60 años, $\leq 5\%$ de blastos en

MO, MO hipocelular, cariotipo normal o con +8, HLA-DR 15, clon de hemoglobinuria paroxística nocturna, requerimiento transfusional de corta duración. Tasa de respuesta: 25-50% [II, B].

IV. Agentes hipometilantes (AHM)

Es posible considerar el uso de azacitidina en pacientes con dependencia transfusional sin respuesta a EPO o tras pérdida de la misma, o con del (5q) refractarios a lenalidomida. Tasa de respuesta hematológica cercana al 50%, con independencia transfusional en el 30-40%. Dosis estándar: 75 mg/m² x 7 días. Un esquema corto de 5 días podría ser utilizado en estos casos. La toxicidad y su manejo son los mismos que en los pacientes de alto riesgo [II, B].

V. Trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas

El AloTCPH no se considera un tratamiento de primera línea en pacientes con SMD de bajo riesgo y se recomienda postergar su indicación hasta la aparición de signos de progresión: profundización de citopenias, aumento del recuento de blastos, aparición de nuevas anomalías citogenéticas. Tener en cuenta que la eficacia del AloTCPH es menor en los estadios más avanzados de la enfermedad, por lo que es importante reconocer estas complicaciones precozmente para identificar el momento más apropiado para su realización. A todos los pacientes potencialmente candidatos a AloTCPH y a sus hermanos se les debe realizar un estudio de HLA al momento del diagnóstico. En pacientes con citopenias severas sin respuesta al tratamiento convencional o con características desfavorables (anomalías citogenéticas o

moleculares de mal pronóstico), la posibilidad de realizar un AloTCPH debe ser analizada en forma individual.

VI. Luspatercept

En los SMD de bajo riesgo se ha descrito una activación de la vía de TGF-beta que provoca incremento de SMAD 2/3, interrupción del ciclo celular y apoptosis en las fases finales de la eritropoyesis. Luspatercept se une a ligandos de TGF-beta, impide que estos se unan a su receptor y evita la activación de dicha vía. Un estudio fase III comparó luspatercept vs placebo en pacientes con SMD con SA con dependencia transfusional, refractarios a EPO o con EPO >200 UI/ml. Se reportó una tasa de respuesta eritroide del 53%, con independencia transfusional del 38% (vs 13% y 12% respectivamente en el grupo placebo). La mediana de duración de la respuesta fue de 30 semanas. Aprobado por FDA y EMA en pacientes con SMD riesgo muy bajo, bajo o intermedio con SA o mutación de SF3B1 refractarios a EPO. No aprobado por ANMAT al cierre de esta edición.

Tabla 8. Criterios para evaluar la respuesta eritroide según el IWG 2018

Situación basal	Requerimient o transfusional	Mejoría eritroide (MH-E) hematológica
No dependientes de transfusiones	0 UGR en 16 semanas	Aumento de Hb \geq 1,5 gr/dl en 16 a 24 semanas*

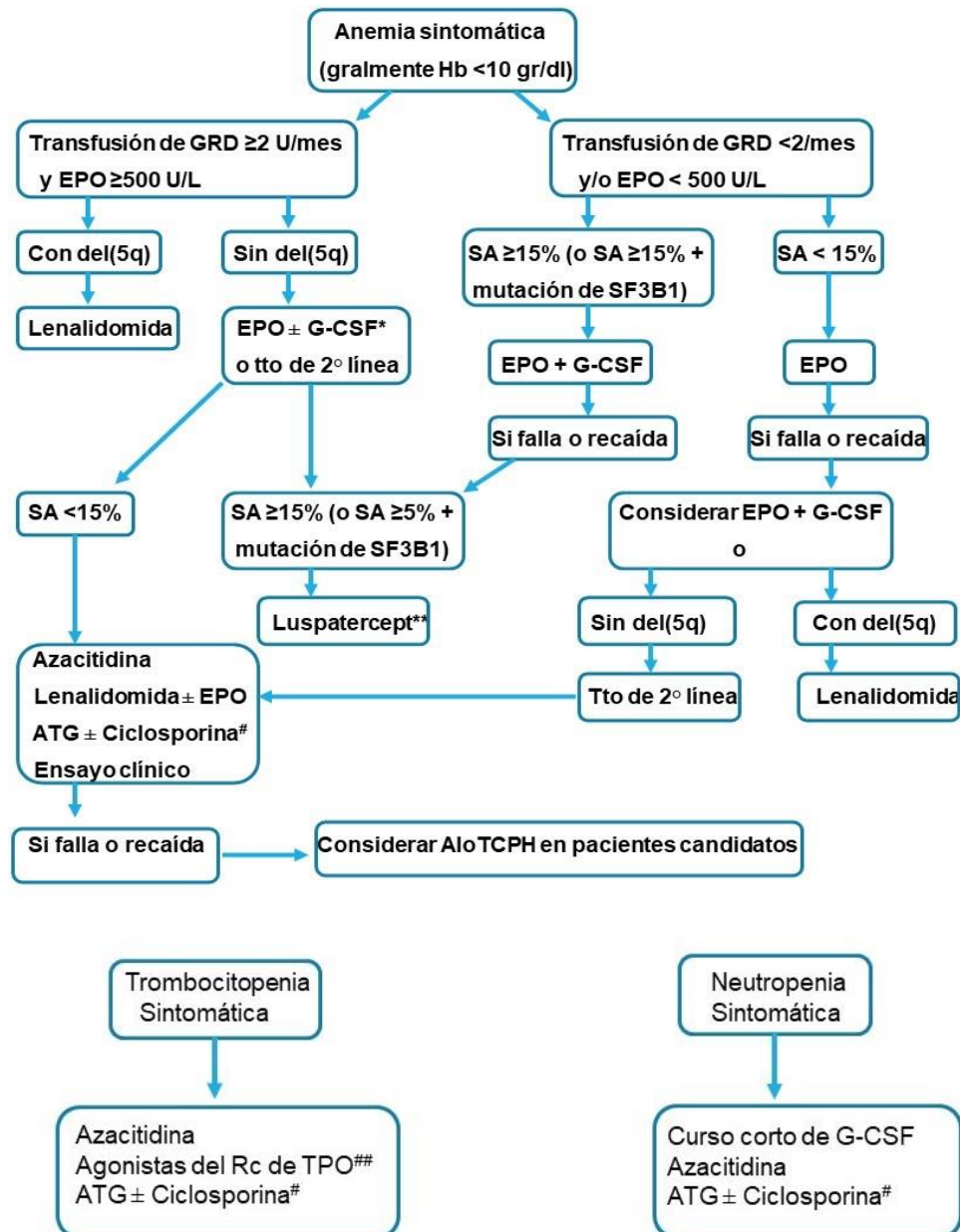
Baja carga transfusional	3 a 7 UGR en 16 semanas	Alcanzar independencia transfusional en 16 a 24 semanas*
Alta carga transfusional	≥ 8 UGR en 16 semanas	Respuesta $>$: Alcanzar independencia transfusional en 16 a 24 semanas* Respuesta $<$: reducción en al menos un 50% de las UGRD 16 semanas

*Las respuestas deben mantenerse por lo menos 8 semanas, pero se considera clínicamente significativa una duración ≥ 16 semanas.

Tabla 9. Criterios para evaluar respuesta de plaquetas y neutrófilos según el IWG 2018

Situación basal	Mejoría hematológica (MH)
Plaquetas $> 20 \times 10^9/L$	Aumento absoluto $\geq 30 \times 10^9/L$
Plaquetas $< 20 \times 10^9/L$	Aumento por arriba de $20 \times 10^9/L$ y por lo menos de un 100%
Neutrófilos $< 1 \times 10^9/L$	Aumento $\geq 100\%$, con aumento absoluto $\geq 0,5 \times 10^9/L$

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



*Baja tasa de respuesta.

**No aprobada por ANMAT.

#Si características de respuesta favorable a tratamiento inmunosupresor.

##Si blastos en MO <5%.

Tratamiento de pacientes con SMD de alto riesgo

Objetivos del tratamiento: modificar la evolución natural de la enfermedad, reduciendo el riesgo de progresión a LMA, y prolongar la supervivencia global. Los pacientes también deben recibir tratamiento de sostén, destinado a mejorar su calidad de vida.

I. Trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas

Es la única estrategia terapéutica con capacidad curativa y constituye la primera opción en pacientes candidatos a tratamiento intensivo [I, A].

Considerar los siguientes aspectos al momento de evaluar su indicación:

- Edad: se toma como referencia 65 - 70 años, pero no existe un valor establecido como límite. Pacientes mayores con buen estado funcional pueden ser considerados aptos.
- Comorbilidades: se utiliza el índice de comorbilidades de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos de Sorrow.
- Disponibilidad de donante: realizar estudio de HLA al momento del diagnóstico a todos los pacientes. Con donante relacionado HLA idéntico la supervivencia libre de eventos a 3 años es cercana al 40%. En caso de no disponer de donante familiar histoiéntico, iniciar la búsqueda de donante no relacionado y valorar el uso de donante haploidéntico.
- Acondicionamiento: si bien la tasa de recaída es mayor con esquemas de acondicionamiento de intensidad reducida (AIR), esta modalidad se asocia a menor mortalidad relacionada con el trasplante. Algunos grupos recomiendan el uso de

acondicionamiento mieloablativo (AM) en menores de 55 años sin comorbilidades (especialmente si tienen elevado porcentaje de blastos, citogenético adverso y/o mutaciones de mal pronóstico) y AIR en mayores de esa edad y/o con comorbilidades.

- Citorreducción previa: en general está aceptada su indicación en pacientes con >10% de blastos, especialmente cuando se utiliza AIR. En los pacientes que reciben AM, el tratamiento previo puede agregar toxicidad, reduciendo su beneficio. Otras situaciones para considerar son la demora para realizar el trasplante y el patrón de evolución de la enfermedad. Es posible utilizar azacitidina o quimioterapia tipo LMA, no existe evidencia suficiente que permita definir cuál estrategia es mejor en esta instancia. La edad, comorbilidades y características citogenéticas/moleculares influyen en la elección.

II. Agentes hipometilantes (AHM)

Es el tratamiento de elección en pacientes de alto riesgo no candidatos a AloTCPH.

Existen 2 drogas aprobadas por FDA y ANMAT con esta indicación.

a. Azacitidina (AZA)

Ha demostrado beneficios en términos de supervivencia global, tiempo de evolución a LMA y requerimiento transfusional (mediana de SG de 24,5 meses vs 15 meses con el mejor tratamiento convencional). Dosis: 75 mg/m² durante 7 días por vía SC. Se han evaluado esquemas que no precisan su administración durante el fin de semana (AZA 5-2-2: 75 mg/m² x 5 días, 2 días de descanso y 75 mg/m² x 2 días) con tasa de respuesta similar, pero eficacia a largo plazo aun incierta. Está recomendado indicar un mínimo de 6 ciclos antes de suspender por falta de respuesta. En aquellos que responden (RC, RP o MH), continuar hasta progresión de la

enfermedad. La principal toxicidad es hematológica. El intervalo entre los ciclos es de 28 días, especialmente en los primeros 3 meses y en los pacientes de riesgo más elevado. La reducción de la dosis o intervalos más prolongados podrían disminuir la eficacia. En caso de citopenias persistentes reevaluar al paciente, retrasos de 1 a 2 semanas podrían ser aceptados en caso neutropenia o trombocitopenia severas atribuibles a la droga. El uso de antibióticos y G-CSF podría considerarse en situaciones especiales (infecciones en ciclos previos, factores de riesgo para infecciones graves, neutropenia severa y prolongada). 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. En caso de intolerancia, es posible utilizar la vía IV [I, A].

b. Decitabina

La dosis recomendada es de 20 mg/día por vía IV durante 5 días, en ciclos de 28 días.

Un estudio mostró un alto porcentaje de respuesta en pacientes con mutaciones de TP53 (con un esquema de 10 días consecutivos). Si bien la respuesta no fue sostenida, podría ser considerado una terapia puente al AloTPH en ciertos casos. Con decitabina se obtienen tasas de respuestas similares a las alcanzadas con azacitidina, sin embargo, no se ha demostrado una mejoría en la supervivencia global.

Monitoreo del tratamiento con AHM:

Hemograma: semanal los primeros 3 ciclos y cada 2 a 4 semanas en los ciclos posteriores (o con mayor frecuencia si considera necesario).

Estudio de medula ósea: a los 6 y 12 meses y cuando hay sospecha de progresión.

III. Quimioterapia intensiva

El esquema de inducción usado en pacientes con LMA (citarabina más una antraciclina) puede ser considerado en pacientes candidatos a un tratamiento intensivo que carecen de donante apropiado para un AtoTCPH y tienen un estudio citogenético favorable (factor predictivo de respuesta más importante). Se asocia a una respuesta global del 40 a 60% de corta duración, con una mortalidad precoz del 20-35%. Todos los pacientes que logran RC deben recibir tratamiento post-inducción. Puede indicarse para reducir la masa tumoral en pacientes con >10% de blastos antes del trasplante. [I, B].

Nuevas opciones:

La combinación de Venetoclax, un inhibidor de BCL2, con un AHM está aprobada en pacientes mayores con LMA. Esta estrategia, principalmente venetoclax con azacitidina, está siendo evaluada en SMD de alto riesgo.

Ivosidenib, un inhibidor de IDH1, está aprobado en pacientes con LMA recaída o refractaria portadores de una mutación en dicho gen. La respuesta en pacientes con SMD parece ser prometedora, pero aún no ha sido aprobado con esta indicación.

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



LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA

Es una enfermedad hematológica clonal que comparte características con los síndromes mielodisplásicos y las neoplasias mieloproliferativas (NMP). En la Clasificación de la WHO 2016 se incluye dentro del grupo de neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas (SMD/NMP).

Es poco frecuente (incidencia de 1/100000 habitantes por año), con predominio en varones (2:1) y una mediana de edad al momento del diagnóstico de 72 años.

Criterios diagnósticos:

1. Monocitosis persistente $>1 \times 10^9/L$ y monocitos $\geq 10\%$ del recuento de leucocitos.
2. No cumplir criterios WHO para LMC BCR-ABL+, MFP, PT, TE*.
3. Ausencia de re-arreglos de PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 o PCM1-JAK2 (deben ser descartados en los casos con eosinofilia).

4. <20% de blastos en SP y MO (se incluyen mieloblastos, monoblastos y promonocitos).
5. Displasia en ≥ 1 línea mieloide. En ausencia de displasia el diagnóstico se puede establecer ante la presencia de:
 - Anomalías citogenéticas clonales o moleculares en las células hematopoyéticas o
 - Monocitosis persistente > 3 meses + exclusión de otras causas de monocitosis.

Se identifican 3 subtipos de LMMC (tabla 10).

Tabla 10. Subtipos de LMMC

	Blastos en MO	Blastos en SP	Bastones de Auer
LMMC-0	<5%	<2%	No
LMMC-1	5-9%	2-4%	No
LMMC-2	10-19%	5-19%	No/Sí

Las manifestaciones clínicas son muy variables, desde formas indolentes hasta cuadros muy sintomáticos. Los síntomas son secundarios a la leucocitosis y al compromiso extramedular (adenomegalias, esplenomegalia, lesiones cutáneas, afectación de serosas) o a las citopenias. Un 30% presentan manifestaciones de autoinmunidad.

Diagnóstico

Los hallazgos citomorfológicos en SP y MO, complementados con el estudio citogenético, constituyen la base del diagnóstico. El 20-30% tienen anomalías citogenéticas, siendo las más frecuentes +8, -7, del(7q), -Y.

El análisis del inmunofenotipo por CMF de SP permite separar a los monocitos en 3 compartimientos:

Monocitos clásicos: CD14+/CD16- (MO1)

Monocitos intermedios: CD14+/CD16+ (MO2)

Monocitos no clásicos: CD14 low/CD16+ (MO3)

En la LMMC la proporción de monocito clásicos se encuentra aumentada, un valor >94% tiene una elevada sensibilidad y especificidad para diferenciarla de una monocitosis reactiva. Además, los monocitos clonales se caracterizan por la expresión de CD56.

Con estudios moleculares, es posible detectar una mutación en >90% de los casos. Si bien ninguna es específica, algunas se presentan con elevada frecuencia: TET2 (50-60%), SRSF2 (30-50%), ASXL1 (30-40%), RUNX1 (10-30%), NRAS (10-20%).

Pronóstico

Es muy variable, se han diseñado sistemas de estratificación de riesgo específicos para esta patología que permiten identificar grupos con diferente evolución (Tabla 11).

Tabla 11. CPSS (CMML-Prognostic Scoring System)

	0 puntos	1 punto	2 puntos
Categoría OMS			
Categoría FAB	LMMC-MD	LMMC-MP	
Dependencia transfusional	No	Sí	
Riesgo citogenético	Bajo	Intermedio	Alto

Riesgo citogenético para LMMC: **Bajo** (cero punto) normal, -Y; **Intermedio** (1 punto) otras alteraciones; **Alto** (2 puntos): +8, anomalías del Cr 7 y cariotipo complejo.

Grupo de riesgo	Puntaje	Supervivencia global (mediana) (meses)	Tiempo a la progresión a LMA del 25% (meses)
Bajo	0	61	59
Intermedio 1	1	31	24
Intermedio 2	2-3	15	13
Alto	4-5	9	4

El avance en la identificación anomalías genéticas asociadas a evolución desfavorable, ha conducido a su incorporación en nuevos

modelos pronósticos. Las más aceptadas son las mutaciones que afectan a ASXL1 (Tablas 12 y 13).

Tabla 12. Modelo Molecular de la Mayo Clinic

Grupo de riesgo	N° de factores	Supervivencia Global (mediana) (meses)
Bajo	0	97
Intermedio 1	1	59
Intermedio 2	2	31
Alto	≥ 3	16

Factores de riesgo: presencia de blastos en SP, Hb <10 gr/dl, plaquetas < 100 x10⁹/L, monocitos > 10 x10⁹/L, mutación de SXL1.

Tabla 13. CPSS Molecular

	Categoría citogenética (CPSS)	ASXL1	NRAS	RUNX1	SETBP1
0	Bajo	No mutado	No mutado	No mutado	No mutado
1	Intermedio	Mutado	Mutado		Mutado
2	Alto				

Grupos de riesgo genético: Bajo 0, Intermedio-1 1, Intermedio-2 2, Alto ≥ 3 .

CPSS-Moleculas	Grupo de riesgo genético	Blastos en MO	Leucocitos	Dependencia transfusional
0	Bajo	<5%	<13 x10 ⁹ /L	No
1	Intermedio-1	$\geq 5\%$	≥ 13 x10 ⁹ /L	Si
2	Intermedio-2			
3	Alto			

Grupo de riesgo	N° de factores	Supervivencia Global (mediana) (meses)	Riesgo de transformación a LMA (4 años)
Bajo	0	NA	0%
Intermedio 1	1	64	3%
Intermedio 2	2-3	37	21%
Alto	≥ 4	18	48%

Recomendaciones del Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos:

Al momento de decidir el tratamiento utilizar el CPSS que divide a los pacientes en 2 grupos:

Bajo riesgo: CPSS Bajo e Intermedio 1.

Alto riesgo: CPSS Intermedio 2 y Alto.

En los pacientes candidatos a TPH alogénico del grupo intermedio 1, aplicar el CPSS-molecular que permitiría identificar a aquellos que pertenecen al grupo de alto riesgo.

Tratamiento

Algunos pacientes tienen curso clínico indolente y no se benefician de una intervención terapéutica temprana.

Se consideran criterios para inicio de tratamiento:

- Pacientes incluidos en el grupo de alto riesgo.
- Anemia sintomática, trombocitopenia o neutropenia severas ($<30 \times 10^9/L$ y $< 0,5 \times 10^9/L$ respectivamente).
- Esplenomegalia sintomática.
- Compromiso extramedular.
- Leucocitosis intensa (no está definido un valor absoluto, se propone $>35 \times 10^9/L$)

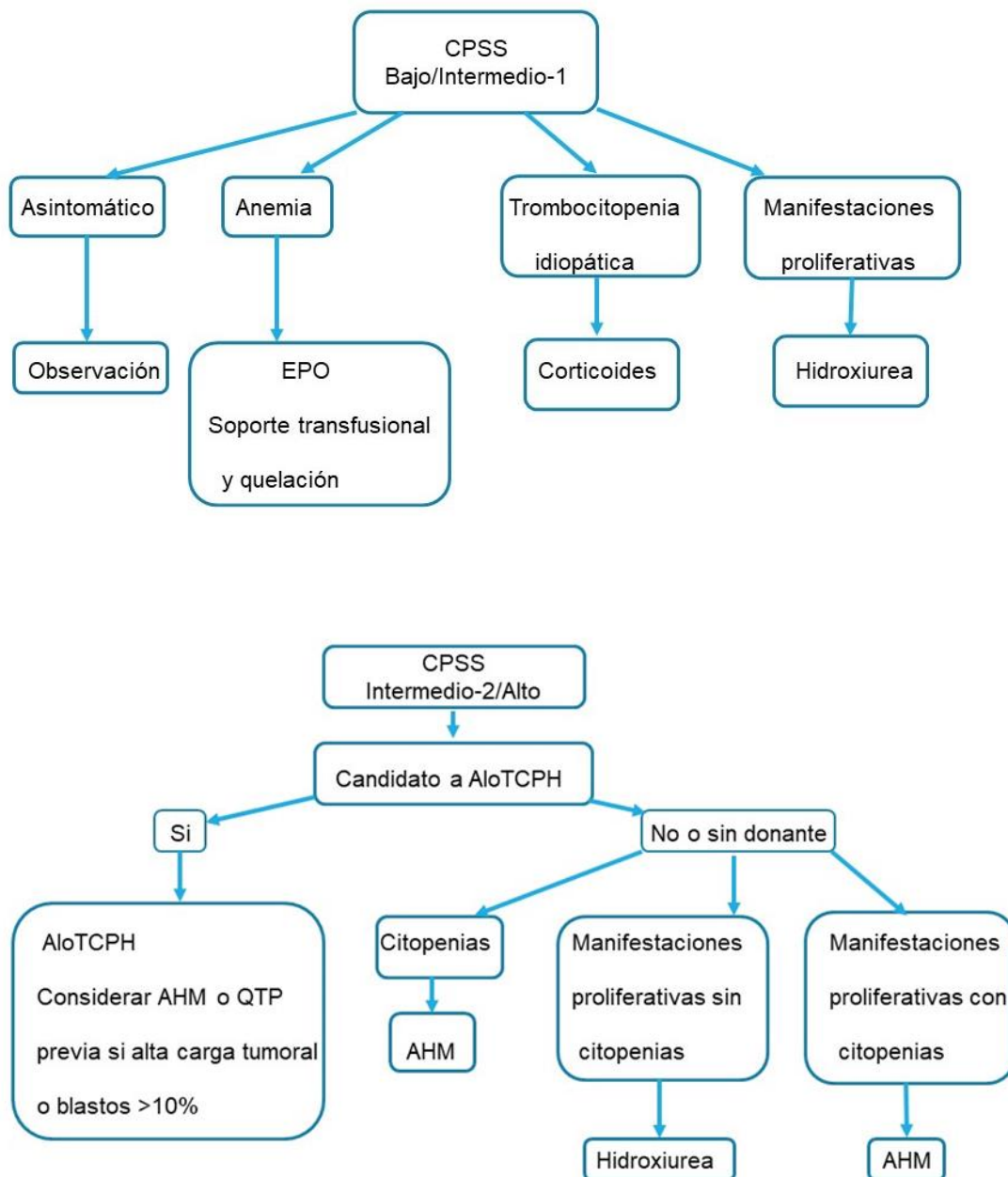
El AloTCPH es la única opción potencialmente curativa.

Opciones terapéuticas disponibles

- Hidroxiurea: indicada en pacientes con leucocitosis, esplenomegalia y/o compromiso extramedular.

- AHM: indicados en pacientes de alto riesgo con citopenias, no candidatos a AtoTCPH. Tasa de respuesta global del 40-70%.
- AtoTCPH: primera elección en pacientes de alto riesgo candidatos a tratamiento intensivo. Los pacientes con blastos $\geq 10\%$ o alta carga tumoral deberían recibir QTP o HMA antes del trasplante. La mortalidad relacionada al trasplante y la tasa de recaídas son elevadas (30-40%), con una supervivencia libre de progresión a largo plazo del 27-38%.
- Eritropoyetina: puede usarse en pacientes de bajo riesgo con anemia sintomática, siguiendo los mismos criterios que en los SMD.
- Corticoides: puede indicarse un curso limitado en pacientes de bajo riesgo con trombocitopenia de probable origen autoinmune.
- Ruxolitinib: parece tener actividad principalmente en los pacientes con manifestaciones proliferativas, logrando reducción del tamaño del bazo y mejoría de los síntomas constitucionales. No es una indicación aprobada.

Figura 3. Algoritmo terapéutico en pacientes con LMMC



Conclusiones:

- La base del diagnóstico de los SMD es la presencia de displasia en los extendidos de SP y MO. El estudio citogenético es fundamental para determinar la existencia de clonalidad y para definir el riesgo.

- El pronóstico de los pacientes con SMD es extremadamente heterogéneo, lo cual obliga a clasificarlos en grupos de riesgo a fin de individualizar el tratamiento. El IPSS-R es considerado el sistema de estratificación estándar.
- En los pacientes con SMD de bajo riesgo, los objetivos del tratamiento son corregir las citopenias y controlar los síntomas. Las opciones incluyen: EPO ± G-CSF, lenalidomida (pacientes con del(5q) con baja probabilidad de responder a EPO o refractarios), ATG ± ciclosporina (pacientes con factores de respuesta favorable a TIS), AHM (pacientes refractarios a EPO).
- Para los pacientes con SMD de alto riesgo, el AloTPH es la única estrategia terapéutica con capacidad curativa y constituye la primera opción en los candidatos a tratamiento intensivo. Considerar la indicación de citorreducción previa (pacientes con blastos >10% de blastos, especialmente cuando se utiliza AIR). En los pacientes no elegibles para AloTCPH, se recomienda el tratamiento con AHM (azacitidina).