

Síndromes mielodisplásicos

Coordinador:

Dr. Pablo Catalá

Profesor Adjunto Clínica Médica 1. Facultad de Medicina. UdeLaR. Montevideo.

INTRODUCCIÓN

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un grupo de entidades relativamente frecuentes en pacientes adultos y ancianos, en general subdiagnosticadas y subestimadas en su naturaleza neoplásica por la mayoría de los médicos generales e internistas.

Existe un desconocimiento global en su forma de estudio y posibilidades terapéuticas.

Los SMD son un grupo heterogéneo de trastornos hematológicos comprendidos dentro del grupo de las enfermedades clonales de la médula ósea, en lo que se conoce como las mielopatías primarias.

En estas enfermedades se reconocen anomalías de las células germinales medulares multipotentes con alteraciones cariotípicas, moleculares y morfológicas. Existe una alteración clonal de las células multipotentes que se diferencian en forma defectuosa e ineficaz, dando como resultado células deficitarias en número, morfología y función.

A medida que se pierde la capacidad de diferenciación normal de estas células germinales aumenta el riesgo de transformación leucémica. Sin embargo, la mayor morbilidad y mortalidad está dada por las citopenias y sus complicaciones, de ahí la importancia del tratamiento de sostén y del conocimiento de la enfermedad por parte del internista.

En los siguientes trabajos se expondrán la clasificación, metodología diagnóstica, índices pronósticos y estrategia terapéutica, con el objetivo de brindar una aproximación global a la patología.

Definición

Dr. Martín Yandian

Residente de Clínica Médica 1. Facultad de Medicina. UdeLaR. Montevideo.

Dra. María Carreras

Asistente de Clínica Médica 1. Facultad de Medicina. UdeLaR. Montevideo.

Dra. Mercedes Fariña

Asistente de Clínica Médica 1. Facultad de Medicina. UdeLaR. Montevideo.

Dr. Pablo Catalá

Profesor Adjunto Clínica Médica 1. Facultad de Medicina. UdeLaR. Montevideo.

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son patologías clonales de las células germinales medulares multipotentes que, si bien tienen la capacidad para diferenciarse hasta estadios maduros, lo hacen en forma defectuosa e ineficaz, de manera que las células resultantes son deficitarias en número, función y morfología. Con el tiempo se va perdiendo progresivamente su capacidad diferenciadora y emerge una clara tendencia hacia la transformación leucémica. Antes de que esto ocurra, muchos pacientes fallecen como consecuencia de las complicaciones derivadas de las citopenias⁽¹⁾.

ETIOPATOGENIA

La etiología es desconocida en la mayoría de los casos (SMD primarios), aunque se reconocen algunos factores ambientales como la exposición al benceno, solventes, productos agrícolas o tabaco, que podrían favorecer su desarrollo. Se habla de SMD secundarios cuando existe el antecedente de exposición a radiación y/o quimioterapia (agentes alquilantes y otros fármacos citotóxicos)⁽²⁾. La media entre la exposición a la quimioterapia y el desarrollo de un SMD suele ser de 2 a 5 años.

La mielodisplasia es el resultado de la transformación neoplásica de una célula madre mielóide. Una lesión molecular inicial es la responsable de producir una ventaja en el crecimiento celular y así un nuevo clon hematopoyético. Esta lesión podría ser provocada por tóxicos o mutágenos ambientales que llevan a mutaciones genéticas y cambios epigenéticos diversos a través de un proceso de metilación (activación de oncogenes, inactivación de genes supresores tumorales, genes que participan en la apoptosis, defectos en genes vinculados con la reparación del ADN, metilación del ADN o desacetilación de histonas). La lesión tiene lugar en la célula hematopoyética pluripotente o en una célula hematopoyética más diferenciada⁽²⁾. Anomalías inmunológicas, alteraciones del microambiente medular, como secreción anómala de citocinas, y alteraciones en el metabolismo férrico, también podrían contribuir en este proceso⁽⁴⁾. A la lesión genética inicial se van sumando otras alteraciones genéticas o epigenéticas secuenciales, provocadas también por tóxicos o mutágenos ambientales que le confieren al clon aberrante

una ventaja de crecimiento, dando lugar a una hematopoyesis clonal. La mayor proliferación celular se acompaña de una apoptosis acentuada y trastornos en la diferenciación celular. Estos hechos explican la hematopoyesis ineficaz (citopenias periféricas con medula ósea normo o hiper celular) y la mielodisplasia morfológica, respectivamente⁽¹⁾. Nuevas alteraciones moleculares participarían en la progresión tumoral y serían responsables de un curso más agresivo de la enfermedad, incluyendo la transformación leucémica.

La apoptosis es un proceso fisiológico activo que esta finamente regulado por la proporción de proteínas pro y antiapoptóticas. Un aumento en la apoptosis ha sido documentada en células CD34+ de la medula ósea de pacientes con mielodisplasia. Además, el incremento en la apoptosis se asocia a un aumento en los niveles de factores inhibitorios como el factor de necrosis tumoral que inhibiría el desarrollo y maduración de los precursores hematopoyéticos⁽³⁾.

Las alteraciones morfológicas dishematopoyéticas sólo se manifiestan en una parte de los elementos formes representativos de cada serie, mientras que se conservan los rasgos típicos normales de los elementos restantes⁽³⁾.

BIBLIOGRAFIA

1. Sans-Sabrafen J, Woessner S, Besses C. Síndromes mielodisplásicos. En Sans Sabrafen J, Besses C, Vives Corrons J, Editores. Hematología clínica, 5ª ed. Barcelona: Harcourt 2006; 307-327.
2. G. F. Sanz Santillana, M. T. Vallespi Sole, M. A. Sanz Alonso. Síndromes mielodisplásicos adquiridos. En: Farreras-Rozman. 16 Edición; capítulo 207; 1696-1700.
3. De Angelo D. and Stone R. Myelodysplastic syndromes: biology and treatment. En: Hoffman; capítulo 67.
4. Matthew S. Davids and David P. Steensma. The molecular pathogenesis of myelodysplastic syndromes. Cancer Bio Ther 2010; 10(4): 309-319.

Evaluación y diagnóstico

Dra. María Noel Spangenberg

Residente Clínica Médica 1. Facultad de Medicina. UdeLaR. Montevideo.

Dra. Silvia Monti

Ex Residente Clínica Médica 1. Facultad de Medicina. UdeLaR. Montevideo.

Dra. María Noel Bagnasco

Ex Residente Clínica Médica 1. Facultad de Medicina. UdeLaR. Montevideo.

Dra. María Carreras

Asistente de Clínica Médica 1. Facultad de Medicina. UdeLaR. Montevideo.

Dra. Mercedes Fariña

Asistente de Clínica Médica 1. Facultad de Medicina. UdeLaR. Montevideo.

Dr. Pablo Catalá

Profesor Adjunto Clínica Médica 1. Facultad de Medicina. UdeLaR. Montevideo.

El SMD debe sospecharse en el paciente adulto, habitualmente mayor de 50 años, que presenta una citopenia en

sangre periférica persistente, asociada a displasia en una o más líneas celulares mieloides, sin una clara explicación clínica.

En general existe una disociación entre las citopenias evidenciadas en sangre periférica y una médula ósea normo o hiper celular.

El diagnóstico exige descartar otras hemopatías que justifiquen estas anomalías, así como también procesos extra-hematológicos causantes de dishemopoyesis: hepatopatías, nefropatías, déficit nutricional y carencia de Vitamina B12, ácido fólico o hierro, alcoholismo, intoxicación por metales pesados, arsénico, tratamiento citostático, infecciones víricas (VIH, parvovirus, herpes virus) o tratamiento con factores de crecimiento hematopoyético⁽¹⁾.

Los SMD se deben distinguir en SMD Primarios y Secundarios:

SMD PRIMARIOS: aparecen espontáneamente.

SMD SECUNDARIOS: provocados por exposición previa a quimioterapia (sobre todo alquilantes) y/o radioterapia.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS^(1,3)

Los SMD se caracterizan por la presencia de citopenia, displasia en una o más líneas mieloides y hematopoyesis ineficaz

Clásicamente se clasificaron según criterios morfológicos propuestos por el grupo Franco-Américo-Británico (FAB) en 1982, en el que se distinguen 5 variedades:

1. Anemia refractaria simple (AR)
2. Anemia refractaria sideroblástica (ARS)
3. Anemia refractaria con exceso de blastos (AREB)
4. Anemia refractaria con exceso de blastos en transformación (AREBT)
5. Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC)

En 2001 surge una nueva clasificación morfológica y citogenética propuesta por la OMS. Dentro de los criterios morfológicos divide los subtipos en función del número de blastos en médula ósea y sangre periférica, el tipo y grado de mielodisplasia y la presencia de sideroblastos en anillo.

Innovaciones introducidas por la OMS con respecto a la FAB:^(1,3)

- Se suprime la variedad de AREBT, que pasa a considerarse una Leucemia Aguda Mieloblástica (LAM).
- Se exige displasia unilínea de la serie eritroblástica en AR y ARS.
- Se estratifica la AREB en 2 categorías (tipo I y tipo II).
- Se incluye la LMMC en el grupo mixto de SMD/SMP, fuera de los SMD.
- Se individualiza el Síndrome 5q- como nueva variedad de SMD
- Se reconocen como SMD inclasificables las neutropenias o trombocitopenias displásicas aisladas.

El comité de la OMS reconoce como LAM a los SMD que presenten anomalías citogenéticas típicas, independientemente del porcentaje de blastos medulares.

EVALUACIÓN INICIAL

Historia clínica y examen físico exhaustivo

La edad del paciente debe considerarse, la cronología y severidad de los síntomas, infecciones previas, sangrados, requerimiento transfusional, comorbilidades, fármacos, recordando que, al ser un diagnóstico de exclusión, deben evaluarse otras causas de citopenias.

Los síntomas que con más frecuencia motivan la consulta son los derivados de la anemia, seguidos de las infec-

Tabla I. Clasificación de acuerdo a OMS.

Anemia Refractaria	Anemia en ausencia o presencia mínima de células blásticas. MO con displasia selectiva de la serie eritroide. Menos de 5% de blastos y del 15% de sideroblastos en anillo
Anemia refractaria con Sideroblastos en anillo	Anemia en ausencia o presencia mínima de células blásticas. MO con displasia selectiva de la serie eritroide. Menos del 5% de blastos y más del 15% de sideroblastos en anillo
Citopenia refractaria con Displasia multilinea	Citopenias (bi o pancitopenia). Mínimo de 10% de células displásicas en 2 o más líneas mieloides en MO. Sin o mínimos blastos (< 5%) Ausencia bastones de Auer. Monocitosis menor a $1 \times 10^9/L$
Citopenia refractaria con displasia multilinea y sideroblastos en Anillo	Citopenias (bi o pancitopenia). Mínimo de 10% de células displásicas en 2 o más líneas mieloides en MO. Sin o mínimos blastos (< 5%) Ausencia bastones de Auer. Monocitosis menor a $1 \times 10^9/L$. Presencia de al menos 15% sideroblastos en anillo
Anemia refractaria con exceso de blastos tipo I	En SP: Citopenias, < 5% de blastos, ausencia bastones de Auer, Monocitosis < 1×10^9 . En MO: Displasia uni o multilinea, 5 a 9% de blastos, ausencia bastones de Auer
Anemia refractaria con exceso de blastos tipo II	En SP: 5 a 19% de blastos, ausencia de bastones de Auer, Monocitosis < 1×10^9 . En MO: Displasia uni o multilinea 10 a 19%. Eventual presencia bastones de Auer
SMD asociado a del (5q) (Única anomalía citogenética)	Anemia con plaquetas normales o aumentadas. MO: megacariopoyesis normal o aumentada. Dismorfia prominente referida a megacariocitos uni o bilobulados. Menos de 5% de blastos. Ausencia bastones de Auer
SMD no clasificado	Citopenia aislada (granulocitopenia o trombocitopenia). Displasia de serie granulocítica o megacariocítica. Sin o con escasos blastos. Sin bastones de Auer.

Tabla II. Correlación de las Clasificaciones: FAB-OMS

FAB	OMS
AR	AR (displasia unilínea) Síndrome 5q-CRDM
ARSA	ARSA (displasia unilínea) CRDM con sideroblastos en anillo
AREB	AREB-I AREB-II
AREB-T	LAM
CMML	SMD/SMP
-----	SMD Inclasificables

ciones y las manifestaciones hemorrágicas. En algunos pacientes el hallazgo es casual ya que, debido a su edad avanzada, suelen presentar enfermedades concomitantes que requieren controles y análisis periódicos. Ocasionalmente pueden aparecer fenómenos autoinmunes como vasculitis, artritis, anemia hemolítica o trombocitopenia, entre otros.

Se han descrito casos asociados a infección por VIH⁽⁵⁾. También pueden presentarse en el contexto de enfermedades neoplásicas hematológicas: síndromes mieloproliferativos (5%), síndromes linfoproliferativos (7,5%); y extrahematológicas: carcinoma sólido (13%)⁽¹⁾.

El examen físico puede revelar palidez cutáneo-mucosa, petequias, equimosis o signos de infección. En ocasiones, especialmente en pacientes con leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) se observa la presencia de adenomegalias, hepatoesplenomegalia, infiltración cutánea e hipertrofia gingival.

Estudios paraclínicos

Hemograma con reticulocitosis, lámina periférica, que confirmará citopenias periféricas. Su severidad y determinará la presencia de dishemopoyesis.

Estudio de médula ósea (MO)

Mielograma: permitirá alcanzar el diagnóstico, clasificar el SMD dentro de un subtipo y *excluir* una leucemia aguda⁽¹⁾.

Como hallazgo general, se tratará de una médula generalmente hiper celular, aunque puede ser normo e incluso hipocelular en hasta 20% de los casos⁽⁵⁾. El diagnóstico se basará fundamentalmente en la presencia de *dishemopoyesis*. Se considera significativa su presencia en al menos 10% de células de cada línea sobre un recuento amplio.

La diseritropoyesis se manifiesta principalmente por alteraciones nucleares: puentes internucleares, eritroblastos multinucleados, cromatina megaloblástica, irregularidad del contorno nuclear (gemaciones, cariorrexis, incisuras, apéndices), mitosis anómalas. También pueden encontrarse sideroblastos patológicos (tipos III y anillos), PAS positividad y anillos de Cabot. Anomalías de menor consideración patológica son puentes intercitoplasmáticos, binuclearidad, vacuolización, punteado basófilo y cuerpos de Howell-Jolly.

La disgranulopoyesis se caracteriza por segmentación nuclear deficiente: núcleos pseudo-Pelger-Huet, en anillo, en espejo, con condensación cromatínica anómala. A su vez puede encontrarse déficit de granulación citoplasmática: hipogranularidad, o gigantismo granular: gránulos pseudo Chediak. *El hallazgo más característico considerado el Gold standard es la coexistencia en un mismo granulocito de hiposegmentación nuclear y de agranularidad*. Otras anomalías de menor consideración patológica son: hipersegmentación nuclear, apéndices nucleares, cuerpos de Doehle.

La displasia megacariocítica se caracteriza por micromegacariocitos hipolobulados de citoplasma maduro que suelen agruparse, megacariocitos monolobulados de tamaños varios o no lobulados. Anomalías de menor consideración patológica: megacariocitos con asincronismo madurativo núcleo-citoplasma, megacariocitos con lóbulos nucleares dispersos.

Es fundamental la valoración del *porcentaje de blastos* que permite estimar el riesgo de transformación a leucemia aguda mieloblástica. Se prestará especial atención a la diferenciación entre promielocitos y blastos granulares, que puede variar de observador a observador y falsear el diagnóstico de LAM⁽¹⁾.

Biopsia de médula ósea

Permite evaluar más adecuadamente la celularidad y reconocer los SMD hipoplásicos. Aporta datos sobre la dispo-

sición arquitectural, conservación o pérdida de la topografía normal de las progenies, como la presencia de agregados de células progenitoras mieloides en situación central en lugar de paratrabecular: *abnormal localization of immature precursors* - ALIP y cambios estromales⁽⁵⁾. Por último, la biopsia permite reconocer los casos de SMD con mielofibrosis⁽²⁾. Actualmente estos últimos elementos descritos son de menor valor en la estratificación pronóstica de los SMD.

Estudio citogenético convencional (técnica de bandeado) de importancia pronóstica y terapéutica.

Las alteraciones cromosómicas clonales pueden detectarse en las células de la MO en 40 a 70% de los pacientes con SMD primarios, la probabilidad de encontrar anomalías cromosómicas aumenta con la progresión de la enfermedad.

Se han identificado alteraciones citogenéticas con valor pronóstico.

Las de buen pronóstico son: la ausencia de alteraciones o -Y, delección 5q, delección 20q. La delección del brazo largo del cromosoma 5(q) se menciona especialmente ya que corresponde a un subtipo específico de SMD (clasificación de la OMS). Se ve en hasta 15% de los casos, ocurre principalmente en mujeres, se caracteriza por anemia macrocítica refractaria con recuento plaquetario normal o aumentado y megacariocitos unilobulados. El curso clínico es favorable y responde a un tratamiento específico.

Las de pronóstico pobre corresponden a anomalías del cromosoma 7 y a la sumatoria de 3 o más anomalías. La monosomía 7 y las delecciones del cromosoma 7 se observan hasta en 10% de los pacientes con SMD primarios y hasta en 50% de los secundarios vinculados a quimioterapia.

Todo otro tipo de alteración, se asocia a un pronóstico intermedio.

Citometría de flujo en MO, interesa porcentaje de CD 34+ -blastos- y permite evaluar los trayectos madurativos de la línea granular lo cual hace posible confirmar la presencia de dishemopoyesis

Eritropoyetina (Epo) sérica previo a transfusión de GR, ya que permite predecir el grado de respuesta al tratamiento con Epo.

En vistas a descartar causas de dishemopoyesis:

- *dosificación de ácido fólico y vitamina B12;*
- *metabolismo férrico;*
- *dosificación de hormonas tiroideas* en vistas a descartar hipotiroidismo como causa de displasia.

Test adicionales

- Tipificación HLA en candidatos a trasplante alogénico (menores a 65 años).
- Serología para HIV y CMV en candidatos a trasplante
- Estudios genéticos adicionales en pacientes con citopenias familiares -anemia de Fanconi, disqueratosis congénita entre otras-
- Deficiencia de cobre, puede simular elementos celulares de SMD.

Scores pronósticos^(1,3,4)

Para estimar el pronóstico se utiliza el Índice Pronóstico Internacional (IPSS). Éste otorga una puntuación entre 0 (bajo riesgo) y 3,5 (alto riesgo), atendiendo al porcentaje de blastos, grado de citopenia, y ausencia o presencia de anomalías cariotípicas.

Las citopenias se puntúan cuando la Hemoglobina es menor a 10 g/dl, los neutrófilos son menores a 1.800/ μ l y las plaquetas menores a 100.000/ μ l. Los blastos en MO se pun-

túan como se detallan en la tabla. En relación al cariotipo, se considera de buen pronóstico: sin alteraciones o -Y, delección 5q, delección 20 q; pobre: anomalías del cromosoma 7 y ≥ 3 anomalías; intermedio: otras alteraciones.

Tabla III. Score IPSS.

Variable	0	0,5	1,0	1,5	2,0
Blastos en MO	< 5%	5-10%		11-20%	21-30%
Cariotipo*	Bueno	Intermedio	Pobre		
Citopenias**	0-1	2 o más			

BIBLIOGRAFÍA

1. Sans-Sabrafen J, Woessner S, Besses C. Síndromes mielodisplásicos. En Sans Sabrafen J, Besses C, Vives Corrons J, Editores. Hematología clínica, 5ª ed. Barcelona: Harcourt,2006; 307-327.
2. Sociedad Argentina de Hematología. Guía Diagnóstica Terapéutica Síndromes Mielodisplásicos. Disponible en: <http://www.sah.org.ar/docs/GuiaSMDvf1.pdf> (Consulta: 30/05/2012).
3. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Myelodysplastic syndromes. 2010.
4. Sánchez García, J; Serrano, J; García Castellano, JM; Torres Gómez, A, Síndromes mielodisplásicos. Medicine 2008; 10 (21): 1402-1408.
5. G. F. Sanz Santillana, M. T. Vallespi Sole, M. A. Sanz Alonso. Síndromes mielodisplásicos adquiridos. En: Farreras-Rozman, Medicina Interna. 16ª Edición; capítulo 207; 1696-1700.

Tratamiento de los síndromes mielodisplásicos

Dra. Nadia Reyes

Residente de Clínica Médica. Clínica Médica 1. Facultad de Medicina. Udelar. Montevideo.

Dra. Lucía Silveira

Residente de Clínica Médica. Clínica Médica 1 Facultad de Medicina. Udelar. Montevideo.

Dra. María Carreras

Asistente de Clínica Médica 1. Facultad de Medicina. Udelar. Montevideo.

Dra. Mercedes Fariña

Asistente de Clínica Médica 1 Facultad de Medicina. Udelar. Montevideo.

Dr. Pablo Catalá

Profesor Adjunto de Clínica Médica 1. Facultad de Medicina. Udelar. Montevideo.

El tratamiento de los SMD continúa siendo actualmente poco eficaz. Por lo tanto, existen varios desafíos para encarar en el futuro. Es fundamental avanzar en el conocimiento de los mecanismos patogénicos para encontrar nuevas armas terapéuticas, dirigidas contra blancos específicos. Es importante determinar qué mutaciones conducen al desarrollo y progresión de los SMD, y cuáles son simples espectadores de este proceso. Gracias a los avances actuales en citoge-

nética, hoy es posible asociar determinadas mutaciones con subtipos de SMD y, en base a esto, estimar el pronóstico y la respuesta a los diferentes tratamientos. El objetivo final es mejorar las habilidades para tratar más eficazmente a los pacientes con SMD y buscar estrategias para prevenir su desarrollo.

Las conductas terapéuticas se establecen en función de la estratificación de la enfermedad y del estado general del paciente.

La escasa respuesta terapéutica viene condicionada por diferentes factores, de los cuales la edad del paciente y sus comorbilidades son los más importantes, además de limitar las posibles opciones terapéuticas⁽¹⁾.

Los objetivos del tratamiento son:

- curar cuando sea posible;
- mejorar la supervivencia;
- mejorar la calidad de vida (minimizando la toxicidad de la estrategia seleccionada);
- disminuir la progresión a LAM;
- controlar los síntomas asociados a las citopenias⁽¹⁾.

No todos los pacientes con SMD requieren tratamiento inmediato.

Esto se debe principalmente a que:

- con la excepción del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico, no existe actualmente un tratamiento curativo;
- algunos subgrupos de pacientes con SMD sobreviven una década o más sólo con tratamientos de soporte;
- el principal objetivo del tratamiento para la mayoría de los pacientes es el control de los síntomas y la mejoría de la calidad de vida, lo cual incluye minimizar la toxicidad de los tratamientos;
- no hay evidencia de que el tratamiento de los pacientes asintomáticos mejore la supervivencia a largo plazo⁽²⁾.

El tratamiento inmediato está indicado para los pacientes con las siguientes complicaciones relacionadas a la enfermedad:

- anemia sintomática;
- trombocitopenia sintomática;
- infecciones recurrentes en el contexto de neutropenia⁽²⁾.

Manejo de los SMD asintomáticos

En los pacientes asintomáticos puede optarse solamente por los seguimientos clínico y paraclínico.

La paraclínica, incluyendo el hemograma completo con lámina periférica, está destinada a evaluar la evolución de las citopenias y a descartar causas reversibles de ellas (como las deficiencias de vitamina B12, hierro o cobre).

Debe realizarse vacunación, especialmente contra agentes respiratorios como el *Neumococo*, *Haemophilus Influenza B*, *Bordetella Pertussis* e *Influenza*.

Se debe enfatizar en la cesación del tabaquismo.

Si el paciente se mantiene asintomático por varios meses y el recuento de células sanguíneas está estable, se irán espaciando los controles. Debe educarse a los pacientes acerca de las potenciales complicaciones del SMD y en la consulta inmediata ante la aparición de fiebre o sangrado. Cuando el paciente requiera una transfusión o presente infecciones recurrentes, entonces es momento de considerar otras medidas terapéuticas⁽²⁾.

Evaluación antes del tratamiento

Todos los pacientes con SMD deben tener una historia clínica completa que incluya además un registro de las transfusiones recibidas. Los estudios necesarios antes de iniciar el tratamiento se incluyen en la Tabla I.

Tabla I. Estudios paraclínicos.

Paraclínica	Consideraciones especiales
Hemograma completo, reticulocitosis, niveles de EPO sérica pre-transfusión, folato eritrocitario, dosificación de vitamina B12, metabolismo del hierro y serología para HIV	En todos los pacientes
Tipificación del antígeno leucocitario humano	En candidatos a TPH y aquellos que requieran plaquetas HLA-compatibles
Tipificación de HLA-DR15	Puede identificar pacientes con probabilidad baja o intermedia de respuesta a los inmunosupresores
Aspiración y biopsia de médula ósea. Debe ser analizada con tinción de hierro y FISH para evaluar anomalías citogenéticas comunes en el SMD y aquellas que puedan modificar el tratamiento como la delección 5q.	En todos los pacientes
Anticuerpos anti-HLA	En mujeres multíparas y en pacientes multi-transfundidos
Evaluación de translocaciones 5q31-33 y/o rearrreglos genéticos PDGFRbeta.	Pacientes con LMMC
Análisis de la mutación JAK2	En pacientes con trombocitosis

Tabla II. Esquema del tratamiento.

Riesgo del paciente	Tratamiento
Score de riesgo IPSS bajo (0 puntos) o intermedio-1 (0,5 a 1.0 puntos)	Medidas de soporte o terapias de baja intensidad como agentes hipometilantes de ADN o inmunosupresores
Score de riesgo IPSS intermedio-2 (1.5 a 2.0 puntos) o alto (2,5 a 3,5 puntos) con buen performance status	Quimioterapia o TPH en un intento de alterar el curso de la enfermedad ⁽²⁾
Pacientes con IPSS alto o intermedio-2 que no pueden someterse a tratamiento intensivo	Agentes hipometilantes ⁽³⁾
El tratamiento de soporte es un importante adyuvante en el manejo de todos los pacientes con SMD ⁽²⁾	

Selección del tratamiento inicial

Las guías prácticas proponen adecuar las decisiones terapéuticas al *performance status* del paciente, a la categoría de riesgo IPSS y otras características de la enfermedad (como la presencia de citopenias y el nivel sérico de EPO).

Las opciones terapéuticas para los pacientes con SMD típicamente se dividen en 3 categorías:

1. Tratamiento de soporte. Uso de antibióticos para las

infecciones, transfusión de glóbulos rojos y plaquetas en caso de anemia y trombocitopenia sintomáticas.

- 2. Tratamiento de baja intensidad.** Incluye factores de crecimiento hematopoyéticos, hipometilantes de ADN e inmunosupresores. Pueden ser administrados de forma ambulatoria y tienen un bajo riesgo de morbimortalidad relacionada al tratamiento. Pueden mejorar los síntomas y la calidad de vida pero no son curativos.
- 3. Tratamiento de alta intensidad.** Es la combinación intensiva de quimioterapia y TPH. Requiere hospitalización y conlleva un riesgo significativo de mortalidad relacionada al tratamiento. Sin embargo, estos tratamientos son más efectivos en mejorar las citopenias que el tratamiento menos intensivo, reducir el riesgo de muerte por SMD y quizás alterar el curso de la enfermedad (eventualmente curativos)⁽²⁾.

Los tratamientos de alta intensidad generalmente se reservan para los grupos de IPSS alto o intermedio-2, que presentan enfermedad más agresiva y peor pronóstico⁽²⁾.

BIBLIOGRAFÍA

- Sans-Sabrafen J, Woessner S, Besses C. Síndromes mielodisplásicos. En Sans Sabrafen J, Besses C, Vives Corrons J, Editores. Hematología clínica, 5ª ed. Barcelona: Harcourt, 2006; 307-327.
- Stanley, L. Overview of the treatment of myelodysplastic syndromes. In: UpToDate, Rose, BD (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2011.
- Elihu, H. Treatment of intermediate-2 or high risk myelodysplastic syndromes. In: UpToDate, Rose, BD (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2011.

Tratamiento de soporte

El tratamiento de soporte mejora la calidad de vida del paciente pero no prolonga la supervivencia. En general la anemia es manejada inicialmente con transfusiones de glóbulos rojos (GR). Más de 80% de los pacientes con SMD recibirán transfusiones de GR en alguna etapa de la enfermedad. Los pacientes que presenten síntomas deberán ser transfundidos independientemente del valor de Hemoglobina (Hb), no se ha logrado establecer un punto de corte⁽²⁾. Se recomienda el uso de concentrados de GR leucodepleccionados e irradiados. La concentración deberá ser la mínima para mantener al paciente asintomático, esto dependerá de la edad, de su actividad y de las comorbilidades que presente⁽²⁾. Los inconvenientes de las transfusiones de GR son la aloinmunización, la transmisión de enfermedades y la sobrecarga férrica⁽³⁾.

Agentes estimulantes de la eritropoyesis

La Eritropoyetina (EPO) y la Darbepoyetina mejoran la calidad de vida, pero no han demostrado beneficios en la supervivencia^(1,3).

Pacientes con anemia y niveles bajos de EPO endógena con requerimiento transfusional bajo (menos de 2 volúmenes por mes), y riesgo bajo a moderado por IPSS, deben ser tratados con EPO s/c, inicialmente sola, si presenta Hb < 10 g/dL y EPO endógena < 200 mU/mL. La dosis inicial es de 10.000 UI 3 veces por semana o 40.000 UI 1 vez por semana. Si al cabo de 6 semanas no hay respuesta, se aumentará a 20.000 UI 3 veces por semana o 60.000 UI semanales sola o combinada con Factor Estimulante del Crecimiento de Colonias Granulocítico-Macrofágicas (GM-CSF) a la dosis de 150 ug trisemanal por seis semanas más. En caso de no ob-

tener respuesta terapéutica se suspenderá el tratamiento^(1,2).

Tanto Darbepoyetina como EPO son similares en eficacia y seguridad. Algunos estudios sugieren que poseen efecto sinérgico con GM-CSF⁽²⁾.

La respuesta a EPO puede ser tardía (12-26 semanas) en 18 a 45% de los casos. Por respuesta eritroide completa se entiende a la obtención de niveles estables de Hb mayores a 11,5 g/dL, una respuesta parcial es aquella que produce un ascenso de la Hb y una disminución del requerimiento transfusional⁽³⁾. Pacientes que presentan alto requerimiento transfusional y altos niveles de EPO tienen menor probabilidad de responder al tratamiento⁽³⁾.

Los pacientes con bajo puntaje IPSS tienen mayor duración de la respuesta al tratamiento, mayor tasa de respuesta a la terapia combinada de EPO+ GM-CSF que los pacientes con alto puntaje (46% vs 27%) y no poseen aumento del riesgo de progresión a LAM o muerte.

Aunque el riesgo de disminución de la supervivencia durante el uso de EPO está demostrado para otras neoplasias, esto no se ha demostrado para SMD.

Se iniciará Factor Estimulante del Crecimiento de Colonias Granulocíticas (G-CSF) 1-2 ug/kg por vía subcutánea 2-3 veces por semana, y se titulará la dosis con el fin de alcanzar un conteo de neutrófilos de 1.000-2.000. La respuesta se obtiene entre la semana 6 a 8. Si no hay respuesta al tratamiento deberá suspenderse⁽¹⁾.

La necesidad de transfusiones frecuentes de GR es un marcador de mal pronóstico y puede llevar a la sobrecarga de hierro con hemocromatosis secundaria, potencial lesión cardíaca, hepática, pancreática y gonadal^(1,2).

El uso de quelantes del hierro se reserva para pacientes con SMD de bajo riesgo que hayan requerido o se sospecha que puedan requerir transfusiones frecuentes (más de 20-30), así como también en aquellos con demostrada sobrecarga de hierro (ferritina sérica > 1.000 ug/L).

Los datos sobre eficacia y seguridad de los quelantes de hierro en estos pacientes son escasos.

En pacientes que han requerido más de 20-30 transfusiones de GR, más de 2 transfusiones por mes, Ferritina mayor a 1.000 ug/L y una expectativa de vida mayor a 3 años, se recomienda el uso de quelantes de hierro. También pueden beneficiarse los pacientes que recibirán trasplante alogénico de médula ósea^(1,2). Se utiliza Deferasirox v/o 20-40 mg/kg v/o día.

COMPLICACIONES INFECCIOSAS

Los pacientes con SMD poseen alta incidencia de infecciones debida a neutropenia y disfunción de los granulocitos. La infección es la primera causa de muerte en los SMD. Las infecciones bacterianas inespecíficas son las más frecuentes, pero las fúngicas no son raras. Las infecciones virales y bacterianas específicas son más frecuentes en los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor^(1,2).

Debe tenerse claro que las infecciones en estos pacientes pueden evolucionar de manera silente, pueden tener evolución lenta o no responder al tratamiento antibiótico habitual⁽¹⁾.

Frente a un paciente febril con neutropenia < a 1.000 o sepsis está indicado el tratamiento con antibióticos de amplio espectro a la brevedad.

Filgrastim estaría indicado solamente en casos de pacientes neutropénicos con fiebre o con neutropenia e infecciones recurrentes⁽²⁾.

No está demostrado el beneficio de uso de antibióticos con fines de profilaxis⁽¹⁻³⁾. Tampoco está demostrado que el

uso de factores de crecimiento sea beneficioso ya que hay estudios que evidencian que un aumento del recuento de neutrófilos no se relaciona a un descenso de las infecciones, esto probablemente sucede por disfunción de dichas células⁽²⁾.

Como profilaxis deben recibir vacuna antigripal anual, antineumocócica cada 5 años, también la vacuna contra la tos convulsa y H. Influenza B. No deben recibir vacunas a gérmenes vivos⁽¹⁾.

COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS

Estas se deben, no sólo a la disminución en el recuento plaquetario, sino también a su disfunción.

Se indicará transfusión de concentrados plaquetarios cuando el paciente presente un sangrado y/o conteo plaquetario < 10.000, esto último en general sucede en etapas avanzadas de la enfermedad. Su inconveniente es la aloinmunización y la refractariedad, por lo que es recomienda que sean irradiados previamente⁽¹⁻³⁾.

Los análogos de la trombopoyetina como el Romiplastin y Eltrombopag se encuentran aún en fase experimental⁽²⁾. Romiplastin demostró una mejoría de 46% luego de 8 semanas de tratamiento con disminución del sangrado y disminución del requerimiento transfusional, como efectos adversos se han descrito osteonecrosis, neutropenia febril, anemia y vértigo⁽¹⁾.

La IL 11 ha demostrado escasa eficacia con efectos adversos como retención hidrosalina⁽³⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Elihu H Estey, MD and cols. Management of the complications of the myelodysplastic syndrome. Up to Date. 2011.
2. Sociedad Argentina de Hematología. Guía Diagnóstica Terapéutica Síndromes Mielodisplásicos. Disponible en: <http://www.sah.org.ar/docs/GuiaSMDvf1.pdf> (Consulta: 30/05/2012).
3. Dra. María Gabriela de Gálvez. Tratamiento de los síndromes mielodisplásicos. Disponible en: www.dcmecina.edu.uy/publicaciones/cursos/sindromesmielodisplasicos. Departamento de educación médica. Hospital de Clínicas. Montevideo-Uruguay. Junio 2006.

Tratamiento de baja intensidad

El tratamiento de baja intensidad contempla muy diversas opciones cuyo objetivo es actuar sobre los posibles mecanismos fisiopatológicos implicados en la génesis de los SMD.

Los **agentes hipometilantes** del ADN como azacitidine y decitabine tienen como objetivo la mutación aberrante del ADN visto en los SMD y por lo menos 50% de los pacientes tienen respuesta. Ambos han sido aprobados por la FDA para su uso en pacientes con SMD⁽⁷⁾.

El **tratamiento inmunosupresor** contempla la globulina antitímocítica y la Ciclosporina A y se fundamenta en la presencia de inhibición de la hematopoyesis mediada por linfocitos T observada en algunos pacientes. En pacientes con factores predictivos de buena respuesta al tratamiento inmunosupresor (aquellos con HLA-DR15, formas hipoplásicas, clona HPN positiva, menos de 5% de blastos en médula ósea, corta dependencia transfusional de glóbulos rojos y edades más jóvenes) puede intentarse la terapia con globulina antitímocítica o ciclosporina⁽⁷⁾.

Existen diversos fármacos con potencial acción sobre el

microambiente hematopoyético con mecanismos antiangiogénico y anticitoquina. En los SMD se ha demostrado que el VEGF-A (factor de crecimiento endotelial vascular) aumenta la neovascularización y estimula la expansión clonal de los mieloblastos que poseen receptores para dicho factor, así como la hematopoyesis ineficaz de los progenitores más inmaduros. La *talidomida* presenta propiedades antiangiogénicas y de inhibición del TNF- α pudiendo constituir una opción en pacientes jóvenes de bajo riesgo, con dependencia transfusional y concentraciones basales de Epo elevadas (es decir, no candidatos a tratamiento con Epo). No se plantea su uso en edades avanzadas por la mala tolerancia. El *Lenalidomide*, un análogo de Talidomida, es un inmunomodulador con actividad antiangiogénica y propiedades antineoplásicas, potente inhibidor de la producción de TNF- α . Tiene un efecto dual sobre el clon maligno y el estroma medular, con acción directa sobre los progenitores eritroides, promoviendo la eritropoyesis y restableciendo la diferenciación eritroide.⁽²⁾ Está indicado para el tratamiento de pacientes con SMD con alto requerimiento transfusional y riesgo bajo o Intermedio-1 asociado con delección 5q, con o sin anomalías citogenéticas adicionales⁽⁷⁾.

Otros fármacos en estudios clínicos son los anti-TNF (*etanercept* y *infliximab*) y los inhibidores de la farnesiltransferasa (*tipifarnib* y *lonafarnib*)⁽¹⁾

TRATAMIENTO DE ALTA INTENSIDAD

La **quimioterapia** intensiva similar a la utilizada en la LAM consigue remisiones en 40-60% de los pacientes. No obstante, la duración de la remisión completa es corta, con menos de 10% de pacientes vivos y libres de enfermedad a los 2 años. Los fármacos utilizados suelen ser citarabina combinada con antraciclinas y fludarabina. Este tipo de tratamiento se recomienda para pacientes no candidatos a TPH que tienen menos de 55 años y un IPSS intermedio-2 o alto. Asimismo, los pacientes entre 55 y 65 años con las mismas puntuaciones citadas y un buen estado general también podrían ser candidatos a este tipo de quimioterapia⁽¹⁾.

El **TPH** alogénico es el único tratamiento para SMD con potencial curativo. Su limitante es la disponibilidad de donantes y la edad avanzada de la mayoría de los pacientes con este trastorno. Sin embargo, el advenimiento del TPH de intensidad reducida no mieloablativo (TIR) ha extendido la aplicabilidad del TPH a pacientes de hasta 70 años con un riesgo IPSS intermedio-2 o alto. Dicha terapia intensiva es la preferida en este grupo de pacientes debido a una baja expectativa de sobrevida y una alta tasa de transformación a LAM cuando son tratados con medidas de soporte exclusivamente⁽⁸⁾.

Los pacientes con SMD IPSS intermedio-2 o alto tienen mejor esperanza de vida si el trasplante se realiza de forma temprana después del diagnóstico (en el primer año), mientras que un tratamiento más conservador parece apropiado en pacientes con IPSS bajo o intermedio-1⁽⁹⁾.

Se desconoce si la quimioterapia pre-trasplante como método de disminuir la "carga tumoral" es beneficiosa o no añade beneficio al TPH que se realiza sin quimioterapia previa. Su utilización parece lógica en los pacientes con IPSS de riesgo alto⁽¹⁾.

Todavía no se pueden hacer recomendaciones categóricas en las indicaciones y tipo idóneo de TPH en los SMD.

Menores de 60 años

- IPSS bajo o intermedio-1 y donante compatible se puede diferir el trasplante hasta que aparezcan signos de pro-

gresión de la enfermedad.

- El TPH estaría indicado como primera opción terapéutica en los pacientes con IPSS intermedio-2 o alto, con buen estado general y donante HLA-idéntico.

Mayores de 60 años

- Buen performance status e IPSS bajo o intermedio 1 deberían recibir tratamiento de baja intensidad, incluyéndose en ensayos clínicos con nuevos fármacos, o bien tratamiento de soporte.
- IPSS intermedio 2 o alto, la edad y el estado general deben condicionar siempre la estrategia terapéutica.

Los pacientes con donante no emparentado de menos de 40 años son candidatos a TPH mieloablatoivo y los de más de 40 años a TIR en ensayos clínicos prospectivos⁽¹⁾.

SEGUIMIENTO DEL PACIENTE

Los pacientes deben seguirse longitudinalmente para evaluar la respuesta al tratamiento y monitorizar la progresión de la enfermedad. Se han desarrollado criterios de respuesta estandarizados que usan el análisis de sangre periférica y de médula ósea.

Debe seguirse a todos los pacientes con hemograma para evaluar la mejoría hematológica. Un aspirado de médula ósea con o si biopsia se realiza si el conteo celular se deteriora más de lo previsto para evaluar la posible progresión a SMD de alto riesgo o a LAM.

Criterios de respuesta

Las respuestas se clasifican de acuerdo con el Grupo de Trabajo Internacional (GTI).

Criterios hematológicos de respuesta:

Respuesta eritroide

- Hemoglobina pretratamiento < 11 g/dl: incremento de Hb \geq 1,5 g/dl durante al menos ocho semanas, y reducción en las unidades de transfusiones de glóbulos rojos.

Respuesta de plaquetas

- Plaquetas pretratamiento < $100 \times 10^9/L$: incremento absoluto de plaquetas $\geq 30 \times 10^9/L$ para los pacientes que comenzaron con $> 20 \times 10^9/L$ plaquetas o del 100% para aquellos que comenzaron con $< 20 \times 10^9/L$.

Respuesta de neutrófilos

- Neutrófilos pretratamiento < $1 \times 10^9/L$: aumento de por lo menos 100% y un aumento en términos absolutos $> 0,5 \times 10^9/L$.

Aunque intuitivamente razonable, no está claro si la mejoría hematológica prolonga la supervivencia⁽⁶⁾.

La respuesta de la médula ósea (MO) debe persistir por un período mínimo de cuatro semanas.

Remisión completa (RC) - MO con $\leq 5\%$ de mieloblastos con maduración normal de todas las líneas celulares. La sangre periférica muestra hemoglobina ≥ 11 g/dl, plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$, neutrófilos $\geq 1 \times 10^9/L$, y ausencia de blastos circulantes. Los pacientes que logran la remisión completa tienen mejor sobrevida.

Remisión parcial - Los mismos criterios de la remisión completa, excepto blastos en la MO que descienden en $\geq 50\%$ con respecto a los valores pretratamiento, pero aún son $> 5\%$.

Remisión completa de médula - Logran una remisión completa en la MO, pero sin mejoría de los recuentos de sangre periférica. Al igual que con mejoría hematológica, la importancia pronóstica no está bien establecida.

Enfermedad estable - Fallo en conseguir la remisión parcial pero sin evidencia de progresión por lo menos durante ocho semanas.

Progresión de la enfermedad - Definido por el aumento del porcentaje de blastos con respecto al inicial. También puede ser definida por el descenso al menos de 50% de la máxima remisión/respuesta en los granulocitos o plaquetas, reducción de la hemoglobina ≥ 2 g/dl o dependencia transfusional.

Respuesta citogenética - Es **completa** si la anomalía cromosómica desaparece sin la aparición de otras nuevas, es **parcial** si hay una reducción de al menos 50% de las anomalías cromosómicas. Los pacientes que logran una RC pero tienen anomalías citogenéticas persistentes están más propensos a recaer que los pacientes cuya RC se caracteriza por la desaparición de la anomalía citogenética inicial.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD REFRACTARIA O RECURRENTE

No hay tratamientos efectivos para el SMD refractario o recurrente, los pacientes deben ser animados a participar en ensayos clínicos siempre que sea posible. Fuera de un ensayo clínico, el tratamiento depende en gran medida del tratamiento previo del paciente: a los que aún no han sido tratados con agentes hipometilantes de ADN (es decir, los inicialmente tratados con terapia inmunosupresora) se les puede ofrecer un ensayo de azacitidina o decitabina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sans-Sabrafen J, Woessner S, Besses C. Síndromes mielodisplásicos. En Sans Sabrafen J, Besses C, Vives Corrons J, Editores. Hematología clínica, 5ª ed. Barcelona: Harcourt,2006; 307-327.
2. Sociedad Argentina de Hematología. Guía Diagnóstica Terapéutica Síndromes Mielodisplásicos. Disponible en: <http://www.sah.org.ar/docs/GuiaSMDvf1.pdf> (Consulta: 30/05/2012).
3. Sánchez García, J; Serrano, J; García Castellano, J M; Torres Gómez. A, Síndromes mielodisplásicos. Medicine 2008; 10 (21): 1402-1408.
4. Fenaux, P, Kantarjian, H, Lyons, R. et al, *An open label extension study evaluating the long term safety and efficacy of romiplostim in thrombocytopenic patients with MDS*, Blood, 2009, 114:2765a.
5. Armand, P, Kim, H. T, Cutler, C. S. et al, *Prognostic impact of elevated pre-transplant serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation*, Blood,2007,109:4586.
6. Stanley, L. Overview of the treatment of myelodysplastic syndromes. In: UpToDate, Rose, BD (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2011.
7. Elihu, H. Treatment of intermediate-1 or low risk myelodysplastic syndromes. In: UpToDate, Rose, BD (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2011.
8. Elihu, H. Treatment of intermediate-2 or high risk myelodysplastic syndromes. In: UpToDate, Rose, BD (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2011.
9. Gerds, A, Deeg H, Transplantation for myelodysplastic syndrome in the era of hypomethylating agents, Curr Opin Hematol 2012, 19:71-75.