

TRABAJO FIN DE GRADO

ANÁLISIS DE MODELOS DE ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO EN SMD DE BAJO RIESGO Y SU IMPACTO EN LA TOMA DE DECISIONES CLÍNICAS: IDENTIFICACIÓN DE SUBGRUPOS CON EVOLUCIÓN ADVERSA

ANALYSIS OF PROGNOSTIC SCORING SYSTEM IN LOW-RISK MDS AND ITS IMPACT ON CLINICAL APPROACH: IDENTIFICATION OF POOR OUTCOME SUBGROUPS



AUTOR: LUCAS LUESMA, Alejandro
NIP: 628249

DIRECTOR DEL TRABAJO: AZACETA REINARES, Gemma

Facultad de Medicina de Zaragoza. 2016

ÍNDICE:

	PÁGINA
1. RESUMEN / ABSTRACT	3
2. PALABRAS CLAVE	3
3. MATERIAL Y MÉTODOS	3
4. EPIDEMIOLOGÍA	4
5. ETIOPATOGENIA	4
6. CURSO CLÍNICO	4-5
7. DIAGNÓSTICO	5-6
8. CLASIFICACIÓN Y PRONÓSTICO	6
9. TRATAMIENTO	6-7
10. ÍNDICES PRONÓSTICOS ACTUALES	7-9
11. SMD DE BAJO RIESGO Y SU TRATAMIENTO	9-12
12. SUBTIPO DE PEOR PRONÓSTICO	13-15
13. BIBLIOGRAFÍA	16-17
14. ANEXOS	

RESUMEN:

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un grupo heterogéneo de enfermedades hematológicas caracterizados por una ineficacia de la médula ósea que conduce a diversas citopenias. Suele aparecer en personas de edad avanzada aunque los datos epidemiológicos son difíciles de recoger. La fisiopatología involucra numerosos procesos desde factores ambientales que favorecen su aparición, hasta factores genéticos, cuya investigación se encuentra en auge los últimos años con numerosos avances en la identificación de genes y mutaciones. Existen diversos sistemas pronósticos; y, a pesar de sus limitaciones, el IPSS es el más extendido en la actualidad. De esta manera, se catalogan en pacientes de bajo o alto riesgo, lo que conlleva un tratamiento u otro. Recientemente se ha descubierto que un pequeño grupo de los pacientes denominados de bajo riesgo, sufren un pronóstico peor de lo esperado, con una supervivencia mucho menor. La literatura actual trata de establecer cuáles son las características de esos pacientes para poder identificarlos, y que posibilidades de tratamiento podemos encontrar en la actualidad o deberíamos investigar en un futuro para un mejor manejo y reducción de la mortalidad: desde el uso de agentes hipometilantes hasta el trasplante de progenitores hematopoyéticos en etapas iniciales de la enfermedad.

ABSTRACT:

Myelodysplastic syndromes (MDS) are a heterogeneous group of hematological diseases characterized by inefficiency of the bone marrow that leads to various cytopenias. It usually occurs in old people although epidemiological data are difficult to collect. The pathophysiology involves numerous processes from environmental factors that favor its appearance; to genetic factors, whose research is booming in recent years with many advances in identifying genes and mutations. There are several prognostic systems; and, despite its limitations, the IPSS is the most widespread today. Thus, patients are categorized into low or high risk, leading to one treatment or another. It was recently discovered that a small group of patients stratified on low-risk, show a worse prognosis than expected, with a much lower survival. The current literature is to establish what are the characteristics of these patients for identification, and treatment options can be found today or we should investigate in the future for better management and reduced mortality: from the use of hypomethylating agents to hematopoietic stem cell transplantation in the early stages of the disease.

PALABRAS CLAVE:

Mielodisplásicos; IPSS; bajo riesgo;

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se realizó una revisión sistemática de 27 documentos relacionados con los síndromes mielodisplásicos para resumir los conocimientos actuales sobre ellos. En primer lugar, se llevó a cabo una búsqueda en Google Scholar de documentos y guías de práctica clínica publicados por diferentes sociedades y asociaciones profesionales tanto en España como en el contexto internacional sobre dicho tema. Posteriormente, se realizó una búsqueda de revisiones sistemáticas de la literatura científica en Pubmed utilizando las siguientes palabras como criterios de búsqueda: "MDS", "MDS low-risk", "IPSS", "MDS therapy". Se estableció el 2010 como límite de las publicaciones. Se analizaron además las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados con el fin de rescatar otros estudios potencialmente incluíbles para la revisión. Dichos artículos fueron localizados también a través de Pubmed. Para proceder a la selección de los artículos se revisaron los abstract y en caso necesario los artículos completos con el fin de decidir si la información que contenían estaba o no relacionada con nuestro objetivo. Además para ampliar la información se incluyó un artículo de 2008²⁰ y un libro de texto⁶. Una vez seleccionados los artículos de nuestro interés, se procedió a realizar un análisis y resumen de la información contenida en los mismos, dividiéndola en diferentes apartados: epidemiología, diagnóstico, etiopatogenia, índices pronóstico,...

EPIDEMIOLOGÍA:

En la décima edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10), los SMD fueron reclasificados como una neoplasia por lo que se incluyeron en la tercera edición de la CIE de Oncología (CIE-O-3), esto facilitó los datos epidemiológicos sobre los SMD.

Utilizando las bases de datos de registro de patologías (SEER, NAACCR,...) se observó un incremento de la incidencia de los SMD desde el año 2001 (3.28 por 100,000 personas al año) que pareció estabilizarse entre el 2007 y 2010, estimando una incidencia, ajustada por edad, de 4.9 por 100,000 personas al año. La incidencia estimada en la franja de los 65-69 años fue de 13.5; y la de ≥ 85 años fue de 63.6. A pesar de esta aparente meseta, estas estimaciones probablemente sigan subestimando la verdadera incidencia, ya que muchos casos no son registrados debido al infradiagnóstico, falta de reconocimiento de los SMD como enfermedad maligna,...^{1,2}

Con respecto a la prevalencia, encontramos las mismas dificultades para obtener datos que reflejen fielmente la realidad. Extrapolando datos procedentes de Alemania y del NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey), la verdadera prevalencia de los SMD en Estados Unidos podría encontrarse entre 60,000 y 170,000 personas, datos que continuarán aumentando debido a la mejora en el manejo de la enfermedad y el consecuente aumento de la supervivencia.³

ETIOPATOGENIA:

Los factores de riesgo asociados a los SMD son bien conocidos: tratamiento previo con radioterapia y/o quimioterapia, exposición a benceno y otras sustancias químicas, tabaco,... Pero en la actualidad ha habido un gran avance en cuanto al descubrimiento de los mecanismos genéticos que conducen a estos síndromes. Así pues, los estudios preclínicos han demostrado claramente que el desarrollo de SMD se deriva de mutaciones genéticas adquiridas con independencia de su fenotipo o presentación morfológica. La evidencia adicional de que es compatible con un amplio espectro de aberraciones genéticas se ha implicado en el pronóstico y el manejo de los casos individuales. La mayoría de los pacientes con SMD tienen una mutación genética detectable, de acuerdo con

recientes estudios de cohortes, 72-90% de los casos sufre al menos una mutación (media de 3 / por caso). En la actualidad, diversas mutaciones identificadas representan genes implicados en las vías importantes de la regulación epigenética, incluyendo la modificación de la cromatina y la metilación del ADN, la regulación de la transcripción, la reparación del ADN/supresor de tumor, la transducción de señales, la maquinaria de empalme de ARN, y el complejo de la cohesión. A pesar de que más de 60 genes han sido recientemente identificados, hay 6 genes (Tet2, SF3B1, ASXL1, SRSF2, DNMT3A, y RUNX1) que están mutados sistemáticamente en el 10% o más de los pacientes con SMD.

En el Anexo 1 encontramos una tabla donde se resumen las principales mutaciones genéticas conocidas hasta la fecha.^{2,4,5}

CURSO CLÍNICO:

El mal funcionamiento de la médula espinal, conduce en la mayoría de los casos a una hematopoyesis inefectiva, lo que se manifiesta con diferentes grados de citopenias en sangre periférica. La anemia, típicamente macrocítica aunque puede ser normocítica, es el hallazgo más común y ocurre en el 80-85% de pacientes. La trombocitopenia aparece en un 30-45% de pacientes, su impacto suele pasar inadvertido, sin embargo hasta el 53% de los pacientes con SMD sufren hemorragias y hasta el 25% sufren hemorragias severas durante el curso de la enfermedad. Con respecto a la neutropenia, aproximadamente el 40% de los pacientes la sufren al diagnóstico.

Todo esto hace que la clínica sea altamente inespecífica y variable, dependiendo del subtipo de SMD y del grado de citopenias. Algunos síntomas sugerentes pueden ser la fatiga y la disminución de la actividad, disnea y palidez de aparición gradual; infecciones; y la frecuente e inexplicable aparición de hemorragias y equimosis. Muchos pacientes se encuentran asintomáticos y por esta razón son diagnosticados durante el estudio de otras patologías, como insuficiencia renal o cardíaca.

Esta clínica también varía según el subtipo de SMD, pacientes catalogados de alto riesgo sufren una clínica más severa con abundantes e inexplicables infecciones y hemorragias; mientras que en pacientes de bajo riesgo puede pasar totalmente desapercibida.

Tabla 1: Resumen de los criterios diagnósticos de la OMS de 2008.

A. Prerrequisitos	Citopenia constante en una o más de las líneas siguientes: eritroide (Hb < 11/dL); neutrofílica (< 1.500/uL) o megacariocítica (plaquetas < 100.000/uL) con la exclusión de enfermedades hematológicas y no hematológicas como causa de citopenia/displasia	
B. Criterios decisivos (relacionados con el SMD)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Displasia en al menos el 10% de las células de 1 o más de las líneas mieloides en médula ósea 2. 5-19% de blastos en médula ósea 3. Anomalías cromosómicas típicas, por CG o FISH (+8, -7, 5q-, 20q-, otras) 	
C. Cocriterios	Cuando se cumplen prerrequisitos pero no los criterios decisivos, y presenta clínica (p. ej., anemia macrocítica con requerimiento transfusional)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Fenotipo atípico en médula ósea por citometría de flujo que indica población monoclonal 2. Datos moleculares de clonalidad: HUMARA, perfil génico, mutaciones puntuales (RAS) 3. Disminución de formación de colonias en médula ósea y sangre periférica

CG: citogenética convencional; FISH: hibridación in situ fluorescente; Hb: hemoglobina; HUMARA: human androgen receptor X-chromosome inactivation assay; SMD: síndromes mielodisplásicos

Fuente: Extraído de: Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos. Guías españolas de diagnóstico y tratamiento de los síndromes mielodisplásicos y la leucemia mielomonocítica crónica. *Haematologica* 2012; 97 (Supl. 5).

En la exploración física destacan signos de anemia; en aproximadamente el 20% de los pacientes encontramos esplenomegalia. La mielodisplasia se ha aunado a algunas lesiones cutáneas poco comunes, como el síndrome de Sweet (dermatosis neutrofílica febril).^{4,6}

DIAGNÓSTICO:

El diagnóstico de los SMD requiere poner en marcha un procedimiento amplio que permita excluir la existencia de otras enfermedades que presenten algunas características comunes. Es imprescindible tener presente que mielodisplasia no es sinónimo de SMD. Al no disponer de un dato patognomónico de SMD en todos los casos se debe excluir toda causa de citopenia y displasia transitoria. La necesidad de demostrar las características morfológicas de la displasia complica todavía más el diagnóstico debido a la inexactitud en la evaluación de la atipia celular, sujeta a la variabilidad interobservador o al manejo y proceso de obtención de las muestras. El diagnóstico es especialmente difícil en pacientes de bajo riesgo porque la displasia podría ser leve y es más probable que su citogenética sea normal. Además, este estudio diagnóstico a menudo se complica por las comorbilidades relacionadas con la edad que provocan un efecto de enmascaramiento y pueden oscurecer la presentación clínica.

El estudio debe comenzar siempre con una historia clínica detallada y exploración física. Se considera imprescindible que recoja los síntomas de anemia, hemorragia o infección, su intensidad y duración. En el estudio de antecedentes

personales, se debe registrar con especial interés los factores de riesgo ya comentados en el apartado de etiopatogenia.

En cuanto a pruebas complementarias, destacan los estudios realizados tanto en sangre periférica (SP) como en médula ósea (MO). En SP, se considera imprescindible tanto un hemograma completo como un frotis, a ser posible sin anticoagulante, teñido con May-Grünwald-Giemsa. En la MO, es imprescindible un aspirado medular para un estudio morfológico y genético. En el estudio citogenético se deberán evaluar al menos 20 metafases, aunque un análisis menor se considera informativo si se detecta una anomalía de carácter clonal. También es imprescindible la realización de una biopsia de MO sobre todo cuando el aspirado medular es hipoplásico, hay sospecha de mielofibrosis y en las citopenias de significado incierto.

El diagnóstico de SMD debe hacerse según los criterios de la OMS de 2008 (Tabla 1). En ausencia de criterio decisivo, el cumplimiento de los cocriterios puede ayudar a establecer la condición de "sospecha alta de SMD". Si el único criterio decisivo es el cariotipo anormal, el cuadro debe considerarse también como de "sospecha alta de SMD".

Siempre debemos realizar un diagnóstico diferencial que incluya las siguientes entidades: deficiencias de hierro, cobre, vitamina B12 y ácido fólico, citopenias tóxicas, enfermedad crónica hepática o renal, anemia de procesos crónicos, citopenias autoinmunes, HPN, infecciones víricas, leucemia de linfocitos grandes granulares y enfermedades hematológicas congénitas.^{1,4}

Debido a la clínica inespecífica comentada y al tipo de pacientes que sufren SMD es habitual que el primer contacto con el acto sanitario se produzca en la Atención Primaria. Distintos estudios han demostrado el infradiagnóstico de los SMD, sobre todo en Atención Primaria donde hay una alta tolerancia a una anemia leve en pacientes ancianos.⁷ Debido a esto han surgido diferentes algoritmos de manejo que ayudan a tomar la decisión sobre cuando derivar al especialista. (Anexo 2).⁴

CLASIFICACIÓN Y PRONÓSTICO:

Además es necesario clasificar a los pacientes con SMD según distintas clasificaciones usadas actualmente para ello. La clasificación Franco-Americana-Británica (FAB) clasifica en base a la morfología y recuento de blastos en MO (Anexo 3). La clasificación de la OMS modifica la FAB ya que además toma en consideración las características cito e inmunogenéticas (Anexo 3). Junto a estas clasificaciones, también encontramos otros 2 sistemas pronósticos aplicados en la práctica clínica. El International Prognostic Scoring System (IPSS) divide a los pacientes en distintos subgrupos: bajo y alto riesgo, basándose tanto en la supervivencia como en la probabilidad de evolucionar a leucemia mieloide aguda (LMA) (Anexo 4). Actualmente se ha realizado una revisión de esta clasificación, IPSS-R, que aunque sigue basándose en las variables presentes en el IPSS, presenta nuevas categorías y estratifica a los pacientes en 5 grupos de riesgo (muy bajo, bajo, intermedio, alto y muy alto) (Anexo 5). El WHO-based Prognosis Scoring System (WPSS) es otro sistema que predice la probabilidad de evolución a leucemia y supervivencia; no obstante, su uso no se ha generalizado por la subjetividad de la valoración de la displasia morfológica y en los criterios para iniciar el soporte transfusional, y probablemente porque no aporta más que el IPSS (Anexo 6).^{1,4}

TRATAMIENTO:

El tratamiento debe ser individualizado para cada paciente, basándonos en las diferentes clasificaciones explicadas en el apartado anterior. En los pacientes de alto riesgo se trata de modificar la historia natural de la enfermedad y prolongar la esperanza de vida. Por el contrario,

en los de bajo riesgo el objetivo terapéutico se orienta hacia mejorar la calidad de vida.

En primer lugar, es necesario definir la situación basal del paciente. Debido a que la gran mayoría son de edad avanzada habrá que realizar una evaluación integral del paciente, mostrando especial interés en las comorbilidades (hay numerosas escalas, pero fundamentalmente hay 4 que pueden tener interés en los pacientes con SMD: índice de Charlson, índice de Sorrow, índice de Lee, índice de comorbilidad en SMD de Della Porta y Malcovatti).

Una vez establecida la situación basal del paciente ya podemos individualizar su tratamiento. Existen diversas estrategias y posibilidades terapéuticas, a continuación se expone un resumen de todas ellas y de sus posibles indicaciones:

1. Transfusión de concentrados de hematíes: en uno u otro momento de la enfermedad todo paciente con SMD recibe una transfusión para el control de la anemia. Existen ciertos valores de referencia pero la indicación también es individualizada. Los riesgos asociados son conocidos, pero sobre todo hay que prestar atención a la sobrecarga férrica, especialmente en pacientes de bajo riesgo.
2. Agentes estimulantes de eritropoyesis (AEE) (epoetina, darbopoetina): son la primera opción de la anemia sintomática de los SMD de bajo riesgo. Previo a su utilización habría que aplicar el modelo predictivo de respuesta para decidir su empleo.
3. Profilaxis antibiótica y empleo de G-CSF: aunque parece lógica su utilización, no se deben emplear a menos que ello ayude a la prevención de cuadros infecciosos graves recidivantes, o pueda suponer una limitación a la administración de tratamientos activos, cuando estén indicados.
4. Transfusión de concentrados de plaquetas: debe ser restrictivo debido al riesgo de alo sensibilización y refractariedad plaquetaria. Se realiza ante la presencia de sangrado o coexistencia de factores de riesgo para el mismo.
5. Lenalidomida: con una potente capacidad inmunomoduladora y antiangiogénica,

debería considerarse de elección en pacientes con delección 5q y dependencia transfusional con baja probabilidad de respuesta a AEE. También se puede considerar en casos seleccionados sin delección 5q. La experiencia en SMD de alto riesgo es muy limitada.

6. Tratamiento inmunosupresor (gammaglobulina antitumoral combinada o no con ciclosporina A, alemtuzumab): debe reservarse para pacientes en los que han fracasado otras líneas previas de tratamiento y presentan una elevada probabilidad de respuesta. Debido a su alta complejidad y toxicidad debe ser administrado en centros con experiencia.
7. Agentes hipometilantes (azacitidina y decitabina): es preferible la azacitidina la cual es considerada de primera línea en SMD de alto riesgo que no son candidatos a tratamiento intensivo así como aquellos que no dispongan de donante apropiado. En los pacientes de bajo riesgo podría considerarse en aquellos sin respuesta o tras fracaso a AEE, y en pacientes con presencia de delección 5q no respondedores a lenalidomida.
8. Quimioterapia de tipo Leucemia Mieloide Aguda (una antraciclina y citarabina): en pacientes de bajo riesgo no está indicada inicialmente, en SMD de alto riesgo puede ser apropiado en candidatos a tratamiento intensivo, que no dispongan de donante y sean menores de 65 años, no tengan comorbilidades graves y presentan una citogenética de riesgo favorable.
9. Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos: es la única alternativa terapéutica curativa en pacientes con SMD, sin embargo en pacientes de bajo riesgo no es de primera línea si no que se suele esperar hasta la progresión de la enfermedad. En los pacientes de alto riesgo, es el tratamiento de elección que se realizará tan pronto como se localice un donante adecuado.^{1,8}

ÍNDICES PRONÓSTICOS ACTUALES:

En la actualidad existen diversos índices pronósticos: IPSS, WPSS, IPSS-R, MDA-LR, MDAS, FPSS, basados en citometría,... Pero los más utilizados en la actualidad son los tres primeros, los cuales se comentan a continuación:

1. IPSS (Anexo 4):

Esta clasificación se publicó en 1997 en un esfuerzo por mejorar los modelos de pronóstico iniciales desarrollados después de la publicación de la clasificación FAB de los SMD. El análisis multivariado identificó las 3 variables independientes más importantes tanto para la supervivencia global (SG) como para la evolución a LMA reflejadas en la tabla del Anexo 4.

Es fácil de calcular, porque se basa en la información obtenida en el estudio diagnóstico de la enfermedad.

De este modo, estratifica a los pacientes en 4 grupos con diferencias estadísticamente significativas en SG y tasa de progresión a LMA:

- Bajo riesgo: mediana de SG: 5,7 años.
- Intermedio-1: mediana de SG: 3,5 años.
- Intermedio-2: mediana de SG: 1,1 años.
- Alto riesgo: mediana de SG: 0,4 años.

El IPSS es capaz de predecir el curso evolutivo de los pacientes, tanto no tratados como sometidos a alo-TPH o QT de tipo LMA. También mostró que la mortalidad por complicaciones de la insuficiencia medular y comorbilidades juega un papel más importante en los pacientes de bajo riesgo, mientras que la evolución a LMA es más prominente en pacientes de alto riesgo. Un trabajo más reciente ha demostrado que el IPSS se puede utilizar para predecir los resultados del trasplante. Además, puede ser empleado de forma dinámica, tanto al diagnóstico como durante la evolución de la enfermedad. Por todo ello, desde su publicación ha sido considerado el sistema pronóstico de referencia para establecer el pronóstico individual y planificar el tratamiento, así como para el diseño de ensayos. Sin embargo, el IPSS presenta importantes limitaciones, entre las que se encuentra la falta de citogenética disponible en un número elevado de pacientes (> 30%), la asignación inadecuada del riesgo para muchas alteraciones citogenéticas, especialmente en las de riesgo intermedio, el peso excesivo de los blastos en relación con la citogenética, así como la ausencia de reconocimiento de otras características con peso pronóstico independiente demostrado.^{1,9}

2. WPSS (Anexo 6):

En 2002, la OMS formuló una nueva propuesta para la clasificación de los SMD basándose en la

morfología celular de la médula ósea, recuento de blastos, número de series afectadas, y un subtipo SMD único definido por del(5q). Un grupo italiano evaluó el valor pronóstico de la nueva clasificación de la OMS y demostró que los subgrupos morfológicos, las categorías citogenéticas del IPSS y las necesidades transfusionales tenían, cada uno, un valor pronóstico en los SMD. Extendieron este análisis para evaluar los factores pronósticos significativos teniendo en cuenta los cambios en el tiempo, para desarrollar el WPSS, un modelo pronóstico dinámico que estratifica a los pacientes en 5 grupos de riesgo. También fue validado para la obtención de valores pronósticos con respecto a los resultados que se obtendrían con un trasplante. La principal ventaja de este sistema es la capacidad de ser utilizado para pronósticos seriados. Además, permite una mejor estimación del momento óptimo para el trasplante que el IPSS sobre todo porque incluye la dependencia transfusional, un factor pronóstico negativo independiente para el resultado del trasplante.

Uno de los puntos más controvertidos es la inclusión de la necesidad transfusional como criterio, porque aunque ha demostrado ser un claro factor pronóstico de la enfermedad, puede estar sujeta a la subjetividad del profesional sanitario. Por esta razón, fue reemplazado por el nivel de hemoglobina (Hb), <9 g / dl para varones y <8 g / dl para las mujeres. Además la utilización de la clasificación citogenética basada en el IPSS, hace que presente las mismas limitaciones a este nivel.⁹

3. IPSS-R (Anexo 5):

Esta revisión realizada por Greenberg et al. en 2012, trata de corregir las limitaciones del IPSS. El análisis multivariado demostró que las mismas características principales presentes en el IPSS (subgrupos citogenéticos, porcentaje de blastos en la médula, y citopenias) conservan gran impacto pronóstico en el IPSS-R (en orden de peso estadístico descendente). Sin embargo, el pronóstico más preciso en los resultados clínicos (supervivencia y evolución a LMA) usando el IPSS-R se demostró por el refinamiento eficaz de estas características (profundidad de citopenias, división de blastos en la médula <5%, y citogenético más precisa). También demostró un mejor poder pronóstico con categorías más precisas en comparación con 4 grupos en el IPSS. En particular, una proporción sustancial de los pacientes catalogados previamente dentro de las categorías IPSS Intermedio-1 y -2 se separaron más precisamente en las 5 del IPSS-R. Estas 5 categorías pronósticas son: muy bajo, bajo, medio, alto y muy alto, con una mediana de

SG significativamente distinta (8.8, 5.3, 3, 1.6 y 0,8 años, respectivamente).

Un componente importante de este esquema fue la provisión de 5 subgrupos citogenéticos (vs 3 en el IPSS) en base a un mayor número de categorías cromosómicas específicas de pronóstico frente a 6 en el IPSS. Este aumento con el aumento de su peso pronóstico, fue el resultado de un mayor número de pacientes disponibles para el análisis de algunas de las citogenéticas relativamente raras, lo que permitió la caracterización específica de muchos de los subgrupos citogenéticos que previamente habían sido etiquetados en el IPSS como "otros".

La división de los pacientes con blastos en la médula <5% en aquellos con 0% -2% y >2 - <5% también influyó en una mejora de la precisión.

El recuento de la profundidad de las citopenias y no solo su presencia demostró ser un parámetro útil para la estratificación. De hecho los niveles de hemoglobina están sustituyendo a las necesidades transfusionales como criterio en la clasificación WPSS.

El impacto de la edad fue un factor pronóstico importante para la supervivencia global, aunque no para la evolución de la LMA. Este efecto ya había sido demostrado con el IPSS y en otros estudios. La edad como una variable pronóstica tiene alguna influencia en todos los grupos de riesgo, pero con un mayor impacto en la parte baja.

Alguna característica adicional en el IPSS-R para predecir la supervivencia, aunque no para la evolución de la LMA son: estado funcional, niveles de ferritina sérica y niveles de LDH y β 2-microglobulina. Fue relevante que, a pesar de que estas características tuvieron algún impacto aditivo sobre la supervivencia, este efecto fue relativamente menor para determinar las categorías de riesgo pronósticos en comparación con el de las características principales. Ninguna de estas características tuvo impacto pronóstico aditivo sobre el potencial de transformación a LMA.^{9, 10}

4. MDA-LR y MDAS:

En el centro oncológico M.D. Anderson (MDACC) se estudiaron los pacientes con SMD para tratar de ajustar mejor su pronóstico.

En un esfuerzo por caracterizar mejor el pronóstico de los pacientes del IPSS de bajo riesgo o Intermedio-1 se evaluaron para determinar las características que predicen una supervivencia más corta. El análisis multivariado de las características clínicas demostraron que citogenéticas desfavorables, niveles de hemoglobina y plaquetas, y porcentaje de blastos en médula se asociaron significativamente con la supervivencia. Estas variables fueron ponderadas y se utilizan para desarrollar el MDA-LR que

estratificó a los pacientes en tres grupos de riesgo. Este análisis también incluyó pacientes con leucemia mieloide crónica y SMD secundario. Las limitaciones fueron similares a la IPSS y WPSS.

El grupo en MDACC también evaluó qué características de pronóstico eran importantes en cualquier momento del curso de la enfermedad. El análisis multivariado identificó varios factores adversos como valores independientes continuos y categóricos, incluyendo:

- Estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).
- Edad avanzada.
- Anemia.
- Trombocitopenia.
- Aumento de blastos en médula.
- Leucocitosis.
- Cromosoma 7 o anomalías complejas.
- Transfusiones previas.

Estos factores y patrones de la enfermedad se sopesaron y se utilizaron para desarrollar el modelo de MDAS, que estratificó a los pacientes en cuatro categorías de riesgo. El MDAS era más complejo en comparación con la puntuación más simple IPSS y el impacto de la terapia previa en el análisis del pronóstico en estos pacientes fue incierto. Las ventajas generales de este modelo fueron la inclusión de poblaciones de pacientes no incluidos en los modelos del IPSS o WPSS anteriores, la capacidad de este modelo de ser usado para el pronóstico dinámico, y la identificación de los pacientes del IPSS de bajo riesgo con características de mayor riesgo.⁹

SMD DE BAJO RIESGO Y SU TRATAMIENTO:

Deben emplearse los índices pronósticos IPSS, WPSS e IPSS-R para establecer la categoría de riesgo de acuerdo con el apartado anterior. En caso de discrepancia entre los índices pronósticos, se aconseja adoptar el de peor pronóstico, especialmente en pacientes jóvenes. Se consideran como **pacientes de bajo riesgo** (mediana esperada de SG superior a 30 meses) los que presentan:

1. IPSS de riesgo bajo, y WPSS y IPSS-R bajo y muy bajo.
2. IPSS intermedio-1, y WPSS y IPSS-R de riesgo intermedio que no tengan ninguna de las siguientes características:
 - Anomalía citogenética de riesgo alto o muy alto del IPSS-R
 - Plaquetas $< 30 \times 10^9/L$
 - PMN $< 0,5 \times 10^9/L$

- Mielofibrosis (grados 2-3 del consenso europeo).

En los pacientes con SMD de bajo riesgo, la expectativa de vida es superior y en ellos el tratamiento tiene como intención mejorar la calidad de vida y la sintomatología, en especial la anemia. El hecho de mejorar la anemia parece tener una especial relevancia en la calidad de vida de los pacientes, lo que ya en sí mismo sería un objetivo bastante ambicioso. El primer paso en el manejo de estos pacientes consiste en identificar quiénes son candidatos a recibir tratamiento. Las alteraciones que pueden ser causa para iniciarlo son principalmente las citopenias:

- La anemia es la principal causa de tratamiento. Una cifra inferior a 10 g/dL se considera motivo de inicio.
- Una trombocitopenia inferior a $30 \times 10^9 / L$ se considera candidato a tratamiento. Las trombocitopenias más moderadas (entre 30 y $100 \times 10^9 / L$) se realiza seguimiento, pero en ausencia de sangrado no son subsidiarias de tratamiento.
- Una neutropenia grave ($< 0,5 \times 10^9 / L$) se asocia a una menor supervivencia, por lo que debe ser considerada motivo de inicio de tratamiento. Pero la decisión debe ser individualizada, independientemente de la cifra de neutrófilos.¹

El tratamiento se divide en Tratamiento de soporte, el cual reciben todos los pacientes, y con lleva el tratamiento de la anemia, neutropenia, trombocitopenia, sobrecarga de hierro transfusional y otras medidas de apoyo. Y el tratamiento activo, para el cual hay unas indicaciones en cada situación.

1. Tratamiento de la anemia:

La anemia crónica se asocia con un deterioro significativo del estado funcional y con un peor pronóstico en aquellos que además asocian comorbilidad cardíaca, ya que la anemia incrementa el gasto cardíaco, conduce a la hipertrofia ventricular y exacerba los síndromes coronarios.

El tratamiento de la anemia se puede realizar con soporte transfusional o con agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE).

El soporte transfusional de concentrados de hemáties (CH) es el pilar del tratamiento. Tanto las cifras que indican realizarlo como la cantidad usada deben individualizarse en cada caso. Parece recomendable mantener una Hb pretransfusional entre 8 y 10 g/dL, así como la transfusión de 2 CH en cada acto.

En cuanto a los AEE mejoran los niveles de Hb y reducen las necesidades transfusionales. Pueden verse favorecidos por la asociación con factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF), en especial en aquellos pacientes que no responde inicialmente a los AEE o lo hacen brevemente, y en las anemias refractarias sideroblásticas. La indicación fundamental es la presencia de anemia sintomática, generalmente Hb <10 g/dL y con elevada probabilidad de respuesta. Los principales factores predictivos de respuesta son: niveles séricos de EPO (<500 U/L), porcentaje de blastos en MO (<10%), tener un IPSS bajo o intermedio-1, diagnóstico de anemia refractaria, cariotipo normal, independencia transfusional pre-tratamiento y duración corta de la enfermedad. Los dos más importantes son el nivel sérico y la dependencia transfusional, como se muestra en la Tabla 2.

En cuanto a las dosis, se recomienda iniciar con dosis altas:

- Epoetina: 60.000-80.000 UI/semana.
- Darbopoetina: 300 µg/semana.

La duración media de la respuesta a AEE es de 2 años, existiendo pacientes cuya respuesta dura hasta 10.¹¹

2. Tratamiento de la neutropenia:

En pacientes con SMD de bajo riesgo poseen influencia pronóstica independiente en la supervivencia global y en la supervivencia libre de progresión a LMA. Aun así el uso de antibióticos profilácticos solo está justificado en casos muy concretos, como en aquellos en tratamiento mielotóxico e infecciones graves o antecedentes de las mismas.¹

3. Tratamiento de la trombocitopenia:

La trombocitopenia ocurre en aproximadamente la mitad de pacientes con SMD de bajo riesgo. Además el tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad, como lenalidomida o hipometilantes, pueden hacer que sea más grave. El único tratamiento disponible son las transfusiones de concentrados de plaquetas con el consiguiente riesgo de aloinmunización en los pacientes politransfundidos. Los agonistas de los receptores de la trombopoyetina están siendo testados en diversos ensayos clínicos, como monoterapia en pacientes de bajo riesgo o combinados con fármacos modificadores de la enfermedad. El romiplostim reduce el número de eventos hemorrágicos en comparación con el placebo en aquellos pacientes con < 20 x 10⁹ /L plaquetas. El perfil de seguridad de romiplostim fue comparable con el del soporte, pero se observó un mayor número de casos con presencia de blastos en SP > 10% en el grupo que recibió romiplostim, que en general se resolvió con la suspensión del fármaco. El ensayo fue suspendido prematuramente por el potencial aumento del riesgo de evolución a LMA, pero posteriormente no se han encontrado diferencias significativas en SG y supervivencia libre de LMA. Otro análogo es el eltrombopag, diferentes ensayos están estudiando sus resultados en SMD de bajo riesgo y los resultados preliminares son esperanzadores, con buenos resultados y pocos efectos adversos.¹²

4. Tratamiento de la sobrecarga de hierro:

En muchos pacientes, las transfusiones repetidas de CH originan una sobrecarga de hierro. El número de transfusiones y la ferritina sérica tienen un impacto pronóstico negativo independiente sobre la supervivencia, que es particularmente evidente en los pacientes de menor riesgo. En consecuencia, se considera

Tabla 2: Modelo predictivo de respuesta a AEE en pacientes de bajo riesgo.

Variable	Value	Score	Value	Score
Transfusion need ^a	<2 U/month	0	≥2 U/month	1
Serum-Epo ^a	<500 U/l	0	≥500 U/l	1

Predicted response rate: total score 0 = 74%, 1 = 23%, 2 = 7%.

^a Pre-treatment evaluation.

Fuente: Extraído de: *Hellström-Lindberg E, van de Loosdrecht A. Erythropoiesis stimulating agents and other growth factors in low-risk MDS. Best Pract Res Clin Haematol. Dec 2013, Volume 26: 401-410.*

obligado monitorizar la sobrecarga de hierro. Esta monitorización debe realizarse mediante mediciones seriadas de ferritina, transferrina e índice de saturación de transferrina (IST) y, además, la concentración de hierro hepático por RM, con objeto de evitar valoraciones inexactas basadas exclusivamente en la determinación de ferritina, que no siempre concuerda con el hierro hepático. Sería deseable poder efectuar también RM cardiaca para valorar el depósito de hierro en el corazón y poder así delimitar su intervención en la cardiopatía que con frecuencia presentan estos pacientes. Así pues se iniciaría el tratamiento en los SMD en fase transfusional periódica en los últimos 6 meses en pacientes que al menos hayan recibido 10 CH por su mielodisplasia y/o presenten ferritina >1.000 ng/mL, con IST >60%. El objetivo no puede ser eliminar la sobrecarga, sino mantenerla en unos niveles que no causen daño visceral.

El fármaco de primera elección es el deferasirox (10-35 mg/kg/día), aunque existen otras alternativas como la deferoxamina (se administra de manera subcutánea lo que puede ser difícil para ciertos pacientes). El tratamiento quelante ha demostrado no solo mejorar la sobrecarga de hierro, si no también han sido documentadas mejoras hematológicas (plaquetas y neutrófilos). Todo esto hace que en los ensayos realizados la mediana de supervivencia global sea significativamente más alta en aquellos pacientes que han recibido quelación. Estos mismos estudios demostraron que la sobrecarga es más relevante para los pacientes de riesgo bajo e INT-1; para ellos, juega un papel crítico en la exacerbación de la morbilidad preexistente.¹³

En cuanto al tratamiento activo de los SMD de bajo riesgo encontramos las siguientes estrategias:

1. Lenalidomida:

Es un análogo de la talidomida, con una potente capacidad inmunomoduladora y antiangiogénica. Está aprobada para el tratamiento de SMD de bajo riesgo con delección 5q (como única anomalía o con otras asociadas) y anemia dependiente de transfusión en EEUU; en la Unión Europea con delección aislado del 5q cuando otras opciones terapéuticas son insuficientes o inadecuadas. Ofrece beneficios tanto a corto como a largo plazo: altas tasas de independencia

transfusional duradera, alteración de la historia natural de la enfermedad suprimiendo el clon (5q) del, obteniendo respuestas citogenéticas y acompañado por una reducción correspondiente en el riesgo de progresión a LMA y un aumento de la supervivencia. Para lograr resultados óptimos, la dosis y la intensidad del tratamiento precoz son fundamentales. Una dosis de inicio de 10mg/día demostró mejores resultados que 5 mg/día. Aunque muchos pacientes comienzan a responder en el ciclo 1, otros no lo hacen hasta pasados 4 ciclos y, por esta razón, la respuesta a la lenalidomida debe evaluarse después de 2-4 meses de tratamiento. La relación entre los beneficios a corto plazo del tratamiento con lenalidomida (independencia transfusional, respuesta citogenética) y a largo plazo es compatible con la maximización de la duración del tratamiento con lenalidomida, incluso después de que se observe una respuesta. Por lo tanto, en los casos en los que surja alguna toxicidad hematológica asociada al tratamiento (neutropenia en 34-75%, trombocitopenia 22-44%) deben ser gestionados de forma óptima con la interrupción del tratamiento y/o la reducción de la dosis, o con la finalización del tratamiento sólo cuando sea necesario. Otras complicaciones menos frecuentes e importantes son los trastornos digestivos (estreñimiento y diarrea), y presencia de fatiga y toxicidad cutánea.

Estudios actuales concluyeron que una mutación en el gen TP53 se ha asociado con tasas más bajas de respuesta a lenalidomida. En la actualidad, no existen directrices claras sobre cómo gestionar estos pacientes. No se sabe si sus resultados mejorarán con el tratamiento con agentes hipometilantes o el trasplante.¹⁴

Hay diversos ensayos en marcha que están estudiando la combinación de lenalidomida con otros fármacos:

- Lenalidomida+Ezatiostat en paciente con SMD de bajo riesgo sin del 5q, obteniendo resultados satisfactorios en cuanto a independencia transfusional, incluso en trombocitopénicos.
- Lenalidomida+Alfa-epoetina en pacientes con pobre respuesta a AEE, obteniendo buenos resultados: mejora de respuesta.
- Lenalidomida+Romiplostim, para mejorar la trombocitopenia producida por el tratamiento, con notable reducción de eventos hemorrágicos.¹⁵

Tabla 3: Factores que predicen una mejor respuesta a tratamiento

Variable	Impact		
	Favorable	No effect	Unfavorable
Disease status	RA, RAEB, IPSS low/int-1		RARS, Secondary MDS Advanced MDS
HLA type	DR15		
Age	<60 years		
Sex	female		
Duration of transfusion dependence	short		
Karyotype	trisomy 8	other karyotype	
IST regimen	ATG+CSA		
Other		PNH Hypoplastic marrow	

Fuente: Extraído de: Parikh A, Olnes MJ, Barret AJ. Immunomodulator treatment of myelodysplastic syndromes: antithymocyte globulin, cyclosporine, and alemtuzumab. *Semin Hematol.* 2012 Octubre ; 49(4): 304–311.

2. Tratamiento inmunosupresor (TIS):

Una indicación de que los SMD se asocian con procesos autoinmunes es el hallazgo en numerosos estudios de los perfiles de citoquinas inflamatorias. Sin embargo, la mayoría de los datos apoyan un papel central de la supresión de los linfocitos T progenitores como causa de insuficiencia de la médula y citopenias. Esta disfunción inmune es la base fisiopatológica para la consideración de TIS en los SMD. Los factores asociados a una mejor probabilidad de respuesta quedan expuestos en la Tabla 2.

La pauta habitual suele ser el uso de gammaglobulina antitimocítica (ATG) combinada o no con ciclosporina A (CsA).

Debido a que los estudios realizados para investigar el TIS son escasos y con estrictos criterios de selección, no está del todo claro qué método de tratamiento emerge como el más favorable. Sin embargo, con la condición de que aún se necesitan estudios futuros, es razonable concluir que el sirolimus es menos eficaz, y alemtuzumab puede ser superior a otros agentes individuales.

El tratamiento de los SMD con anticuerpos antilinfocitarios es claramente una terapia eficaz para pacientes seleccionados. Existe una clara necesidad de estudios en un gran número de pacientes para evaluar y comparar estrategias prometedoras. Las cuestiones sin resolver son si TIS puede optimizarse aún más. Alemtuzumab parece ser la mejor opción de anticuerpo para una evaluación adicional. La combinación de un anticuerpo con tratamiento anti-TNF con etanercept también merece consideración. No está claro si los pacientes con SMD con enfermedad más avanzada también podrían responder con mayor frecuencia si el TIS se ha optimizado, por esta razón, será importante continuar explorando.^{1, 16, 17, 18}

3. Azacitidina:

Es un fármaco hipometilante que en la actualidad sólo está aprobado su uso en el SMD de alto riesgo, en España. Sin embargo su uso en los de bajo riesgo puede estar justificado por varios motivos. En primer lugar los factores asociados a peor respuesta en SMD de alto riesgo (tratamiento previo con citarabina a dosis bajas, presencia de más del 15% de blastos y cariotipo anormal) son menos frecuentes en SMD de bajo riesgo. Y en segundo lugar, los datos disponibles sugieren que las respuestas en SMD en bajo riesgo son iguales (si no superiores) a las observadas en pacientes de alto riesgo. Existe un ensayo en fase III comparando el uso de 5-AZA oral vs placebo en pacientes de bajo riesgo con dependencia transfusional por anemia y trombocitopenia. Si se debe tratar con AZA o no es una decisión clínica difícil. La presencia de trombocitopenia sintomática y/o neutropenia y un aumento gradual de blastos en la médula ósea podría fomentar el uso de AZA. Sin embargo, hay que tener en cuenta que no se ha confirmado que el tratamiento con AZA mejora la supervivencia en SMD de bajo riesgo.^{1, 12, 19}

4. Transplante alogénico de progenitores hematopoyéticos:

Aunque es el único tratamiento curativo de los SMD, en los de bajo riesgo se recomienda posponer hasta que desarrolle una nueva anomalía citogenética, las citopenias sean muy significativas o escale a un riesgo más alto en las clasificaciones pronósticas.¹²

De acuerdo con las recomendaciones mayoritarias, en el Anexo 7 se muestra un algoritmo de manejo de estos pacientes.

SUBTIPO DE PEOR PRONÓSTICO:

La experiencia clínica ha sugerido que una proporción significativa de los denominados pacientes de bajo riesgo mueren de complicaciones relacionadas con la enfermedad más que de progresión a leucemia aguda.

La revisión realizada por Mishe Mittelman et al. en 2010²⁰ recogió todas las investigaciones hasta la fecha sobre este tema, llegando a establecer una serie de parámetros que identificaba a estos pacientes concretos.

Poor prognostic features (PPF) in lower risk MDS (LrMDS).

Class of markers	PPF
Clinical/demographic	Older age
	Gender (male)
	Poor performance status
	Co-morbidities
	Transfusion needs
	Iron overload
Lab values	High serum ferritin
	Hb ↓
	PLT ↓
	ANC ↓
Bone marrow (BM)	High LDH
	BM fibrosis
	CD34+ clusters
	Multi-lineage dysplasia
Immunophenotyping	Normal/high cellularity
	↑ HLA-Dr
	Low CD11b
	↑ CD34
	↑ CD13
	↑ CD45
Clonality	Flow score
	Clonal granulocytes
Cytogenetics	Additional chromosomal abnormalities
	Chromosomal instability
Telomeres	Short telomeres
	High telomerase activity
Apoptosis	↑ BCL2
	↑ Caspase 3
	Survivin (???)
	Cell senescence (PIG INKa4)
Genetic/epigenetic/molecular	P15 INK4b methylation
	CTNNA1
	High methylation
	Unmutated TET2
	LEF1 down regulation
	ASXL1 mutation
6-gene poor risk signature	

Fuente: Extraído de: Mittelman M et al. *The lower risk MDS patient at risk of rapid progression.* *Leuk Res.* 2010 Dec; 34(12):1551-1555.

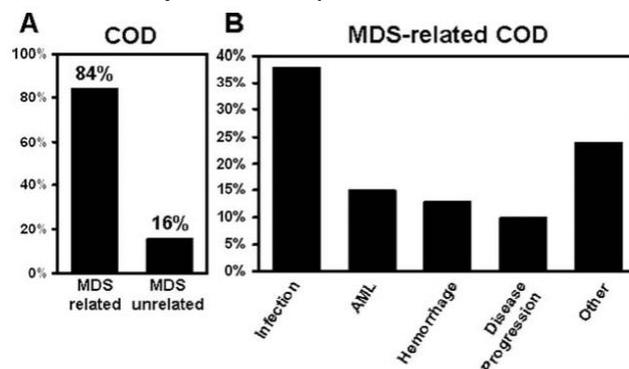
El más destacado de todos estos estudios fue el realizado en 2008 por García Manero et²¹ para, además de establecer las características principales que definían a estos pacientes, desarrollar un sistema pronóstico propio de ellos. Se realizó con una cohorte de 856 pacientes

catalogados de bajo riesgo o intermedio, y derivados al MD Anderson Cancer Center. Las características definidas fueron similares a las ya comentadas. En cuanto al sistema pronóstico, establecieron 3 sub-categorías con distintas supervivencias cada una:

- Categoría 1, con supervivencia media de 80.3 meses.
- Categoría 2, con supervivencia media de 26.6 meses.
- Categoría 3, con supervivencia media de 14.2 meses.

En dicho estudio concluían que los pacientes incluidos en las categorías 2 y 3, deberían recibir tratamiento activo de la enfermedad (inclusión en ensayos clínicos de fármacos, trasplante de progenitores hematopoyéticos,...) y no sólo el tratamiento de soporte que recibían.

En otro estudio realizado en 2010²² sobre la identificación de las causas de muerte en pacientes con SMD de bajo riesgo, se aplicó el método pronóstico descrito y se observó que en una cohorte de 273 pacientes sólo el 20% se incluían en la categoría 1, es decir, que 8 de cada 10 pacientes estratificados como de bajo riesgo sufrieron una peor evolución de lo esperado, con una esperanza de vida acortada significativamente. En cuanto a las causas de muerte, ya que eran poco conocidas en estos pacientes, se observó que el 85% de las muertes se debían a causas relacionadas con la enfermedad. Este hecho lleva a plantearse si estos pacientes no serían subsidiarios de recibir un tratamiento más activo que el tratamiento de soporte que reciben: podría utilizarse menos dosis de agentes hipometilantes, combinaciones de lenalidomida y factores de crecimiento, o realizar ensayos clínicos para establecer un nuevo manejo de estos pacientes.



COD: cause of death

Posteriormente, en 2012, Rafael Bejar et al. realizó un estudio para validar y mejorar el

sistema pronóstico explicado de pacientes de bajo riesgo (LR-MDS)²³. En primer lugar, la validación se llevó a cabo en una cohorte de 288 pacientes que se dividieron, según sus características clínicas en las 3 categorías establecidas. Encontrando diferencias estadísticamente significativas entre las supervivencias de dichas categorías. El 25% de los pacientes fueron asignados a la categoría de riesgo 3, los cuales tienen una supervivencia media equivalente a la de los pacientes en el grupo de riesgo intermedio-2 del IPSS, un grupo en el que se considera normalmente una terapia más agresiva. Además dicho estudio trató de mejorar la precisión del pronóstico, incluyendo variables genéticas que podían participar en el mismo. Dada la coincidencia entre las características clínicas y las lesiones genéticas, el argumento podría ser que las anomalías moleculares deben ser la forma principal en que se determina el pronóstico de la enfermedad. De hecho, encontraron que las mutaciones en cualquiera de los cuatro genes (ASXL1, RUNX1, TP53, y EZH2) presentes en el 25% de los pacientes llevaban a información pronóstica independiente después de ajustar por categorías de riesgo LR-PSS, lo que demuestra el valor de considerar la información genética para mejorar la determinación del pronóstico. Sin embargo, las variables clínicas parecen aportar información pronóstica que no pueden ser capturados por los análisis moleculares solos, tales como la contribución de las comorbilidades, la evolución de enfermedades y factores microambientales. El estudio concluyó que una combinación de factores clínicos y moleculares es necesaria para definir con mayor precisión el pronóstico. En particular, las anomalías moleculares de pronóstico que no tienen manifestaciones clínicas evidentes son los más importantes a considerar. Por ejemplo, las mutaciones EZH2 están fuertemente asociados con un mal pronóstico en los pacientes asignados a la categoría 2 o 3, pero no están vinculados estrechamente con las características clínicas. Aunque las mutaciones en ASXL1, RUNX1, TP53, y EZH2 aportan información pronóstica independiente de la LR-PSS, sólo las mutaciones EZH2 se mantuvieron como predictores independientes significativos de mal resultado en un modelo final obtenido del análisis de regresión de Cox de los pacientes estratificados por la LR-PSS.

La mejora en el manejo de los SMD dependerá de nuestra capacidad para identificar clínica y, en un futuro próximo, los parámetros moleculares que indiquen los métodos de tratamiento que pueden cambiar el curso natural de la enfermedad. De hecho, la incorporación de las alteraciones moleculares, tales como mutaciones en EZH2 o TP53, en los parámetros clínicos, permitió una mayor exactitud de la puntuación de SMD de bajo riesgo, pero esta integración de los datos clínicos y moleculares se encuentra aún en fase de investigación en la mayoría de los centros. Las terapias que podrían mejorar los síntomas relacionados con citopenias severas y en última instancia prolongar la supervivencia en lugar de simplemente ofrecer atención de apoyo son críticos, especialmente en paciente en los que la edad avanzada es un factor limitante para las intervenciones curativas.²⁴

Una de las opciones terapéuticas que podría plantearse en estos casos es el uso de agentes hipometilantes como la Azacitidina. A pesar de que su uso está restringido para SMD de alto riesgo existen datos de hasta un 40% de respuestas a la misma en pacientes catalogados de bajo riesgo y que presentaban características de peor pronóstico: severa trombocitopenia, dependencia transfusional y la mayoría con un porcentaje de blastos entre 4-9% (todas estas características los hacía situarse en la categoría 3 del LR-MDS)²⁵. Estos datos, junto con los resultados de un reciente estudio de fase II de la decitabina²⁴ en 22 pacientes con IPSS bajo e intermedio (41% de ellos con la categoría 3 de la MDA puntuación de menor riesgo), que resultó una tasa de respuestas del 23%, son los primeros en apoyar el papel de los agentes hipometilantes en pacientes con enfermedad de bajo riesgo clásico, pero cuyo pronóstico es más pobre de lo esperado según los parámetros clínicos. Estos resultados también plantean la cuestión de si el paradigma tradicional de no ofrecer tratamientos activos a pacientes con supuesta SMD de bajo riesgo es todavía aceptable. La mayoría de las guías actuales para el tratamiento de pacientes SMD todavía los separa de acuerdo con el riesgo obtenido en el IPSS. Sin embargo, algunas guías más recientes, como la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Versión de 2015 y las guías españolas para el diagnóstico y el tratamiento de SMD¹ incorporan algunos de estos parámetros clínicos

(trombocitopenia grave, cariotipo adverso, el aumento de blastos en la médula, neutropenia y severa/moderada fibrosis en médula ósea), en un intento tanto de informar sobre los tratamientos como de, y más importante, clasificar los pacientes de bajo riesgo en base a parámetros clínicos identificados por análisis retrospectivo de series amplias de pacientes.

La otra posible opción terapéutica que se podría plantear en estos casos sería el trasplante de progenitores hematopoyéticos. Como ya se ha comentado anteriormente, esta opción en los pacientes de bajo riesgo se reserva para cuando la enfermedad avanza. Pero, ¿y en los casos de los que estamos hablando de peor pronóstico? En la actualidad hay pocos estudios realizados. Uno de ellos, afirma que una estrategia de retraso del trasplante es recomendable para los pacientes con enfermedad temprana, es decir, aquellos con bajo IPSS y el riesgo bajo o muy bajo WPSS. Sin embargo, se debe ofrecer a los pacientes elegibles pertenecientes a las categorías de riesgo intermedio, en particular, a aquellos con intermedio-1 IPSS, ya que esta estrategia ofrece el mejor beneficio de supervivencia²⁶. En otra revisión realizada en 2013 se dictan las siguientes recomendaciones sobre el uso del trasplante: en pacientes de edad entre 60 y 65 años con donante con HLA idéntico y ninguna contraindicación para el procedimiento, en caso de trombocitopenia que amenace la vida del paciente; cariotipo considerado como desfavorable por el IPSS-R (incluyendo reordenamientos 3q26); TP53, EZH2, o mutación ASXL1; y en ausencia de la máxima respuesta a agentes hipometilantes o subsiguiente recaída tras la toma de los mismos²⁷.

Una vez analizada la literatura más reciente sobre los SMD, podemos concluir la existencia de un grupo de pacientes que inicialmente se catalogan como de bajo riesgo pero que pueden sufrir un peor pronóstico del esperado. Se han definido las principales características clínicas que acompañan a estos pacientes, así como la necesidad de ampliar y estudiar las características genéticas de los mismos para una estratificación más ajustada. En cuanto al tratamiento, se ha comprobado que el inicio precoz de terapias más agresivas puede ser beneficioso para estos pacientes, aunque clásicamente no sean candidatos a los mismos.

Sin embargo queda mucho todavía por investigar, tanto en el campo genético para identificar y catalogar a estos pacientes, como en el tratamiento más adecuado para cada uno de ellos: fármacos y dosis, momento de inicio del tratamiento,...

BIBLIOGRAFÍA:

1. Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos. Guías españolas de diagnóstico y tratamiento de los síndromes mioelodisplásicos y la leucemia mielomonocítica crónica. *Haematologica* 2012; 97 (Supl. 5).
2. Cogle CR. Incidence and Burden of the Myelodysplastic Syndromes. *Curr Hematol Malig Rep* 2015; 10: 272-281.
3. Xiaomei Ma. Epidemiology of Myelodysplastic Syndromes. *The American Journal of Medicine* 2012; 125: S2-S5.
4. Foran JM, Shammo JM. Clinical Presentation, Diagnosis, and Prognosis of Myelodysplastic Syndromes. *The American Journal of Medicine* 2012; 125: S6-S13.
5. Zhang L, Padron E, Lancet J. The molecular basis and clinical significance of genetic mutations identified in myelodysplastic syndromes. *Leukemia Research* 2015; 39: 6-17.
6. Young NS. Anemia aplásica, mielodisplasias y síndromes relacionados con insuficiencia de médula ósea. En: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al, editores. *Harrison principios de medicina interna*. Vol 1. 18 a ed. Mexico: Mc Graw-Hill; 2012. 887-897.
7. Khan AM. Why are Myelodysplastic Syndromes unrecognized and underdiagnosed?: A primary care perspective. *The American Journal of Medicine* 2012; 125: S15-S17.
8. Lyons RM. Myelodysplastic Syndromes: therapy and outlook. *The American Journal of Medicine* 2012; 125: S18-S23.
9. Jonas BA, Greenberg PL. MDS Prognostic scoring system – Past, present, future. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2015 March; 28(1): 3–13.
10. Greenberg PL et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012 Sept 20; 120 (12): 2454-2456.
11. Hellström-Lindberg E, van de Loosdrecht A. Erythropoiesis stimulating agents and other growth factors in low-risk MDS. *Best Pract Res Clin Haematol*. Dec 2013, Volume 26: 401-410.
12. Gangat N, Patnaik MM, Tefferi A. Myelodysplastic syndromes: Contemporary review and how we treat. *American journal of hematology*. January 2016, Volume 91: 76-89.
13. Taran SJ, Taran R. Role of iron chelation in improving survival: An integral part of current therapy for myelodysplastic syndromes. *South Asian J Cancer*. 2015 Oct-Dec;4(4):186-8.
14. Komrokji RS, List AF. Short- and long-term benefits of lenalidomide treatment in patient with lower-risk del(5q) myelodysplastic syndromes. *Ann Oncol*. 2016 Jan; 27(1):62-8.
15. Ornstein MC, Murkherjee S, Sekeres MA. More is better: Combination therapies for myelodysplastic syndromes. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, Volume 28, Issue 1, March 2015, Pages 22-31.
16. Parikh A, Olnes MJ, Barret AJ. Immunomodulatory treatment of myelodysplastic syndromes: antithymocyte globulin, cyclosporine, and alemtuzumab. *Semin Hematol*. 2012 October ; 49(4): 304–311.
17. Braun T, Fenaux P. Myelodysplastic Syndromes (MDS) and autoimmune disorders (AD): Cause or consequence? *Best Pract Res Clin Haematol*. 2013 Dec; 26(4):327-36.
18. Hata T et al. Long-term outcome of immunosuppressive therapy for Japanese patients with low risk myelodysplastic syndromes. *Int J Hematol*. 2013 Dec; 98(6):687-93.
19. Ishikawa T. Novel therapeutic strategies using hypomethylating agents in the treatment of myelodysplastic syndrome. *International journal of clinical oncology*. February 2014, Volume 19, Issue 1, pp 10-15.
20. Mittelman M et al. The lower risk MDS patient at risk of rapid progression. *Leuk Res*. 2010 Dec; 34(12):1551-1555.

21. G. Garcia-Manero, J. Shan, S. Faderl, et al., A prognostic score for patients with lower risk myelodysplastic syndrome, *Leukemia* 22 (2008) 538–543.
22. F. Dayyani, A.P. Conley, S.S. Strom, et al. Cause of death in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome. *Cancer* 116 (2010) 2174–2179.
23. R. Bejar, K.E. Stevenson, B.A. Caughey, O. Abdel-Wahab, D.P. Steensma, N. Galili, et al., Validation of a prognostic model and the impact of mutations in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *J. Clin. Oncol.* 30 (2012) 3376–3382.
24. J. Falantes, C. Calderón, F.J. Márquez-Malaver, et al., Clinical prognostic factors for survival and risk of progression to acute myeloid leukemia in patients with myelodysplastic syndromes with less than 10% bone marrow blasts and non unfavorable cytogenetic categories. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 13 (2013) 144–152.
25. G. Garcia-Manero, E. Jabbour, G. Borthakur, S. Faderl, Z. Estrov, S. Maddipoti, et al., Randomized open-label phase II study of decitabine in patients with low-or intermediate-risk myelodysplastic syndromes. *J. Clin. Oncol.* 31 (2013) 2548–2553.
26. Alessandrino EP, Porta MG, Malcovati L, et al. Optimal timing of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with myelodysplastic syndrome. *Am J Hematol* 88 (2013) 581-588.
27. Fenaux P, Ades L. How we treat lower-risk myelodysplastic syndromes. *Blood* 121 (21)(2013): 4280-4286.

ANEXO 1.1: Tabla resumen de las principales alteraciones genéticas conocidas actualmente.

Summary of recurrent mutations in MDS.

Class/gene	Gene locus	Mutation (gain or loss of function)	Protein function	Frequency	Prognostic impact
DNA methylation					
<i>TET2</i>	4q24	Loss	Hydroxylation of methylated cytosine, convert 5mC to 5-hmC	20–25%, higher in CMML (50–60%)	Neutral
<i>DNMT3A</i>	2p23	Unknown, ?Loss	DNA methyltransferase, coordinated with histone methylation to further repress transcription	5–10%	Adverse
<i>IDH1/2</i>	2q33.3 and 15q26.1	Unknown, altered function	NADP-dependent isocitrate dehydrogenase, converts isocitrate to α -ketoglutarate (α -KG), also involved in regulation of <i>TET2</i> gene	5–10%	Adverse
Chromatin/histone modification					
<i>ASXL1</i>	20q11	Loss	H3 methylation regulation	14–21%, higher in CMML	Adverse
<i>EZH2</i>	7q35-q36	Loss	Histone methyltransferase to keep gene repression	6.4–12%	Adverse
<i>UTX</i>	Xp11.2	Loss	H3K27 demethylase, in conjunction with the other epigenetic genes (e.g., <i>EZH2</i>), regulate histone methylation	1%	Unknown
Transcription regulation					
<i>RUNX1</i>	21q22.3	Gain	A critical transcriptional factor, incorporated with core binding factor, and involved in regulation of myeloid differentiation	15%	Adverse
<i>BCOR/BCORL1</i>	Xp11.4	Loss	BCL6 corepressor, critical in embryonic development	<5%	Adverse
<i>ETV6</i>	12p13	Loss	ETS transcriptional factor.	<1%	Adverse
<i>SETBP1</i>	18q12.3	Gain	Interacts with a tumor suppressor gene (<i>PP2A</i>), plays a critical role in cell proliferation	2–5%, higher in CMML	Adverse
<i>GATA2</i>	3q21.3	Gain	Transcriptional activator, regulates hematopoietic and endocrine cell lineages	Higher in MonoMAC or Emberger syndromes	Adverse
DNA repair/tumor suppressor					
<i>TP53</i>	17p13.1	Loss	Cell cycle regulation, DNA repair, apoptosis; Ubiquitous tumor suppressor gene	8–10%, higher in MDS with del(5q) (20%)	Adverse
Signal transduction					
<i>JAK2</i>	9p24.1	Gain	Tyrosine kinase activation	2%, higher in MDS with 5q-(6.4%) RARS-T ^a (50%)	Unknown
<i>CBL</i>	11q23.3	Gain	Proto-oncogene, Tyrosine kinase-associated E3 ubiquitin ligase	2–5%, higher in CMML (18.5%)	Adverse, associated with high risk MDS, and more with MDS/MPN
<i>N-RAS</i>	1p13.2	Gain	GTPase signal transducer, oncogene	5–10%, higher in CMML	Adverse in low risk MDS
RNA splicing					
<i>U2AF1</i>	21q22.3	Unknown	U2 small nuclear RNA splicing factor, spliceosome complex assembly	<10%	Unknown
<i>SRSF2</i>	17q25.1	Unknown	Spliceosome complex assembly	10–15%	Adverse
<i>SF3B1</i>	2q33.1	Unknown	Regulation of pre-mRNA splicing	20%, higher in RARS (60–80%) ^b	Favorable
<i>ZRSR2</i>	Xp22.1	Unknown	Zinc finger RNA binding associated with U2, Spliceosome complex assembly	<5%	Unknown

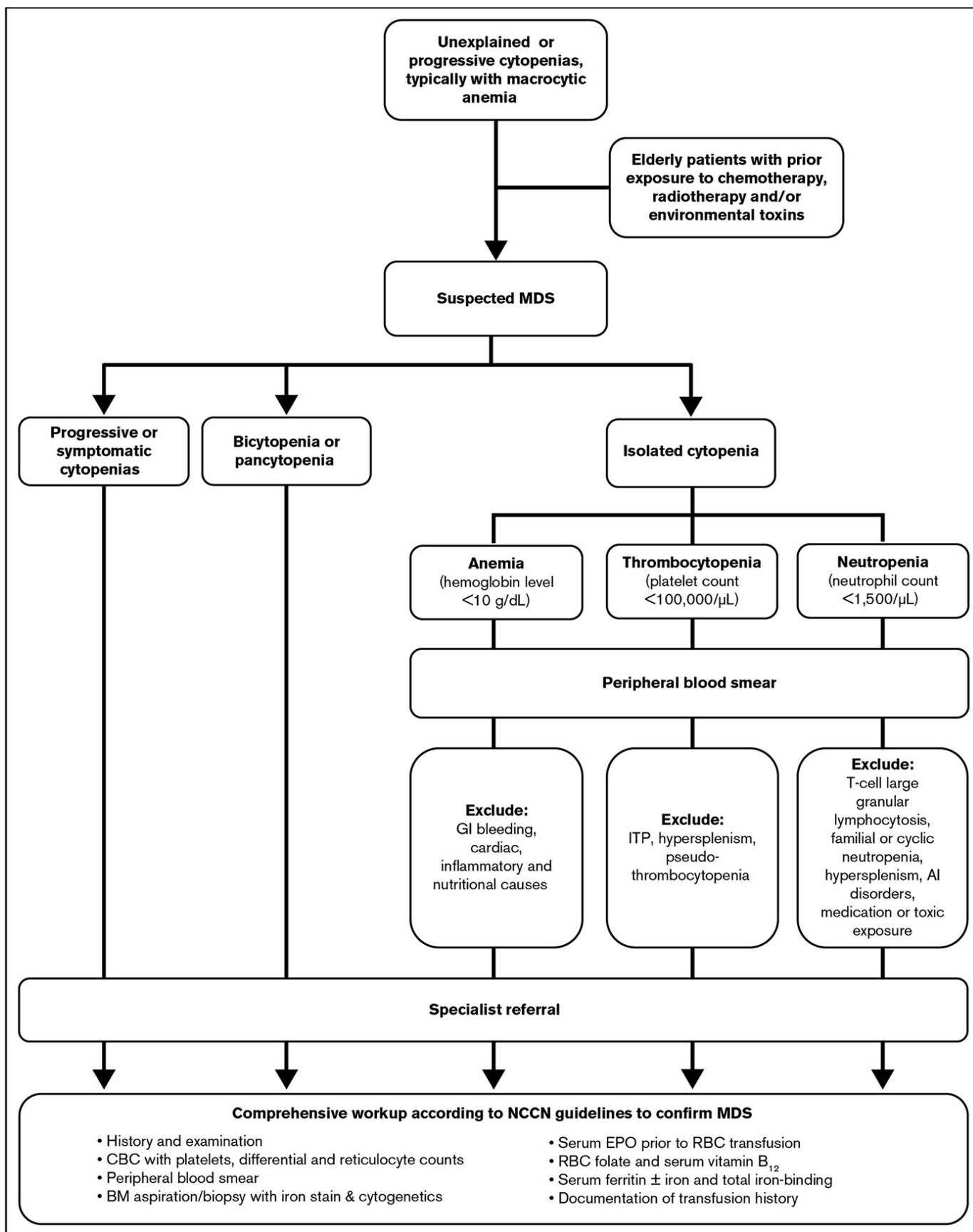
ANEXO 1.2: Tabla resumen de las principales alteraciones genéticas conocidas actualmente.

Cohesion complex					
<i>STAG1</i>	3q22.3	Unknown	Interacts directly with RAD21 in cohesin complex	<3%	Unknown
<i>STAG2</i>	Xq25	Loss	Component of cohesin complex, involved in control of cell division, DNA repair and apoptosis through regulating dissociation of sister chromatids	<10%	Adverse
<i>SMC3</i>	10q25	Unknown	Serves as the only physical link between the SMC1/SMC3 heterodimer, plays important structural and functional roles in cohesion structure	<3%	Unknown
<i>RAD21</i>	8q24	Unknown	Cleavable component of the cohesin complex	<3%	Unknown

Fuente: Extraído de: *Zhang L, Padron E, Lancet J. The molecular basis and clinical significance of genetic mutations identified in myelodysplastic syndromes. Leukemia Research 2015; 39: 6-17.*

ANEXO 2:

Algoritmo de toma de decisión en AP:



Fuente: Extraído de: Foran JM, Shammo JM. Clinical Presentation, Diagnosis, and Prognosis of Myelodysplastic Syndromes. *The American Journal of Medicine* 2012; 125: S6-S13.

ANEXO 3:

CLASIFICACIÓN SEGÚN FAB

Subtipo	Blastos SP (%)	Blastos MO (%)	Monocitos SP	Sideroblastos anillados MO (%)
AR	< 1	< 5	< 1 × 10 ⁹ /L	< 15
ARSA	< 1	< 5 No bastones de Auer	< 1 × 10 ⁹ /L	> 15
AREB	< 5	5-19 No bastones de Auer	< 1 × 10 ⁹ /L	Indiferente
AREB-T	> 5	20-29 No bastones de Auer	< 1 × 10 ⁹ /L	Indiferente
LMMC MD: < 13 × 10 ⁹ leucocitos/L MP: > 13 × 10 ⁹ leucocitos/L	< 5	0-20	> 1 × 10 ⁹ /L	Indiferente

AR: anemia refractaria; AREB: anemia refractaria con exceso de blastos; AREB-T: anemia refractaria con exceso de blastos en transformación; ARSA: anemia refractaria con sideroblastos anillados; FAB: grupo Franco-Americano-Británico; LMMC: leucemia mielomonocítica crónica; MD: forma displásica; MO: médula ósea; MP: forma proliferativa; SMD: síndromes mielodisplásicos; SP: sangre periférica

Fuente: Extraído de: Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos. Guías españolas de diagnóstico y tratamiento de los síndromes mielodisplásicos y la leucemia mielomonocítica crónica. Haematologica 2012; 97 (Supl. 5).

CLASIFICACIÓN SEGÚN LA OMS (2008)

Subtipo	Citopenias	Blastos SP (%)	Blastos MO (%)	Sideroblastos anillados MO (%)	Displasia
CRDU	1 o 2	< 1	< 5	< 15	1 línea
ARS	Anemia	0	< 5	> 15	Sólo eritroide
CRDM	Citopenia/s	< 1 No bastones de Auer < 1 × 10 ⁹ /L monocitos	< 5 No bastones de Auer	< 15 o > 15	> 2 líneas
AREB-1	Citopenia/s	< 5 No bastones de Auer < 1 × 10 ⁹ /L monocitos	5-9 No bastones de Auer	Indiferente	Indiferente
AREB-2	Citopenia/s	5-19 (± bastones de Auer) < 1 × 10 ⁹ /L monocitos	10-19 (± bastones de Auer)	Indiferente	Indiferente
SMD con del(5q) aislada	Anemia	< 1 No bastones de Auer	< 5 No bastones de Auer	Indiferente	Megacariocitos con núcleo hipobulbado
SMD inclasificable	Citopenias	≤ 1	< 5		< 10% en > 1 líneas mieloides + alteración citogenética

AREB: anemia refractaria con exceso de blastos; ARS: anemia refractaria sideroblástica; CRDM: citopenia refractaria con displasia multilineal; CRDU: citopenia refractaria con displasia unilineal; MO: médula ósea; OMS: Organización Mundial de la Salud; SMD: síndromes mielodisplásicos; SP: sangre periférica

Fuente: Extraído de: Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos. Guías españolas de diagnóstico y tratamiento de los síndromes mielodisplásicos y la leucemia mielomonocítica crónica. Haematologica 2012; 97 (Supl. 5).

ANEXO 4:

ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL (IPSS)

VARIABLES PRONÓSTICAS	0 puntos	0,5 puntos	1 punto	1,5 puntos	2 puntos
Blastos en MO	< 5%	5-10%		11-20%	21-30%
Cariotipo*	Bueno	Intermedio	Malo		
Citopenias	0-1	2-3			

* Cariotipo

Bueno: normal, -Y, del(5q), del(20q) como anomalías únicas

Malo: complejo (≥ 3 anomalías) o anomalías del cromosoma 7

Intermedio: otras anomalías únicas o dobles

Grupo de riesgo: bajo: 0 puntos; intermedio-1: 0,5-1 puntos; intermedio-2: 1,5-2 puntos; alto: $\geq 2,5$ puntos

Fuente: Extraído de: Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos. Guías españolas de diagnóstico y tratamiento de los síndromes mioelidislásicos y la leucemia mielomonocítica crónica. *Haematologica* 2012; 97 (Supl. 5).

ANEXO 5:

IPSS-R:

Característica	0 puntos	0,5 puntos	1 punto	1,5 puntos	2 puntos	3 puntos	4 puntos
Grupo de riesgo citogenético	Muy bueno		Bueno		Intermedio	Pobre	Muy pobre
Blastos de MO (%)	0-2		3-4,9		5-10	> 10	
Hemoglobina (g/dL)	≥ 10		8-9,9	< 8			
Plaquetas ($\times 10^9/L$)	≥ 100	50-99	< 50				
PMN ($\times 10^9/L$)	≥ 0,8	< 0,8					

Grupo de riesgo: muy bajo: 0-1,5 puntos; bajo: > 1,5-3 puntos; intermedio: > 3-4,5 puntos; alto: > 4,5-6 puntos; muy alto: > 6 puntos

IPSS-R: Índice Pronóstico Internacional revisado; MO: médula ósea; PMN: polimorfonucleares

Fuente: Extraído de: Grupo Español de Síndromes Miolodisplásicos. *Guías españolas de diagnóstico y tratamiento de los síndromes mioleodisplásicos y la leucemia mielomonocítica crónica. Haematologica 2012; 97 (Supl. 5).*

Categorías de riesgo citogenéticas incluidas en el IPSS-R*

Subgrupo pronóstico	Anomalías citogenéticas
Muy bueno	-Y, del(11q) aisladas
Bueno	Normal, del(5q), del(12p) y del(20q) aisladas y anomalías dobles que incluyen del(5q)
Intermedio	del(7q), +8, +19, i(17q) aislada y cualquier otra anomalía única o doble independiente
Pobre	-7 e inv(3)/t(3q)/del(3q) aisladas, anomalías dobles que incluyen -7/del(7q) y anomalías complejas con 3 anomalías
Muy pobre	Anomalías complejas con > 3 anomalías

IPSS-R: Índice Pronóstico Internacional revisado

Fuente: Extraído de: Grupo Español de Síndromes Miolodisplásicos. *Guías españolas de diagnóstico y tratamiento de los síndromes mioleodisplásicos y la leucemia mielomonocítica crónica. Haematologica 2012; 97 (Supl. 5).*

ANEXO 6:

Índice pronóstico basado en la clasificación de la OMS (WPSS):

Variable	0 puntos	1 punto	2 puntos	3 puntos
Categoría de la OMS	AR, ARSA, 5q-	CRDM, CRDM-SA	AREB-1	AREB-2
Cariotipo*	Bueno	Intermedio	Malo	–
Requerimientos transfusionales ^a	No	Regular	–	–

*** Cariotipo**

Bueno: normal, -Y, del(5q), del(20q)

Malo: complejo, anomalías del cromosoma 7

Intermedio: otras anomalías

Grupo de riesgo: muy bajo: 0 puntos; bajo: 1 punto; intermedio: 2 puntos; alto: 3-4 puntos; muy alto: 5-6 puntos

AR: anemia refractaria; AREB: anemia refractaria con exceso de blastos; ARSA: anemia refractaria con sideroblastos en anillo; CRDM: citopenia refractaria con displasia multilinea; CRDM-SA: citopenia refractaria con displasia multilinea y sideroblastos en anillo; OMS: Organización Mundial de la Salud

^a Dependencia transfusional: al menos 1 transfusión cada 8 semanas en un periodo de 4 meses

Fuente: Extraído de: *Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos. Guías españolas de diagnóstico y tratamiento de los síndromes mielodisplásicos y la leucemia mielomonocítica crónica. Haematologica 2012; 97 (Supl. 5).*

ANEXO 7:

Algoritmo de manejo de SMD de bajo riesgo:

Fuente: Extraído de: *Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos. Guías españolas de diagnóstico y tratamiento de los síndromes mielodisplásicos y la leucemia mielomonocítica crónica. Haematologica 2012; 97 (Supl. 5).*

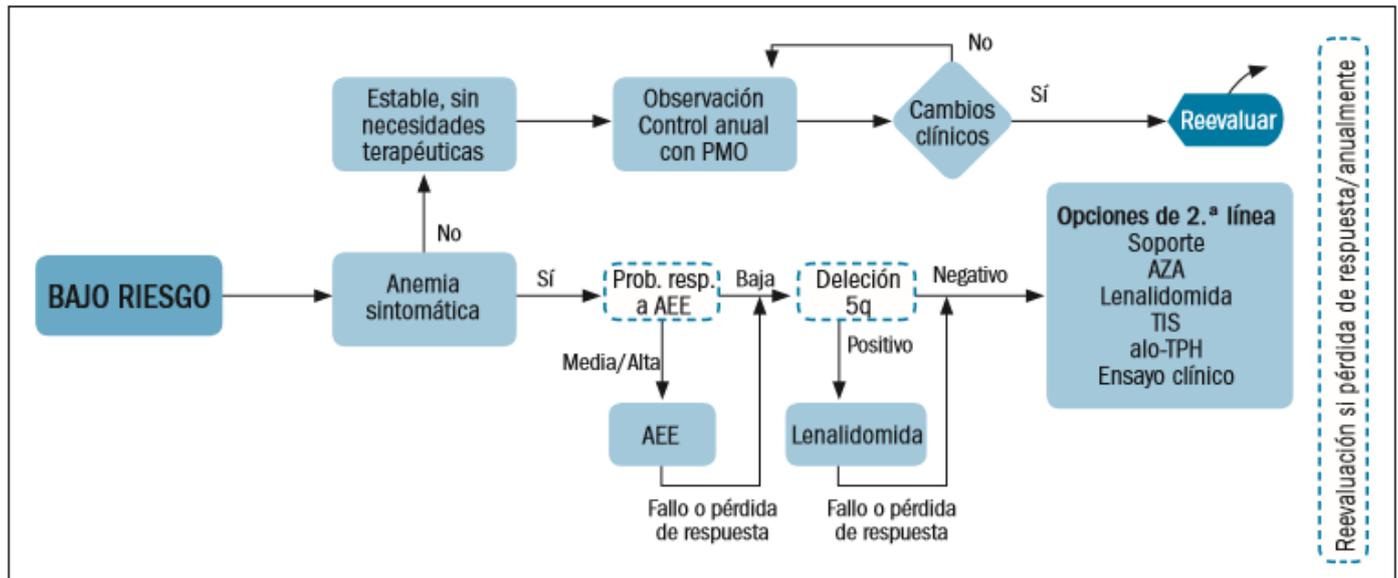


Figura 1. Algoritmo de tratamiento para SMD de bajo riesgo. AEE: agentes estimulantes de eritropoyesis; alo-TPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos; AZA: azacitidina; PMO: punción de médula ósea; Prob. resp.: probabilidad de respuesta; TIS: tratamiento inmunosupresor; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.