

Síndromes mielodisplásicos y síndromes de superposición mielodisplasia/neoplasia mieloproliferativa



COORDINADORES:

Flores, María Gabriela
mariagabyflores@gmail.com

Belli, Carolina
cbelli@hematologia.anm.edu.ar

AUTORES:

Alfonso, Graciela
Arbelbide, Jorge
Basquiera, Ana L
Cismondi, Valeria
de Dios Soler, Marcela
Enrico, Alicia
González, Jacqueline
Iastrebner, Marcelo
Kornblihtt, Laura
Narbaitz, Marina
Novoa, Viviana
Nucifora, Elsa
Pintos, Noemí
Rivas, María M
Santos, Isabel

ÍNDICE

Síndromes mielodisplásicos.....	613
Introducción.....	613
Diagnóstico.....	613
Diagnóstico morfológico.....	614
Histopatología de la médula ósea.....	615
Citometría de flujo.....	616
Estudio citogenético.....	617
Estudios moleculares.....	618
Clasificaciones.....	619
Sistemas de predicción de riesgo.....	620
Tratamiento de SMD de bajo riesgo.....	622
Tratamiento de soporte.....	622
Recomendaciones sobre tratamiento de la anemia.....	622
Recomendaciones sobre tratamiento de la neutropenia.....	623
Recomendaciones sobre tratamiento de la trombocitopenia.....	623
Recomendaciones sobre el uso de quelantes del hierro.....	623
Recomendaciones sobre el tratamiento con lenalidomida.....	624
Recomendaciones sobre el tratamiento inmunosupresor.....	624
Recomendaciones sobre el uso de hipometilantes.....	624
Recomendaciones sobre el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas alogénico (alo-TCPH).....	624
Tratamiento de SMD de alto riesgo.....	625
Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH).....	625
Tratamiento hipometilante.....	625
Quimioterapia intensiva.....	626
Bibliografía recomendada.....	628
Síndromes de superposición mielodisplasia/neoplasia mieloproliferativa.....	629
Introducción.....	629
Leucemia mielomonocítica crónica.....	629
Generalidades.....	629
Tratamiento.....	631
Leucemia mieloide crónica atípica.....	632
Generalidades.....	632
Tratamiento.....	633
Leucemia mieloide crónica juvenil.....	633
Generalidades.....	633
Tratamiento.....	634
Mielodisplasia/mieloproliferativo con sideroblastos en anillo y trombocitosis.....	634
Generalidades.....	634
Tratamiento.....	634
SMP/SMD inclasificable.....	635
Generalidades.....	635
Tratamiento.....	635
Bibliografía recomendada.....	635
Anexo: esquemas de tratamiento.....	636

Declaración de conflictos de interés:

Flores, María Gabriela: Ha recibido honorarios de parte de Roche y Raffo por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. **Alfonso, Graciela:** Advisory Board Laboratorio Takeda Mayo 2016. **González, Jacqueline:** Ha recibido honorarios de parte de Sidus por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. **Narbaiz, Marina:** Ha recibido honorarios por parte de Novartis en concepto de cursos de entrenamiento para patólogos y conferencias y actividades educativas por parte de Janssen. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

Síndromes mielodisplásicos

Introducción

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades clonales (neoplásicas), adquiridas de las células progenitoras hematopoyéticas de la médula ósea, que se caracterizan por una hematopoyesis inefectiva con alteraciones funcionales y morfológicas de los progenitores, desarrollo de citopenias periféricas y la posibilidad de evolucionar a leucemia mieloide aguda (LMA). Los SMD pueden clasificarse como primarios o “de novo” (SMDp) o secundarios (SMDs). Los SMDp se desencadenan sin causa aparente, a diferencia de los SMDs que se asocian a una exposición previa a quimioterapia (agentes alquilantes e inhibidores de la topoisomerasa), terapia radiante y/o factores ambientales como el benceno y sus derivados.

Presentan una edad media entre 65-70 años al momento del diagnóstico y una incidencia de 3-5 cada 100.000 habitantes, la cual aumenta con la edad, siendo de 20 cada 100.000 en los mayores de 70 años. Menos del 5% de los casos pueden ser diagnosticados en edades pediátricas y presentar características especiales.

Diagnóstico

El diagnóstico de mielodisplasia es complejo. El hematólogo deberá evaluar los antecedentes, la clínica del paciente, la sangre periférica y la médula ósea en cuanto a su morfología y a sus valores absolutos y relativos, la bioquímica general, la bacteriología y virología.

Tabla 1. Diagnósticos diferenciales

- Deficiencia de B12, hierro y folatos.
- Exposición a metales pesados y otros tóxicos.
- Terapéutica citotóxica reciente.
- Inflamación incluyendo HIV, cáncer y enfermedades reumatológicas.
- Enfermedad crónica hepática, alcoholismo, hipersplenismo e hipertensión portal.
- Enfermedad renal.
- Síndromes mieloproliferativos.
- Otras insuficiencias medulares: adquiridas o congénitas.

Si bien la presencia de estas situaciones no excluye completamente el SMD, obliga a un mayor esfuerzo diagnóstico.

Figura 1. Algoritmo diagnóstico

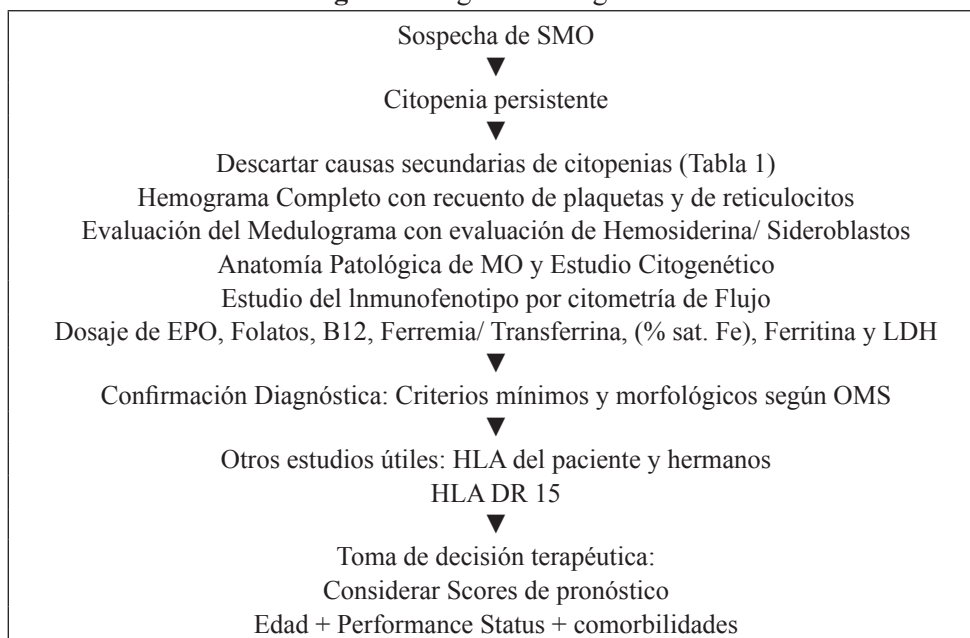


Tabla 2. Criterios mínimos de diagnóstico de SMD**(A) Pre-requisitos esenciales**

1. Al menos una citopenia constante (Hb <11 g/dL#; neutrófilos <1,8 x 10⁹/L o plaquetas <100 x 10⁹/L).
2. Exclusión de otras enfermedades, hematológicas o no, como causa primaria.

(B) Criterios decisivos

1. Displasia en al menos 10% de las células en al menos una de las líneas celulares eritroide, granulocítica y/o megacariocítica o >15% de sideroblastos en anillo.
2. Porcentaje de blastos en el aspirado medular entre 5-19%.
3. Anomalías cromosómicas recurrentes características de SMD (por citogenética).

(C) Co-criterios [si cumplen (A) y no (B) pero presentan características clínicas típicas de SMD, sería “altamente sospechoso de SMD”]

1. Fenotipo aberrante identificado por citometría de flujo en células precursoras eritroides y/o mieloides en médula ósea.
2. Evidencia molecular de monoclonalidad por ensayo HUMARA, técnicas de “microrrays” o presencia de mutaciones puntuales (por ej.: RAS).
3. Capacidad de formación de colonias por parte de los progenitores de MO y/o SP marcada y persistentemente reducida.

La nueva clasificación de la OMS propone disminuir el límite a 10 g/dL

Diagnóstico morfológico:

Es la base fundamental para el diagnóstico y la estratificación de riesgo

Recomendaciones

- Frotis adecuados de SP y MO con tinción de Wright-Giemsa.
- Recuento diferencial (cuando sea posible)
 - en SP de 200 células.
 - en MO de 500 células nucleadas.
- Evaluación de celularidad, maduración, estroma.
- El límite de células displásicas en una o más líneas mieloides se mantiene en 10% o más (o >15% de sideroblastos en anillo)
- Ser cuidadoso antes de diagnosticar SMD, sobre todo cuando la displasia es sutil o cuando está restringida a una línea celular.
- Descartar causas de displasia de características reactivas
- Se reconoce que pacientes con causas no neoplásicas de citopenias o individuos normales pueden presentar displasia en >10%
- La identificación de la displasia suele no ser reproducible aún entre expertos
- Calcular % blastos: el denominador son todas las células nucleadas de la MO
- CD34 no recomendado como sustituto de la evaluación citomorfológica: NO TODOS LOS BLASTOS SON CD34+
 - por citometría de flujo (CMF): la muestra puede hemodiluirse.
 - por inmunohistoquímica (IHQ) en BMO puede ser útil cuando el aspirado se hemodiluye o no puede obtenerse.

Tabla 3. Características altamente sospechosas de SMD

• Granulocitos:	Neutrófilos agranulares Pelger-Hüet
• Megacariocitos:	Micromegacariocitos Hipolobulados Bi o multinucleados
• Serie eritroide:	Núcleo asimétrico o múltiple Puentes internucleares Sideroblastos anillados
• Distinguir:	Blastos: agranulares vs granulares Promielocitos: vs blastos granulares

Histopatología de la médula ósea

- *Recomendación: biopsia adecuada: 3-5 cm.*

Permite excluir otras patologías y aporta la siguiente información:

- Celularidad medular, ajustada a la edad (generalmente es hiper celular pero, puede ser normo o hipo celular).
- Disposición arquitectural, conservación o pérdida de la topografía normal de las progenies y cambios estromales.
- Relación cuantitativa entre las progenies medulares.
- Descripción de alteraciones citomorfológicas, especialmente en la serie megacariocítica.
- Presencia de reacciones estromales. Con técnica de reticulina se estudia la trama fibrilar reticular, graduándose de acuerdo al consenso Europeo 2005 que reconoce los siguientes grados:
 - **FM 0:** fibras de reticulina aisladas, lineales, sin intersecciones; trama correspondiente a medula ósea normal.
 - **FM 1:** trama laxa de fibras con presencia de intersecciones (entrecruzamientos), particularmente en áreas perivasculares.
 - **FM 2:** incremento difuso y denso de fibras de reticulina, con numerosas intersecciones, con ocasional presencia de focos de haces de colágeno y/o osteoesclerosis focal.
 - **FM 3:** incremento difuso y denso de fibras de reticulina con numerosas fibras cruzadas, haces de colágeno densos y osteoesclerosis asociada.
- Inmunohistoquímica complementaria para detectar acúmulos multifocales de células progenitoras CD34+, antiguamente denominados ALIP, por “Localización Anormal de Precursores Inmaduros”. Un panel mínimo recomendable incluye CD34 (células progenitoras), marcadores CD31, CD61 (marcadores megacariocíticos), mieloperoxidasa (serie mieloide), CD71 y glicoforina A (serie eritroide). Puede agregarse CD117 en casos seleccionados en los que se observen blastos que no expresen CD34. Otros marcadores que pueden ser utilizados en casos seleccionados son: triptasa de mastocitos, CD3, CD20 entre otros. La expresión proteica de P53, que no se observa en la medula ósea normal, se evalúa sobre el núcleo eritroide y se gradúa en forma cualitativa como débil, moderada y fuerte. Según el grado de expresión, puede correlacionarse con la presencia de mutaciones y se cita como de valor pronóstico independiente en la predicción de riesgo de evolución a LMA.
- Aumento de angiogénesis (microvasos con endotelios CD34+).

Nivel de evidencia: 2 A

Citometría de flujo (CMF)

La presencia de anomalías fenotípicas evaluada mediante CMF puede ser útil como co-criterio diagnóstico, en el establecimiento de pronóstico y monitoreo del tratamiento

*Es una técnica rápida, sensible y específica con utilidad en:

- Diagnóstico:
 - MO con cambios displásicos mínimos o citogenético normal
 - Porcentaje blastos en MO en rango normal pero con anomalías fenotípicas
 - En los SMD con displasia unilineal la CMF puede detectar displasia en múltiples linajes
- Monitoreo del tratamiento:
 - Detección precoz de progresión a LMA (aumento de blastos)
 - Búsqueda de enfermedad mínima residual (sensibilidad 10^{-4})
- Evaluación de pronóstico
 - Riesgo individual (expresión aberrante de CD7, CD56, CD5 en precursores CD34, riesgo de progresión a LMA)

* No existe un único marcador por CMF específico de SMD, pero la presencia de múltiples anomalías fenotípicas predice la presencia de un desorden mielóide clonal.

*La CMF debe interpretarse integrada y, de ser posible, informada junto a la citomorfología, citogenética e histopatología.

Tabla 4. Alteraciones fenotípicas más frecuentes en células precursoras de la MO con SMD

<p>Progenitores CD34+ mieloides</p> <ul style="list-style-type: none"> • aumento porcentual de células CD34+ (dentro del total de células nucleadas) • aumento porcentual de células CD34- CD117+ (dentro del total de células nucleadas) • expresión de CD11b y/o CD15 • aumento de la subpoblación CD34+ 38+ débil • expresión alterada (ausencia/disminución/sobreexpresión) de CD13, CD33, CD45, CD117 o HLA-DR • expresión de antígenos linfoides (TdT, CD5, CD7, y/o CD56) • Side light scatter (SSC) anormal (granularidad) <p>Progenitores CD34+ linfoides</p> <ul style="list-style-type: none"> • disminución relativa (porcentaje de CD19+ CD10+ en el gate CD34+) • ausencia de expresión de CD79a citoplasmático
--

Tabla 5. Alteraciones fenotípicas en células maduras de la MO con SMD

<p>Serie granulocítica neutrófila</p> <ul style="list-style-type: none"> • hipogranularidad (disminución de SSC, evaluado en relación al SSC de los linfocitos) • anormalidad en los patrones de maduración (CD16/CD13, CD13/CD11b) • expresión de CD117, HLA-DR • expresión de antígenos linfoides (CD56) • expresión anormal de CD15, CD36, CD64, CD33, o CD45 • asincronismo en la expresión de CD10 y CD16 • disminución del porcentaje de granulocitos neutrófilos (en relación al de linfocitos) <p>Serie monocítica</p> <ul style="list-style-type: none"> • alteración en la granularidad (SSC) • expresión disminuida de CD45 • anormalidad en los patrones de maduración con CD35, HLADR, CD11b, CD13, CD64, CD36, CD14, CD300e (IREM-2)
--

- ausencia de expresión de CD13, CD33
- expresión de antígenos linfoides (CD56), con excepción del CD4

Serie eritroide nucleada

- aumento porcentual de células eritroides nucleadas post lisis
- aumento de precursores CD34-, CD117+, CD105+
- expresión anormal de CD71, CD36, CD235a (glicA), CD105

Linaje megacariocítico

- No se estudia

Recomendaciones

- Enviar la MO a un laboratorio con todas las variables del análisis inmunofenotípico estandarizadas (European LeukemiaNet, Euroflow)
- Las combinaciones de 8 colores son las sugeridas por sus ventajas en cuanto a la estandarización de la técnica y la información ofrecida. Se requieren 4 fluorescencias como requisito mínimo.
- La única muestra válida es la MÉDULA ÓSEA, ya que permite evaluar los distintos estadios madurativos de las poblaciones hematopoyéticas.
- El procesamiento de la muestra debe ser dentro de las 24 hs.
- Anticoagulante recomendado: EDTA (Utilizar heparina si la muestra debe ser procesada luego de las 24 hs).
- La contaminación de la muestra con sangre periférica puede alterar la expresión de CD45 y SSC de los granulocitos y los valores porcentuales de las células genuinamente medulares.

Nivel de evidencia: 2 A

Estudio citogenético

El establecimiento del cariotipo en MO sigue siendo un estudio fundamental, tanto para la confirmación diagnóstica como para la estratificación de riesgo.

La frecuencia de alteraciones cromosómicas clonales en los SMD de *novo* varía entre 40-50% y se incrementa a medida que aumenta el riesgo, mientras que en los SMDs es del 60 al 90%.

Recomendaciones

- Es una metodología que posee alta especificidad y baja sensibilidad.
- Se debe analizar un mínimo de 10 (20) metafases en el caso de un cariotipo alterado y 20 (25) metafases cuando el resultado es normal.
- Se debe hacer en MO con heparina (1-2 ml del primer aspirado).
- Deben ser procesadas dentro de las 24 hs de la extracción.
- No deben ser congeladas ni freezadas, sí refrigeradas.
- En ausencia de displasia:
 - La presencia de alteraciones citogenéticas recurrentes debe ser confirmada por citogenética convencional (no por FISH)
 - La presencia de +8, -Y o del(20q) no son consideradas como definitorias.
- El estudio de FISH es complementario:
 - En el caso de no obtener células en división o número insuficiente de metafases
 - Utilizar un panel de sondas (mínimo: cep8, cepY, 7q22/36, 5q31-q33, 20q): los pacientes pueden presentar más de una alteración citogenética.

Tabla 6. Alteraciones citogenéticas presuntivas

Desbalanceadas	Balanceadas
• -5/del(5q) [10-15%]	• t(3;21)(q26.2;q22.1) [<1%]
• -7/del(7q) [10%]	• t(1;3)(p36.3;q21.1) [<1%]
• i(17q)/ t(17p) [2-3%]	• inv(3)(q21q26.2) [1%]
• -13/del(13q) [1-2%]	• t(6;9)(p23;q34) [1%]
• del(11q) [1-2%]	• t(11;16)(q23;p13.3) [<1%]
• t(12p)/del(12p) [1-2%]	• t(2;11)(p21;q23) [<1%]
• del(9q) [1%]	
• idic(Xq) [1%]	
• Cariotipos complejos (3 ó más alteraciones incluyendo al menos una de las mencionadas)	

Nivel de evidencia: 1

Estudios Moleculares

Tabla 7. Alteraciones moleculares más frecuentes

Gen	Frecuencia (%)	Asociación clínica	Pronóstico	Respuesta a HMT	TCPH
<i>SF3B1</i>	25-33	Sideroblastos anillados	Favorable		
<i>TET2</i>	25-30	Cariotipo normal	Neutral	Respuesta	Adverso
<i>ASXL1</i>	15-25	Aumento de blastos plaquetopenia > % en LMMC	Adverso	Resistencia?	Adverso
<i>DNMT3A</i>	12-18	Cariotipo normal	Neutral/ adverso	Respuesta	Adverso
<i>SRSF2</i>	10-18	Incremento de blastos Plaquetopenia > % en LMMC	Neutral/ adverso		
<i>RUNX1</i>	10-15	Aumento de blastos Plaquetopenia	Adverso		
<i>UA2F1</i>	8-12	Plaquetopenia, del(20q)	Adverso		
<i>TP53</i>	8-12	Aumento de blastos Plaquetopenia Cariotipos complejos Pobre respuesta a LEN en pacientes con del(5q)	Muy adverso	Sensibilidad a DAC con pronta recaída	muy adverso
<i>NRAS</i>	5-10	Incremento de blastos Plaquetopenia > % en LMMC	Adverso		
<i>EZH2</i>	6-8	> % en LMMC	Adverso		

Sólo se mencionan, a modo de ejemplo, los más frecuentes y/o relevantes.

Recomendaciones

- No se recomienda la búsqueda de mutaciones para el establecimiento de diagnóstico ya que pueden encontrarse en población normal
- La presencia de estas mutaciones en un individuo sin enfermedad neoplásica constituiría un hallazgo compatible con una hematopoyesis clonal de potencial indeterminado (CHIP) con un riesgo inferior al 1% por año de desarrollar cualquier neoplasia.

- Los porcentajes y la relevancia clínica puede variar en las diferentes publicaciones relacionadas debido a las poblaciones analizadas y a las metodologías utilizadas para su detección.
- Se espera la validación de la mayoría de los hallazgos a fin de poder incorporarlos en los sistemas de predicción de riesgo. Sin embargo el número de mutaciones concomitantes se asocia con adversidad.
- Se recomienda la búsqueda de mutaciones en TP53 en pacientes con del(5q), sobre todo en aquellos que pierden respuesta a lenalidomida

Nivel de evidencia: 2A, 2B o 3 dependiendo del gen

Clasificaciones

El grupo FAB, en 1982, realizó la primera clasificación sistemática en base a un criterio morfológico, que tenía en cuenta el porcentaje de blastos, la presencia de monocitosis y el porcentaje de sideroblastos en corona, definiendo 5 subtipos AR, ARSA, AREB, AREB-T, LMMC.

La OMS, desde 2001 hasta la última clasificación de 2016, ha incluido sucesivos cambios, agregando entidades, fijando el límite de <20% para el diagnóstico de LMA y, al haber excluido los pacientes con LMMC, se define un nuevo grupo de NMP/SMD.

Tabla 8. Clasificación OMS (2016)

Nombre	Lineas displ	Citopenias	SA	Blastos SP o MO	Cariotipo convencional
Mielodisplasia con displasia unilínea (SMD-DU)	1	1-2	<15%/ <5%#	MO<5%, SP<1% s/bastones de Auer	Cualquier hallazgo, menos del(5q)
SMD displasia multilínea (SMD-DM)	2-3	1-3	<15%/ <5%#	MO<5%, SP<1% s/bastones de Auer	Cualquier hallazgo, menos del(5q)
SMD con sideroblastos en anillo y displasia unilínea (SMD-SA-DU)	1	1-2	≥15%/ ≥5%#	MO<5% SP<1% s/bastones de Auer	Cualquier hallazgo, menos del(5q)
SMD con SA y displasia multilínea (SMD-SA-DM)	2-3	1-3	≥15%/ ≥5%#	MO<5% SP<1% s/bastones de Auer	Cualquier hallazgo, menos MDS con del(5q)
SMD asociada con del (5q) aislada	1-3	1-2	No o aislados	MO<5%, SP<1% s/ bastones de Auer	Del(5q) aislado o acompañado que no sea -7/del(7q)
SMD con exceso de blastos tipo 1 (SMD-EB-1)	0-3	1-3	No o aislados	MO 5%-9% SP 2%-4% s/bastones de Auer	Cualquier hallazgo
SMD con exceso de blastos tipo 2 (SMD-EB-2)	0-3	1-3	No o aislados	MO 10%-19% SP 5%-19% o bastones de Auer	Cualquier hallazgo
SMD no clasificable (SMD-I)					
• con 1% blastos en SP	1-3	1-3	No o aislados	MO <5%, SP 1% s/bastones de Auer	Cualquier hallazgo
• displasia unilínea y pancitopenia	1	3	No o aislados	MO<5%, SP<1% s/bastones de Auer	Cualquier hallazgo
• basada en hallazgos citogenéticos	0	1-3	<15%	MO<5%, SP<1% s/bastones de Auer	Ver Tabla 6

en presencia de mutaciones en SF3B1

Nivel de evidencia para ambas clasificaciones: 1

Sistemas de predicción de riesgos

IPSS (Índice Pronóstico Internacional)

Es uno de los índices más ampliamente utilizados y es considerado el patrón oro de los sistemas de predicción de riesgo.

Tabla 9. IPSS. Puntaje de las variables pronósticas incluidas.

Variable	0	0,5	1	1,5	2
% de blastos MO	<5	5-10		11-20	21-30
Cariotipo*	bueno	intermedio	pobre		
Citopenias**	0/1	2-3			

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

Pobre: alteraciones del cromosoma 7, alteraciones complejas (3 o más).

Intermedio: +8 y otras anormalidades.

*Citopenias**:* Hb <10g/dL, neutrófilos <1,8x10⁹/L, plaquetas <100x10⁹/L

Tabla 10. Sobrevida y tiempo a la transformación leucémica

Grupo de riesgo	Puntaje	Mediana de sobrevida (años)	Tiempo a la progresión a LMA del 25% (años)
Bajo	0	5,7	9,4
Intermedio I	0,5 – 1,0	3,5	3,3
Intermedio II	1,5 – 2,0	1,2	1,1
Alto	≥ 2,5	0,4	0,2

Nivel de evidencia: 1

WPSS (Índice de Pronóstico basado en la Clasificación de la WHO 2001)

Se caracteriza por ser un índice dinámico (realizable en cualquier etapa evolutiva), jerarquiza el requerimiento transfusional y logra mejor estratificación de los SMD. Excluye LMMC, SMD-t (secundarios o relacionados a terapéutica) y los SMDi. Malcovati y col., 2011, proponen límites de hemoglobina de acuerdo al género: mujeres <8 g/dL y varones <9 g/dL, en vez del requerimiento transfusional, por ser considerado un parámetro subjetivo.

Nivel de evidencia: 2 A

MDARSS (Sistema de Pronóstico del M. D. Anderson Cancer Center)

Las variables incluidas en este sistema son: estudio citogenético, recuento plaquetario, nivel de hemoglobina, estado funcional, recuento de leucocitos, porcentaje de blastos en MO, edad y requerimiento transfusional.

Nivel de evidencia: 2 A

IPSS-R (IPSS Revisado)

Se basa en la evaluación de 7012 pacientes y define 5 grupos de riesgo. Utiliza las mismas variables del IPSS pero subdivididas en más categorías de acuerdo a la profundidad de las citopenias, porcentaje de blastos y 5 grupos para el cariotipo.

La **Tabla 13** muestra una comparación entre los diferentes índices de pronóstico publicados.

Tabla 11. IPSS-R. Puntaje de las variables pronosticas incluidas.

Característica	0	0,5	1,0	1,5	2,0	3,0	4,0
Riesgo citogenético	Muy bueno		Bueno		Intermedio	Pobre	Muy Pobre
% Blastos en MO	0 - 2		3 - 4,9		5 - 10	> 10	
Hemoglobina (g/dL)	≥ 10		8 - 9,9	< 8			
Plaquetas (x 10 ⁹ /L)	≥ 100	50 - 99	< 50				
Neutrófilos (x 10 ⁹ /L)	≥ 0,8	< 0,8					

Riesgo Citogenético*: *Muy bueno: del(11q), -Y*

Bueno: Normal, del(12p), del(20q), del(5q) aislado o acompañado.

Intermedio: del(7q), +8, i(17q), +19, cualquier otro hallazgo clonal

Alto: -7, rearrreglos (3q), 2 alteraciones que incluyan -7/del(7q)

Cariotipos complejos (= 3 alteraciones citogenéticas)

Muy alto: Cariotipos complejos (> 3 alteraciones citogenéticas)

Tabla 12. Sobrevida y probabilidad de transformación leucémica según IPSS-R

Grupo de riesgo	Puntaje	Sobrevida mediana (años)	Progresión a LMA del 25% (años)
Muy Bajo	0- 1,5	8,8	NA
Bajo	>1,5- 3,0	5,3	10,8
Intermedio	>3,0- 4,5	3,0	3,2
Alto	>4,5- 6,0	1,6	1,4
Muy Alto	>6,0	0,8	0,73

LMA: leucemia mieloide aguda; NA: no alcanzada.

Nivel de evidencia: 1

Tabla 13. Comparación entre índices pronóstico

Variables	IPSS	WPSS	MDARSS	IPSS-R
LMMC	con GB < 12 x 10 ⁹ /L	NO	SÍ	con GB < 12 x 10 ⁹ /L
SMD 2°	NO	NO	SÍ	NO
Trat. previos	NO	SÍ	SÍ	NO
Grado de citopenia	Limitado	Dependencia transfusional o niveles de Hb adaptados a género	Trombocitopenia y dependencia transfusional	Categorías por cada citopenia
Grupos por cariotipo	3 (Bueno, interm., pobre)	=IPSS	2 (Bueno+interm. vs pobre)	5 (Muy bueno, bueno, interm., pobre y muy pobre)
Casos pediátricos	NO	Desconocido	Desconocido	NO

GB: Glóbulos blancos; IPSS: Índice Pronóstico Internacional; IPSS-R: IPSS revisado; WPSS: Índice Pronóstico basado en la Clasificación de la WHO 2001; MDARSS: Sistema Pronóstico del M. D. Anderson Cancer Center.

Nivel de evidencia: 2 A

Otros Factores con valor pronóstico

Otros factores como: la edad, beta 2 microglobulina, FM 2 ó 3, expresión de P53 por inmunohistoquímica, LDH, albúmina, presencia de mutaciones en genes específicos y comorbilidades han sido útiles para predecir pronóstico, sin embargo, su valor debe ser confirmado.

Nivel de evidencia: 2 A

Tratamiento

La terapéutica debe ser individualizada para cada paciente, se recomienda considerar edad, estado funcional, grupos de riesgo y comorbilidades.

Tratamiento de SMD bajo riesgo

(IPSS: bajo/intermedio-1, IPSS-R: muy bajo/bajo /intermedio*, WPSS: muy bajo/ bajo/ intermedio)

Este grupo tiene una sobrevida estimada > 3 años y con baja probabilidad de transformación a LMA. El objetivo del tratamiento en los pacientes con SMD de bajo riesgo es mejorar la sintomatología y la calidad de vida. Como aún ningún tratamiento ha demostrado un incremento de la supervivencia en los pacientes de bajo riesgo, no está justificada su indicación en ausencia de sintomatología. Mientras presente citopenias leves, sin progresión y esté asintomático, se aconseja sólo observación.

**IPSS-R intermedio puede ser considerado como riesgo bajo o alto en función de la edad, estado funcional, y otras variables pronósticas como LDH y ferritina sérica*

Opciones terapéuticas

1. Tratamiento de soporte:

- transfusión de hemocomponentes (GR, plaquetas)
- agentes estimulantes (eritropoyetina, G-CSF)
- quelantes de hierro

2. Lenalidomida

3. Tratamiento inmunosupresor

4. Agente hipometilante (AHM) (azacitidina, primera opción)

5. Trasplante alogénico de células precursoras hematopoyéticas (Alo-TCPH)

1- Tratamiento de soporte

El tratamiento de soporte está orientado a mejorar los síntomas y signos provocados por las citopenias y corregir la sobrecarga de hierro transfusional.

1A. Recomendaciones sobre tratamiento de la anemia

El soporte transfusional debe ser individualizado en este grupo de pacientes. Los criterios transfusionales no dependen de un valor preestablecido de hemoglobina, sino de las manifestaciones clínicas y de las comorbilidades. Se recomiendan productos leuco-deplecionados y filtrados.

Nivel de evidencia: 2A

Para decidir el empleo de agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) se debe emplear el modelo predictivo de respuesta que incluye la dependencia transfusional (≥ 2 concentrados de hematíes al mes) y los niveles de eritropoyetina endógena (≥ 500 UI/L). No se recomienda usar AEE en pacientes con los 2 factores adversos. Se aconseja iniciar con dosis altas de entrada para optimizar el tratamiento. En el caso de eritropoyetinas (EPO) la dosis propuesta es de 40.000-60.000 UI/semana y para darbopoetina (DPO) dosis única de 300 mcg/semana (no disponible en nuestro país). Las guías italianas recomiendan dosis de EPO más altas hasta 80.000 UI/ semana.

Nivel de evidencia: 2A

La evaluación de la respuesta se debe realizar a las 8-12 semanas, pero con el uso de dosis altas se recomienda un control preliminar a las 4 semanas como también el empleo de los criterios de respuesta eritroide del IWG. En caso de respuesta eritroide, se debe ajustar la dosis o frecuencia, si fuera necesario, con el

objetivo de conseguir una Hb estable no superior a 12 g/dL. En caso de falta de respuesta se sugiere añadir G-CSF (300 mcg/semanales administrados en 1 a 3 dosis por semana), durante otras 8 semanas adicionales. Se observaron respuestas con EPO sola entre el 37-50%, Epo + G-CSF entre 36-76 %.

En pacientes con anemia refractaria con sideroblastos en anillo (ARSA) se recomienda utilizar el tratamiento combinado de AEE con G-CSF desde el inicio, pero, si no hay respuesta hematológica a las 16-20 semanas, se recomienda suspenderlo. Si se observa una pérdida de la respuesta, se recomienda descartar ferropenia, y en caso de estar presente, iniciar ferroterapia y evaluar clínicamente. También debe descartarse un cambio en el estado de la enfermedad mediante evaluación de la médula ósea.

1B- Recomendaciones sobre el tratamiento de la neutropenia

No se deben emplear antibióticos ni factores de crecimiento (G-CSF o filgrastim) profilácticamente en pacientes neutropénicos con SMD. G-CSF estaría indicado en pacientes con neutropenia febril o con neutropenia e infecciones severas recurrentes.

Nivel de evidencia: 2A

1C- Recomendaciones sobre el tratamiento de la trombocitopenia

El objetivo del tratamiento de la trombocitopenia es evitar o tratar las hemorragias graves. El soporte transfusional debe ser restrictivo, debido al riesgo de alosensibilización y refractariedad plaquetaria. No hay una cifra umbral de plaquetas para indicar las transfusiones plaquetarias, éstas se realizan en presencia de sangrado o de factores de riesgo para el mismo.

Nivel de evidencia: 2A

El uso de agentes trombopoyéticos (romiplostim y eltrombopag) como tratamiento de soporte en los SMD está todavía en desarrollo y no se recomienda fuera de ensayos clínicos.

1D- Recomendaciones sobre el uso de quelantes del hierro

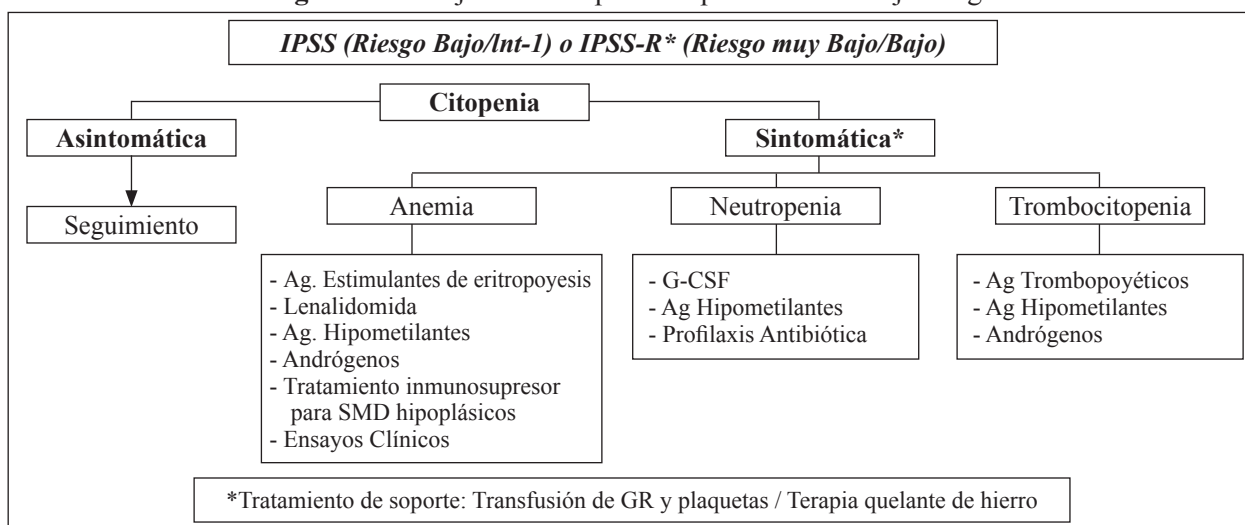
Está recomendada en los pacientes con SMD que reciben tratamiento transfusional periódico y tienen una expectativa de vida razonable (al menos un año) y en candidatos a Alo-TCPH.

El tratamiento quelante debe ser iniciado precozmente, una vez establecida la dependencia transfusional, y presencia de ferritina >1000 ng/ml con IST > 60%, con el objetivo de mantener la ferritina <1000-1500 ng/ml y el hierro hepático (medido por resonancia magnética) < 7 mg/gr (\pm 100 umol/gr).

Deferasirox: dosis 20-30 mg/kg/d con ferritina > 1000 ng/mL, ajustándola según los valores de ferritina, hierro hepático (RM) y la tolerancia. Ferritina entre 500-1000 ng/mL y el hierro hepático controlado, se sugiere 10-20 mg/kg/día y considerar su suspensión temporal si la ferritina es < 500 ng/mL y el hierro hepático está controlado. Se debe controlar los valores de creatinina y el perfil hepático, y vigilar la aparición de toxicidad cutánea o digestiva.

Nivel de evidencia: 2A

Figura 2. Manejo de la citopenia en pacientes con bajo riesgo



2- Recomendaciones sobre el tratamiento con lenalidomida

La lenalidomida debería considerarse de elección en pacientes con delección 5q que tienen dependencia transfusional con baja probabilidad de respuesta a AEE o en los que haya fracasado este tratamiento. La dosis recomendada es de 10 mg/día durante 21 días cada 28 días. El tratamiento debe mantenerse un mínimo de 3 ciclos antes de considerar su suspensión, y en ausencia de respuesta, no debe prolongarse más allá de 4 ciclos. La duración del tratamiento en los pacientes respondedores es indefinida y se continúa hasta fallo de respuesta o progresión. Debe prestarse atención a las toxicidades, fundamentalmente hematológicas, y realizar ajuste de dosis en función de las mismas. En caso de pérdida de respuesta se debe reevaluar al paciente para descartar progresión de la enfermedad. Se observaron respuestas como: independencia transfusional: 67%, disminución transfusional $\geq 50\%$: 9%, respuesta transfusional global: 76%. Los efectos adversos más importantes fueron neutropenia y trombocitopenia severas (55 % y 45 %).

Nivel de evidencia: 1

También se puede considerar en casos seleccionados sin delección 5q en quienes se observa una tasa de respuesta del 26%.

Nivel de evidencia: 2A

3- Recomendaciones sobre el tratamiento inmunosupresor (TIS)

Las indicaciones en SMD de bajo riesgo son muy limitadas y deben reservarse a pacientes que han fracasado a otras líneas previas de tratamiento y presenten elevada probabilidad de respuesta. Se basan en el uso de globulina anti-timocítica (ATG) asociada o no a ciclosporina. Este tratamiento es complejo y tiene una importante toxicidad, por lo que únicamente debe ser administrado en centros con experiencia. Aunque controvertidos, los factores descriptos asociados a una mejor probabilidad de respuesta al TIS son: edad inferior a 60 años, HLA DR15, IPSS RB/Int-1, menor duración del requerimiento transfusional, ausencia de blastos en MO, MO hipoplásica, clon HPN y cariotipo sin alteraciones o presencia de trisomía 8.

Nivel de evidencia: 2B

4- Recomendaciones sobre el uso de agentes hipometilantes (AHM)

Podría considerarse el tratamiento con azacitidina para los pacientes con SMD de bajo riesgo sin respuesta o fracaso a AEE, o con del (5q) que no responden a lenalidomida. La dosis de azacitidina en SMD de bajo riesgo no está definida. Además de la dosis recomendada en SMD de alto riesgo de 75 mg/m² x 7 días, el esquema de 5 días parece una opción razonable. El manejo global de AZA es el mismo que en los pacientes de alto riesgo y la tasa de respuesta oscila entre 30-47 % con una duración de respuesta ≤ 10 meses.

Nivel de evidencia: 2A

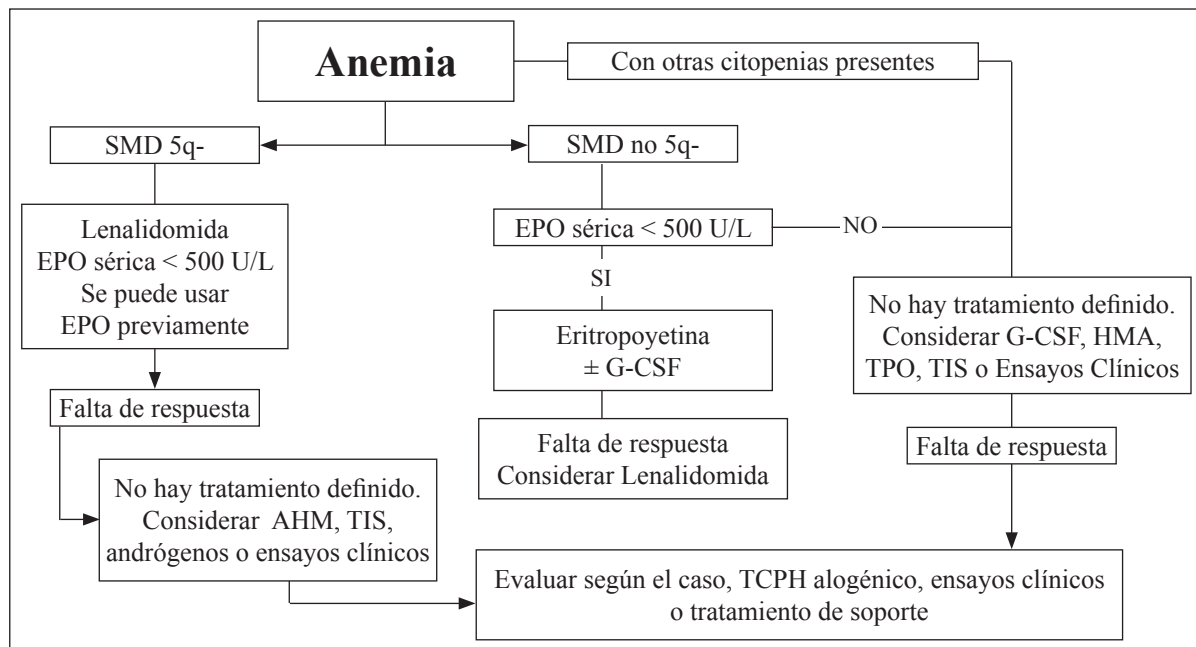
5- Recomendaciones sobre el Alo-TCPH

En los pacientes jóvenes se debe realizar un estudio HLA junto a sus hermanos al momento del diagnóstico. El trasplante no es una opción de primera línea. Sin embargo, debe considerarse individualmente.

En pacientes con expectativa de vida de varios años, se ha demostrado el beneficio de postergar el trasplante hasta el momento en que se profundizan las citopenias, aumenta el número de blastos o presentan progresión citogenética.

Sin embargo, en pacientes jóvenes, que debutan sin alteraciones citogenéticas, ni blastos en sangre periférica, pero con citopenia/s severa/s, refractarios a otros tratamientos, se considerará la posibilidad de realizar un trasplante temprano para evitar la morbimortalidad por sangrado, infección o sobrecarga de hierro.

Nivel de evidencia: 2A

Figura 3. Manejo de la anemia en pacientes con bajo riesgo

Tratamiento de alto riesgo

Los pacientes de alto riesgo se encuentran definidos por: IPSS >1,5 o un IPSS-R >4,5, WPSS >3

Este grupo de pacientes tiene una supervivencia <1,5 años con alta probabilidad de transformación a LMA. IPSS-R intermedio puede ser considerado como riesgo bajo o alto en función de la edad, estado funcional y otras variables pronósticas como LDH y ferritina sérica

Objetivos del tratamiento

Los objetivos del tratamiento son: prolongar la supervivencia, retrasar la progresión a leucemia aguda y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

1. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH)

En pacientes con riesgo alto el TCPH alogénico debe ser considerado como primera opción terapéutica.

Las variables para proceder al trasplante son:

- PS/ comorbilidades
- Disponibilidad de donante
- Necesidad de citorreducción

Al diagnóstico se debe valorar al paciente según estado funcional, índice de comorbilidades (recomendado el HCT) y situación psicosocial, e iniciar estudios para búsqueda de donante.

El uso de tratamiento previo al trasplante con agentes hipometilantes o con quimioterapia tradicional no ha demostrado diferencias significativas con respecto a los resultados post trasplante con régimen mieloablativo. Se recomienda no postergar el trasplante si el paciente posee donante disponible prontamente. No jugaría el mismo rol en los trasplantes con regímenes no mieloablativos.

Si el trasplante se demora, los agentes hipometilantes AZA o DAC así como la quimioterapia intensiva pueden ser utilizados como puente al trasplante.

(Consultar capítulo de trasplante)

Nivel de evidencia: 2 A

2. Tratamiento hipometilante: Es el tratamiento de elección en pacientes de alto riesgo no candidatos a TCPH. Existen 2 drogas hipometilantes aprobadas por la FDA (Food and Drug Administración) y por ANMAT:

- Azacitidina (AZA) 75mg/m²/día por 7 días consecutivos cada 28 días, en forma subcutánea

- Decitabina (DAC) 20 mg/ m²/día por 5 días, cada 28 días, en forma endovenosa

A pesar de que ambas drogas logran tasas de respuesta similares, sólo la azacitidina ha demostrado mejoría en la sobrevida en estudios randomizados. El beneficio en la sobrevida se observa no sólo en pacientes que logran remisión completa (RC), sino también en aquéllos con respuesta parcial (RP) o mejoría hematológica (MH). Se recomienda en todos estos casos mantener el tratamiento con AZA hasta progresión de enfermedad.

Nivel de evidencia: 2A

La evaluación de la respuesta se recomienda realizarla después del 6° ciclo con AZA y después del 4° ciclo con DAC

El fallo primario se define como falta de respuesta o progresión y tiene una media de sobrevida de 8,6 meses, y fallo secundario se define como recaída después de una respuesta inicial, con una sobrevida media de 6,4 meses.

Efectos adversos. 1) Hematológicos: las citopenias son frecuentes. Se aconseja no disminuir la dosis ni retrasar los ciclos, lo que podría disminuir la efectividad del tratamiento. 2) No hematológicos: reacción en el sitio de la inyección. Se aconseja separar las inyecciones más de 2 cm, no superar los 4 cm³ por inyección y aplicar cremas con antiinflamatorios no esteroides. En caso de efectos adversos puede darse endovenoso.

Monitoreo del tratamiento

- Hemograma semanal, los primeros ciclos y luego cada 15 días.
- Controles de la función renal y hepática al comienzo de cada ciclo.
- PAMO: a los 6 y 12 meses y frente a sospecha de progresión de enfermedad.

3. Quimioterapia intensiva: Es una estrategia para disminuir la masa tumoral previa al trasplante en pacientes con cariotipo normal y jóvenes. El tratamiento de inducción estándar para LMA combinando citarabina y antraciclinas es una opción, logrando un porcentaje de RC de 30-50%, de corta duración, con una mortalidad en inducción de 20-40%. Los pacientes con cariotipo normal y jóvenes tienen mayor posibilidad de obtener RC y mayor sobrevida.

Nivel de evidencia: 2A

Tabla 14. Tipos de respuesta según el IWG 2006

(los parámetros deben mantenerse al menos 4 semanas)

- 1. Remisión completa:** a) Médula ósea: $\leq 5\%$ blastos con maduración normal del resto de las líneas. b) Sangre periférica: Hb ≥ 11 g/dL, plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$, neutrófilos $\geq 1,0 \times 10^9/L$, blastos 0%
- 2. Remisión parcial:** los mismos criterios que en el caso de RC, salvo el porcentaje de blastos que $> 5\%$ (descenso $\geq 50\%$ respecto a antes de iniciar el tratamiento). La celularidad y la morfología no son relevantes
- 3. Enfermedad estable:** no se consigue RC, ni RP, pero no hay evidencia de progresión durante > 8 semanas
- 4. Mejoría hematológica (MH):**
 RESPUESTA ERITROIDE: (Hb pre-tratamiento < 11 g/dL) Hb aumenta $\geq 1,5$ g/dL. Significativa reducción de las transfusiones, al menos de 4 U en 8 semanas comparadas con 8 semanas previas al tratamiento. Sólo cuentan las transfusiones con Hb ≤ 9 g/dL o menos
 RESPUESTA DE PLAQUETAS: (Plaquetas pre-tratamiento $< 100 \times 10^9$) Aumento absoluto $\geq 30 \times 10^9/L$, para plaquetas $< 20 \times 10^9/L$, incremento a $> 20 \times 10^9/L$ y por lo menos de un 100%
 RESPUESTA DE NEUTRÓFILOS: (pre-tratamiento $< 1,0 \times 10^9/L$) Aumento por lo menos de un 100% con incremento absoluto $\geq 0,5 \times 10^9/L$
- 5. Fallo:** muerte durante el tratamiento o progresión de la enfermedad caracterizada por empeoramiento de las citopenias, incremento en el % de blastos de la MO o progresión a un subtipo FAB más agresivo/avanzado

6. Recaída: al menos 1 de los siguientes:

- a) Regreso al número de blastos iniciales
- b) Descenso del 50% desde la máxima respuesta en la cifra de leucocitos y plaquetas
- c) Descenso de Hb $\geq 1,5$ g/dL o dependencia transfusional

7. Respuesta citogenética:

- a) Completa: desaparición de la anomalía cromosómica sin aparición de otras
- b) Parcial: reducción del 50%

8. Progresión de la enfermedad:

Según el recuento de blastos:

- <5%: incremento $\geq 50\%$ blastos a $>5\%$
- 5-10%: incremento $\geq 50\%$ de blastos a $>10\%$
- 10-20%: incremento $\geq 50\%$ de blastos a $>20\%$
- 20-30%: incremento $\geq 50\%$ de blastos a $>30\%$

PROGRESIÓN O RECAÍDA DESPUÉS DE MH. Por lo menos una de éstas:

- disminución de un 50% de la respuesta máxima de neutrófilos o plaquetas,
- reducción de Hb $\geq 1,5$ g/dL, o
- dependencia transfusional

Medidas generales:

Anemia:

- Transfusiones de GR (En caso de TCPH se recomienda irradiados y filtrados)
- Eritropoyetina si se demuestra su respuesta y utilidad (ver SMD de bajo riesgo)

Quelación:

- En candidatos a TCPH. Ver detalle en Bajo riesgo: Quelación

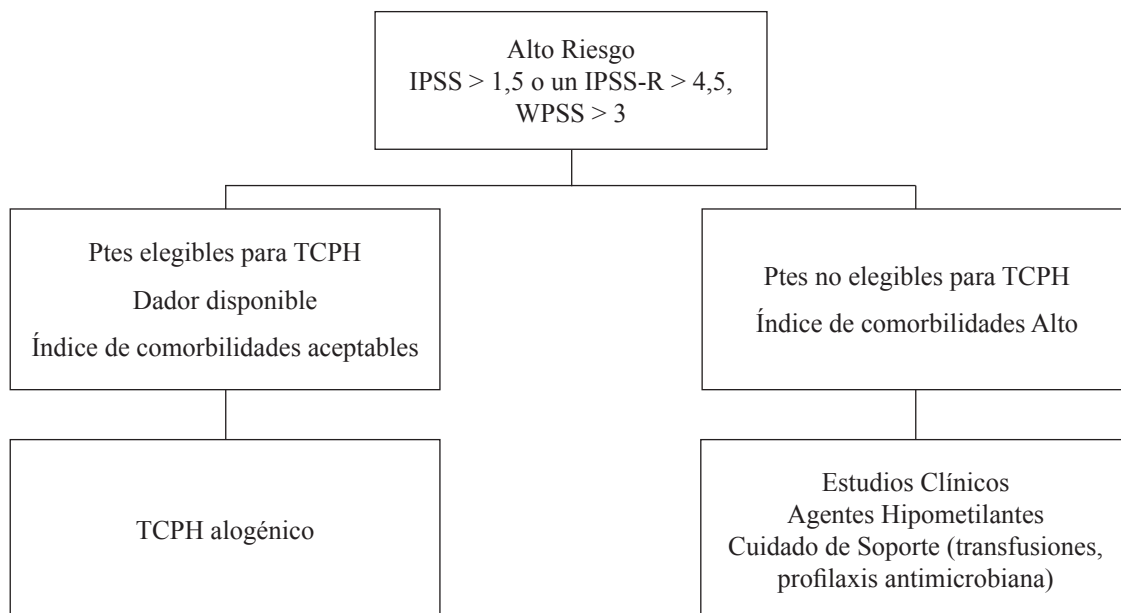
Neutropenia y fiebre:

- Antibioticoterapia (considerar profilaxis en condiciones especiales)
- Filgastrin hasta superar el episodio.

Sangrado:

- Concentrados plaquetarios (en caso de TCPH se recomienda irradiados y filtrados)
- Concentrado de factores en presencia de alteración

Figura 4. Esquema de tratamiento de los pacientes de alto riesgo



Bibliografía

1. Swerdlow SH, Campo E, Lee Harris N, et al, (eds). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th edn. Vol. 2. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 2008, pp. 87-107.
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016; 127: 2391-405.
3. Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D et al; European Leukemia Net. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood*. 2013;122:2943-2964.
4. Greenberg P, Cox C, LeBeau M et al. International International Scoring System for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1997;89:2079-2088.
5. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012;120:2454-2465.
6. Bejar R. Clinical implications of gene mutations in myelodysplastic syndromes. *Educational Updates in Hematology, EHA 2016*, 58-59.
7. Fenaux P, Haase D, Sanz GF et al, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25 (Suppl 3):57-69.
8. Kjeldsen L (chair), Dybedal I, Hellström Lindberg E et al (Writing committee). Guidelines for the diagnosis and treatment of Myelo-dysplastic Syndromes and Chronic Myelomonocytic Leukemia. Nordic MDS Group. MDS Guideline Programme Issue 7, 6th update, 2014.
9. Malcovati L, Della Porta MG, Strupp C et al. Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplastic syndrome and its integration into the WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS). *Haematologica*. 2011;96:1433-1440.
10. Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos (GESMD) y Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH). Guías españolas de diagnóstico y tratamiento de los Síndromes Mielodisplásicos y la Leucemia Mielomonocítica Crónica. *Haematologica/ edición española 2012*;97, (Suppl 5).
11. Killick SB, Carter C, Culligan D et al.; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and management of adult myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 2014; 164,503-525.
12. Garcia-Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2014;89:97-108.
13. Porwit A, Van de Loosdrecht A et al. Revisiting guidelines for integration of flow cytometry results in the WHO classification of myelodysplastic syndromes—proposal from the International/European LeukemiaNet Working Group for Flow Cytometry in MDS Leukemia 2014, 1-6.
14. Cremers E, Canan A y col. Immunophenotyping for diagnosis and prognosis in MDS: Ready for general application? *Best Practice & Research Haematology*. 2015;28: 14-21.
15. Myelodysplastic Syndromes. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 1.2016.
16. Gangat N, Patnaik MM, Tefferi A. Myelodysplastic syndrome: Contemporary review and How we treat. *Am J Hematol*. 2016; 91:76-89.
17. Saft L, Karimi M, Ghaderi M et al. p53 protein expression independently predicts outcome in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes with del(5q). *Haematologica*. 2014;99:1041-1049.
18. Lee J-H, Lee J-H, Lim S-N et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelodysplastic syndrome: prognostic significance of pre-transplant IPSS score and comorbidity. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45(3):450-7.
19. Uwe Platzbecker. Who benefits from allogeneic transplantation for myelodysplastic syndromes?: new insights. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:522-8.

Síndromes de superposición mielodisplasia / neoplasia mieloproliferativa (SMD/NMP):**Introducción**

Son neoplasias clonales mieloides que comparten simultáneamente características fenotípicas mieloproliferativas y mielodisplásicas. Coexisten citopenias y cambios displásicos con leucocitosis y/o trombocitosis y, a veces, organomegalias.

En la clasificación WHO 2016 se describen las siguientes entidades (**Tabla 1**):

1. LMMC (Leucemia mielomonocítica crónica)
2. LMCa (Leucemia mieloide crónica atípica)
3. LMMJ (Leucemia mielomonocítica juvenil)
4. SMD/NMP-SA-T (SMP/SMD con sideroblastos en anillo y trombocitosis)
5. SMD/NMP-i (SMP/SMD inclasificable)

Tabla 1. Síndromes de superposición

Subtipo	Sangre periférica	Médula ósea	Molecular
LMMC	Monocitos $>1 \times 10^9$ /L Blastos $<20\%$	Blastos $<20\%$	<i>BCR/ABL</i> negativo, rearrreglos <i>PDGFRA</i> y <i>PDGFRB</i> negativo
<u>Subtipos</u>			
LMMC-0	Blastos $<2\%$	Blastos $<5\%$	
LMMC-I	Blastos 2- 4%	Blastos 5- 9%	
LMMC-II	Blastos 5-19% o bastones de Auer	Blastos 10-19% o bastones de Auer	
LMMC-MP	Leucocitos $\geq 13 \times 10^9$ /L		
LMMC-MD	Leucocitos $< 13 \times 10^9$ /L		
LMCa	Leucocitos $\geq 13 \times 10^9$ /L, Blastos $<20\%$ Precursores mieloides $\geq 10\%$ Basófilos $<2\%$ Monocitos $<10\%$ Displasia granulocítica	Blastos $<20\%$	<i>BCR/ABL</i> negativo, rearrreglos <i>PDGFRA</i> y <i>PDGFRB</i> negativo
LMMJ	Monocitos $>1 \times 10^9$ /L Blastos $<20\%$	Blastos $<20\%$	<i>BCR/ABL</i> negativo. $>90\%$ tiene alteraciones vias del RAS/MAPK
SMD/NMP-i	Leucocitos $\geq 13 \times 10^9$ /L o Plaquetas $\geq 450 \times 10^9$ /L Blastos $<20\%$ Morfología SMD	Blastos $<20\%$ Morfología SMD	<i>BCR/ABL</i> negativo, rearrreglos <i>PDGFRA</i> , <i>PDGFRB</i> , <i>FGFR1</i> , del(5q), t(3;3)(q21;q26), inv.(3)(q21q26) negativo
SMD/NMP-SA-T	Anemia refractaria Plaquetas $\geq 450 \times 10^9$ /L Sideroblastos en anillo $\geq 15\%$	Blastos $<5\%$	<i>SF3B1</i> m + <i>JAK2</i> m o (<i>CALR</i> , <i>MPL</i> $<10\%$)

Aproximadamente 90% de los pacientes tiene mutaciones somáticas o germinales del *PTPN11*, *KRAS*, *NRAS*, *CBL* o *NF1*. Estas mutaciones son mutuamente excluyentes y activan la vía RAS/MAPK

1.- Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC):**Generalidades**

Criterios diagnósticos:

- Monocitosis $>1 \times 10^9$ /L y $>10\%$ de los leucocitos persistente (3 meses)
- No cumplir con los criterios WHO para CML Phi+, PMF, PV, ET **
- Rearreglos *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1* o *PCMI-JAK2* negativos (en casos con eosinofilia)
- Menos del 20% de blastos en SP y MO (los promonocitos se cuentan como blastos)

- Displasia de una o más líneas mieloides *
- Otras causas de monocitosis deben ser EXCLUIDAS

* En casos sin displasia, el diagnóstico se hace igual por el hallazgo de anomalías citogenéticas y/o moleculares, o frente a una monocitosis persistente por más de 3 meses excluyendo a todas las causas reactivas

** Las monocitosis que pudieran ocurrir en la evolución de una NMP no deben ser clasificadas como LMMC. La presencia de mutaciones como *JAK2*, *CALR* o *MPL*, sugieren una NMP más que una LMMC.

Características clínicas y fisiopatológicas:

- Incidencia: 1/100.000 habitantes
- Edad: 72 años
- Sexo: predominio masculino
- Presencia: mutación *JAK2* (<10%); 1 ó + mutaciones (90%); *TET2*, *SRSF2*, *ASXL1*, *NRAS*, *EZH2* y otros.
- Citogenético: cariotipo normal (70%), +8, -7, del(7q), del(12p)
- Sangre periférica: monocitosis con atipias (núcleos bizarros, citoplasma granulados, entre otros). Anemia y trombocitopenia frecuentes. Leucocitos normales o elevados. Frecuente displasia.
- Cuadro clínico: esplenomegalia, infiltración de piel, ganglios y serosas

Pronóstico:

La sobrevida es de 32% a 3 años

- Con respecto a la subdivisión *LMMC-MD* y *LMMC-MP*: la mediana de sobrevida es de 16 – 31 meses y 11 – 17 meses, respectivamente.
- *ASXL1* se asocia a peor pronóstico

Sistemas de riesgo:

- El IPSS e IPSS-R: excluyen las LMMC proliferativas. El grupo del MD Anderson propuso el sistema MDAPS (*MDA Scoring System for CMML*).
 - Otro sistema utilizado es el del grupo español diseñado específicamente para LMMC (CPSS) (**Tabla 2**)
- Nivel de evidencia: 2A**

Tabla 2. CPSS (CMML-Prognostic Scoring System)

Variables	Puntaje de las variable		
	0	1	2
OMS	LMMC- I	LMMC-II	-
FAB	LMMC-MD	LMMC-MP	-
Clasificación de riesgo citogenético para LMMC ¹	BAJO	INTERMEDIO	ALTO
Dependencia transfusional ²	No	Si	-

¹ Clasificación de riesgo citogenético específico para LMMC: riesgo bajo: cariotipo normal y pérdida aislada del Y; riesgo intermedio: otras anomalías; riesgo alto: trisomía 8, cariotipo complejo (3 ó más anomalías) y alteraciones del cromosoma 7.

² Dependencia transfusional: 1 transfusión cada 8 semanas por un periodo de 4 meses

Tabla 3. Sobrevida y evolución a LA según índice de riesgo

Riesgo Puntos	Bajo riesgo 0	Intermedio 1	Intermedio 2 2 – 3	Alto riesgo 4 – 5
SV a 5 años %	51	29	11	0
Probabilidad de LMA a 5 años %	24	41	52	100

SV: sobrevida; LMA: leucemia mieloide aguda

Tratamiento:

No está bien establecido en las diferentes guías internacionales, pero hay acuerdo en que debe iniciarse tratamiento si presentan:

- Neutropenia $<0.5 \times 10^9/L$
- Trombocitopenia grave $<30 \times 10^9/L$
- Leucocitosis intensa $>50 \times 10^9/L$
- Esplenomegalia sintomática
- Afectación extramedular

Algunos pacientes tienen una evolución indolente mientras que otros muestran una rápida progresión a leucemia aguda secundaria. El TCPH alogénico de médula ósea sigue siendo la única opción curativa.

No existe un consenso firme para los pacientes no elegibles a trasplante

Los pacientes que no tienen indicación de tratamiento deben monitorizarse al mes del diagnóstico con hemograma y examen clínico. Luego el mismo podría diferirse cada 2 ó 3 meses según la estabilidad que muestre.

1. Eritropoyetina (EPO): si tiene características mielodisplásicas y $<10\%$ de blastos el tratamiento está dirigido a corregir las citopenias. La EPO se utiliza con iguales consideraciones que en SMD. Pacientes con anemia severa, (Hb <10 gr/dL y eritropoyetina <500 mU/dL) pueden iniciar terapia con AEE (agentes estimulantes de eritropoyesis). Duración media de la respuesta 7 meses.

Nivel de evidencia: 2A

2. Hidroxiurea (HU): se indica en pacientes proliferativos para control sintomático y en pacientes con manifestaciones extramedulares. Comparado con etopósido (VP 16) la respuesta a HU fue 60% vs etopósido 36%, con un tiempo a la respuesta (1,2 vs 3,5 meses) y supervivencia (20 vs 9 meses).

Nivel de evidencia: 2A

3. Otras quimioterapias de baja intensidad: en pacientes resistentes o intolerantes a HU, sin blastos ($<10\%$) puede indicarse etopósido, bajas dosis de citarabina.

Nivel de evidencia: 2A

4. Hipometilantes: es el tratamiento de elección en aquellos pacientes no candidatos a trasplante. Si bien las tasas de remisión completa son bajas, las tasas de respuesta globales son variables dependiendo de la serie analizada y del hipometilante utilizado. Estos agentes deberían continuarse hasta la resistencia, intolerancia o progresión de enfermedad. Son factores de mal pronóstico: $>10\%$ blastos y las formas mieloproliferativas. Con decitabina se han reportado respuestas globales entre 25 y 58%, y con azacitidina respuestas globales entre 14 y 73%. Para ambos, las dosis recomendadas son las mismas que para SMD.

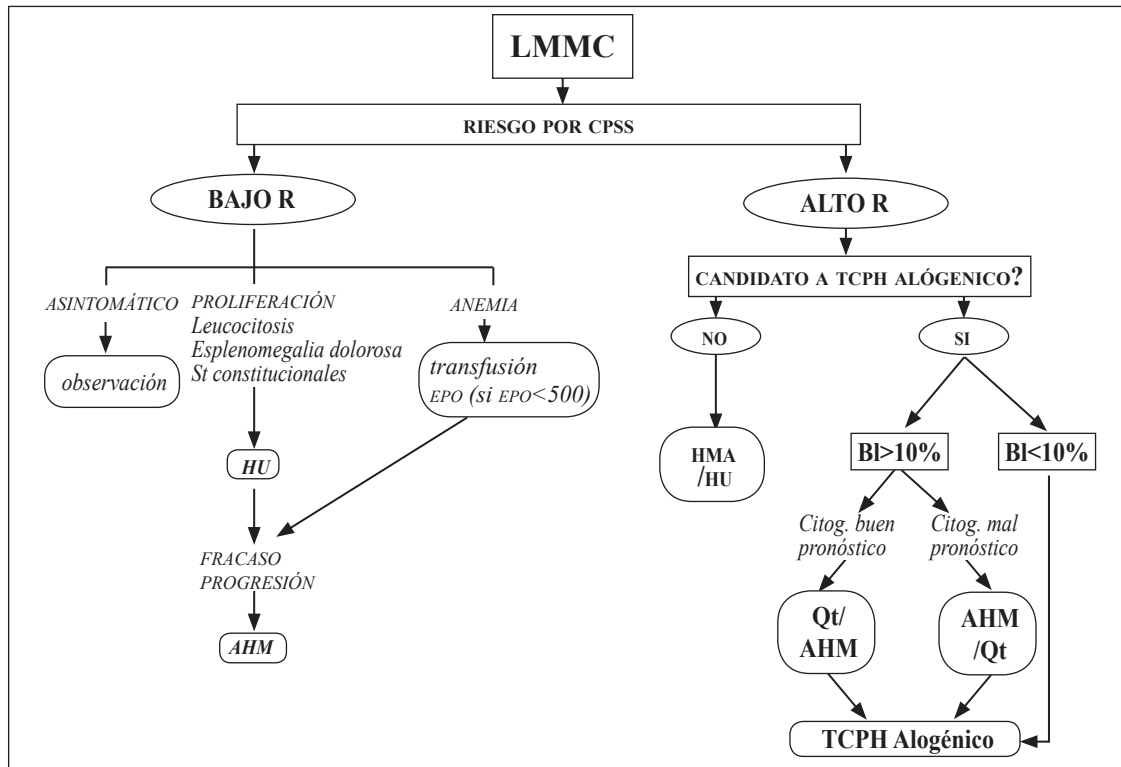
Nivel de evidencia: 2A

5. Quimioterapia: en algunos pacientes seleccionados candidatos a trasplante alogénico, con blastos $>10\%$ y sin alteraciones citogenéticas desfavorables podría plantearse esquemas similares a los utilizados en la inducción de LMA con citarabina y antraciclinas. Otro esquema, utilizando topotecan $1,25$ mg/m² y citarabina 1 g/m² por 5 días, mostró RC de 44%.

Nivel de evidencia: 2B

6. Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas (TCPH): única opción curativa para pacientes candidatos a recibir tratamiento intensivo con LMMC de alto riesgo. A mayor tiempo entre el diagnóstico y la realización del trasplante, los resultados alcanzados son más desfavorables. Los pacientes con menos de 10% de blastos pueden proceder directamente al trasplante mientras que los que tienen un número superior de blastos o una marcada actividad mieloproliferativa pueden realizar tratamiento con QT o hipometilantes previo al trasplante. La mayoría no alcanzan una respuesta completa previa al trasplante, la mortalidad relacionada al trasplante es alta (30-40%), y la tasa de recaída es elevada (30%), incluso con acondicionamientos mieloablativos. La supervivencia global a los 4 años es de 33%.

Nivel de evidencia: 2A



HU: Hidroxiurea; AHM: Agentes hipometilantes; Qt: quimioterapia; St: síntomas

2-Leucemia mieloide crónica atípica (LMCa)

Generalidades:

Criterios diagnósticos

- Leucocitosis $\geq 13 \times 10^9$ a predominio de neutrófilos y precursores mieloides $\geq 10\%$ en sangre periférica (promielocitos, mielocitos, o metamielocitos) con, al menos, displasia mieloide.
- Disgranulopoyesis (incluye cromatina anómala con condensación irregular: clumping).
- Ausencia de basofilia ($< 2\%$), y de monocitosis ($< 10\%$).
- Médula ósea: hipercelular, hiperplasia y displasia granulocítica, con o sin displasia eritroide o megacariocítica.
- Blastos en SP y MO: $< 20\%$
- Ausencia: rearrreglos *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1*, *PCMI-JAK2* en presencia de eosinofilia
- Descartar: LMC BCR-ABL1+, PMF, PV, ET

Características clínicas y biológicas:

- Incidencia: 1/100 (1%) de las LMC típicas
- Edad: 72 años (rango 42- 88)
- Sexo: predominio masculino
- Ausencia: *BCR-ABL1*
- Sangre periférica: anemia, plaquetopenia ($< 100 \times 10^9/L$), leucocitosis ($\geq 13 \times 10^9/L$) con neutrofilia, disgranulopoyesis ($> 10\%$), y precursores mieloides $> 10\%$. La monocitosis es menor de 10% y como fue mencionado, no hay basofilia.
- Cuadro clínico: esplenomegalia. Curso agresivo (pobre pronóstico). LDH elevada y el 29% puede tener fibrosis medular.
- Citogenético: lo más frecuente es cariotipo normal o -Y (60%), le siguen en frecuencia las anomalías simples o dobles (excluyendo -7/7q-, el i(17q), +8, 17q y -7/7q-).

- Molecular: *ASXL1* (69%), *RAS* (35%), *SETBP1* (48%), *ETNK1* (33%)
- Diagnóstico diferencial principal con MDS/MPN-U
- Sobrevida: presentan comportamiento agresivo con sobrevida media de 12 meses, desarrollando leucemia aguda un 40% de los casos a 18 meses

Estadificación de riesgo:

No hay un índice específico. El MDASS Global distinguió categorías pronósticas en una serie.

Nivel de evidencia: 2B

Tratamiento:

- **Trasplante de médula ósea alogénico** es el único tratamiento con potencial curativo. Los casos fueron reportados junto a otros síndromes de superposición. Nivel de evidencia: 2A
- **Hidroxiurea:** es la primera opción terapéutica, la dosis depende de la leucocitosis y las citopenias acompañantes. Nivel de evidencia: 2A
- **Hipometilantes:** respuestas pobres y transitorias. Indicación off label.

Nivel de evidencia: 3

- **Lenalidomida,** mejoría de los requerimientos transfusionales y citopenias. (reporte de casos. Indicación off label.

Nivel de evidencia: 3

3 - Leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ)

En un entidad poco frecuente y muy agresiva que afecta la primera infancia

Criterios diagnósticos descriptos en la clasificación WHO 2016.

- I. Características clínicas y hematológicas (las 4 son mandatorias)
 - 1.- Monocitosis $> 1 \times 10^9 / L$
 - 2.- Blastos en SP y MO $< 20\%$
 - 3.- Esplenomegalia
 - 4.- Ausencia de cromosoma Filadelfia (rearrreglo *BCR/ABL1*)
- II. Estudios genéticos (con 1 hallazgo es suficiente)
 - 1.- Mutación somática en *PTPN11* o *KRAS* o *NRAS*
 - 2.- Diagnóstico clínico de neurofibromatosis o mutación de *NF1*
 - 3.- Mutación germinal y pérdida de heterocigocidad (LOH) de *CBL*
- III. Si no están los estudios genéticos previos – además de los criterios clínicos enumerados en I – debe cumplir con los siguientes criterios:
 - 1.- Monosomía 7 u otra anormalidad cromosómica o al menos 2 de los siguientes:
 - Hb F aumentada
 - Precursores mieloides o eritroides en sangre periférica
 - Hipersensibilidad al GM-CSF
 - Hipofosforilación del STAT5

Características clínicas y biológicas:

- Incidencia: 0,12/100.000 niños
- Edad: 2 años
- Género: predominio masculino
- Sangre periférica: monocitosis $> 1 \times 10^9 / L$, blastos en SP y MO $< 20\%$, plaquetas $< 100.000 / \mu L$.
- Cuadro clínico: HbF aumentada. Hepatoesplenomegalia, infiltración intestinal, fiebre. Pronóstico pobre. Alta sensibilidad al GM-CSF \rightarrow JAK-STAT
- Molecular: mutaciones presentes en más del 90% que activan la vía RAS/MAPK: *PTPN11* o *KRAS* o

NRAS (mutación somática) y *NF1* o *CBL* (mut germinal), *SETBP1*, *JAK3* (peor pronóstico)

- Diagnóstico diferencial principal: virosis

Tratamiento:

- TCPH alogénico (SVG 52% a 5 años). Nivel de evidencia: 2A
- Hipometilantes (puente al trasplante). Nivel de evidencia: 3
- Nuevos blancos terapéuticos: inhibidores de farnesil transferasa, MEK, JAK, SRC. Son tratamientos experimentales, off label.

Nivel de evidencia: 3

4 - Mielodisplasia/mieloproliferativo con sideroblastos en anillo y trombocitosis (SMD/NMP-SA-T, o ARSA-T)

Generalidades

Criterios diagnóstico (WHO 2016)

- Displasia eritroide (con o sin otras displasias), $\geq 15\%$ de sideroblastos en anillo*
- Blastos $< 1\%$ en SP y $< 5\%$ en MO
- Trombocitosis $\geq 450 \times 10^9$ persistente
- *SF3B1* mutado, o en su ausencia, sin historia de tratamientos con citotóxicos o factores de crecimiento que justifiquen la displasia/mieloproliferación**
- Ausencia de rearrreglos *BCR/ABL1*, *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1*, *PCMI-JAK2*, o de las alteraciones citogenéticas t(3;3), inv(3) o del(5q)
- Sin historia de NMP, SMD (excepto SMD-SA) u otro SMD/NMP

* Los sideroblastos debe ser $\geq 15\%$ aunque se detecte la mutación de *SF3B1*.

** El diagnóstico de SMD/NMP-SA-T está fuertemente sustentado por la presencia de *SF3B1* mutado junto a la mutación de *JAK2 V617F*, *CALR*, o *MPL*

Características clínicas y fisiopatológicas:

- Edad: 71-75 años
- Género: predominio masculino
- Sangre periférica: anemia + trombocitosis ($\geq 450 \times 10^9/L$)
- Cuadro clínico: similar a SMD (ARSA) y a TE (trombocitosis esencial). Esplenomegalia moderada. En forma similar a TE hay un aumento del riesgo de complicaciones tromboembólicas y hemorrágicas (Von Willebrand adquirido).
- Curso en general indolente.
- Sobrevida: varios años (similar a LMMC de bajo riesgo)
- Molecular: mutación de *JAK2* (50-60%), *CALR* (13%) o *MPL* $< 10\%$ responsable de la trombocitosis; mutación de *SF3B1* (60-90%) responsable de las alteraciones mielodisplásicas evidenciadas por los sideroblastos en anillo.

Tratamiento:

- No hay guías formales, las recomendaciones se extrapolan de entidades que muestran similitudes como ARSA y TE.
- El soporte transfusional y la eritropoyetina con/sin G-CSF se reserva para formas similares a SMD con anemia y EPO basal ≤ 500 mU/L.

Nivel de evidencia: 2A

- Hay reportes aislados que mostraron respuestas con lenalidomida. Indicación off label.

Nivel de evidencia: 3

- Prevención de la enfermedad tromboembólica TEV: extrapolando experiencias con TE, se suele indicar bajas dosis de aspirina. La hidroxiurea podría utilizarse en pacientes con factores de riesgo de TEV, pero teniendo en cuenta la profundización de la citopenias que produce, esta indicación se reservaría para

pacientes de muy alto riesgo. Nivel de evidencia: 2B.

- Otros tratamientos posibles incluyen quelantes de Fe.

Nivel de evidencia: 3

5-NMP/SMD inclasificable:

Generalidades

Es un cuadro con signos de proliferación y cambios displásicos que no puede ser asignado a ninguna otra categoría

Características clínico-fisiopatológicas:

- Incidencia: desconocida
- Edad: 72 años
- Género: predominio masculino
- Sangre periférica: hallazgos más inespecíficos (sin basofilia ni monocitosis). Puede haber trombocitosis >450.000 plaq (18% a 32%) y/o leucocitosis ≥ 13000 /mm³. La trombocitopenia estaría asociada a peor pronóstico.
- Cuadro clínico: es el más heterogéneo, similar a LMC atípica. Es frecuente la presencia de síntomas constitucionales. Puede haber esplenomegalia. El curso es desfavorable con una mediana de supervivencia de 12 a 24 meses
- La médula es hipercelular, pueden tener hiperplasia megacariocítica acompañada por intensa mielofibrosis (típica de NMP).
- Molecular: *JAK2* (20 – 30%). Ausencia de rearrreglos *BCR- ABL1* o *PDGFR*, del (5q), inv(3) y sin características definidas de los cuadros anteriormente descritos
- Citogenético: inespecífico. La mitad tiene cariotipo normal. La alteración más frecuente es la trisomía 8 (15%).
- Supervivencia global: 1-2 años

Estadificación:

Índice MDASS Global ha mostrado en series aisladas distinguir categorías pronósticas.

Nivel de evidencia: 2B

Tratamiento:

- No hay guías establecidas de tratamiento.
- Aquellos pacientes de alto riesgo aptos para tratamiento intensivo deberían ser considerados para TCPH alogénico.

Nivel de evidencia: 2A

- Se han reportado tratamientos con hipometilantes, interferón alfa, ciclosporina, inhibidores de JAK, talidomida, lenalidomida, ATG (timoglobulina). No hay certezas de que alguno de estos tratamientos tenga impacto en la evolución de la enfermedad.

Nivel de evidencia: 3

- Si predominara el síndrome mieloproliferativo, se puede considerar tratamiento con citorreductores.

Nivel de evidencia: 3

Bibliografía

1. Arber D, Orazi A, Hasserjian R et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016; 127:2391-405.
2. Mughal TI, Cross NC, Padron E et al. An International MDS/MPN Working Group's perspective and recommendations on molecular pathogenesis, diagnosis and clinical characterization of myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Hematológica*. 2015; 100: 1117-30.

3. Kantarjian H, O'Brien S, Ravandi F et al. Proposal for a new risk model in myelodysplastic syndrome that accounts for events not considered in the original International Prognostic Scoring System. *Cancer*. 2008; 113:1351–61.
4. Wang SA, Hasserjian RP, Fox PS et al. Atypical chronic myeloid leukemia is clinically distinct from inclassifiable myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2014; 123:2645-51.
5. Sanova MR, Malcovati L, Komrokji R et al. An international consortium proposal of uniform response criteria for myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN) in adults. *Blood*. 2015; 125:1857-65.
6. Patnaik MM, Tefferi A. Refractory anemia with ring sideroblasts and RARS with thrombocytosis. *Am J Hematol*. 2015, 90:549.-59.
7. Malcovati L, Papaemmanuil E, Ambaglio I et al. Driver somatic mutation identify distinct entities within myeloid neoplasms with myelodysplasia. *Blood*. 2014; 124:1513-21.
8. Padron E, Itzykson R, Lasho T et al. An international data set for CMML validates prognostic scoring systems and demonstrates a need for novel prognostication strategies. *Blood Cancer J*. 2015; 5:e333.
9. Such E, Germing U, Malcovati L et al. Development and validation of a prognostic scoring system for patients with chronic myelomonocytic leukemia. *Blood*. 2013; 121: 3005-15.
10. Bacher U, Haferlach T, Schnittger S, Kreipe H, Kröger N. Recent advances in diagnosis, molecular pathology and therapy of chronic myelomonocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2011; 153:149–67.
11. DiNardo CD; Daver N; Vertosvsek S et al. Myelodysplastic/Myeloproliferative Neoplasms, Unclassifiable (MDS/MPN, U): Natural history and clinical outcome by treatment strategy. *Leukemia*. 2014; 28:958-61.
12. Clara JA, Sallman DA, Padron E et al. Clinical management of myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasm overlap syndromes. *Cancer Biol Med*. 2016; 13:360-72.

Anexo: Esquemas de tratamiento:

AGENTES HIPOMETILANTES

Azacitidina

- Dosis: 75mg/m²/día, SC, por 7 días. También podría optarse por el régimen 5/2/2*. Se repite el ciclo cada 4 semanas
- Son necesarios al menos 6 ciclos para evaluar respuesta

*Las respuestas son similares aunque la ventaja en la SV fue determinada con el esquema de 7 días continuos

Decitabina

- Dosis: 20mg/m² IV en infusión por 1hr, por 5 días. Se repite el ciclo cada 4 semanas.
- Son necesarios al menos 4 ciclos para evaluar respuesta

FACTORES ESTIMULANTES HEMATOPOYÉTICOS

Eritropoyetina

- Dosis: 40.000-60.000 UI SC por semana (repartida en 1-3 veces) de forma continua al menos durante 8 semanas para evaluar respuesta. Las guías italianas sugieren dosis de hasta 80.000 UI/sem.

Darbopoetina

- Dosis: 150-300 µg/Kg/día 1 vez por semana.

Filgrastim

- Dosis: 1-2 µg/Kg, 1-3 veces por semana, junto con la eritropoyetina

Hb diana: 10-12g/dL. Se aconseja no superar los 12 g/dL de hemoglobina.

INMUNOMODULADORES

Talidomida

- Dosis: 100 mg/d VO (modificar dosis según tolerancia)
- Vigilar neuropatía periférica

Lenalidomida

- Dosis: 10 mg/día VO por 21 días cada 4 semanas
- Monitorizar de forma estricta pacientes con insuficiencia renal previa. La dosis debe modificarse en insuficiencia renal, la cual puede reducirse a 5 mg/día 3 veces por semana en pacientes con una depuración de creatinina <30 ml/min
- La respuesta deberá ser evaluada 3-4 meses después de iniciado el tratamiento

INMUNOSUPRESORES

ATG

- Dosis: 3,75 mg/Kg/ día por 5 días (conejo)

Ciclosporina

- Dosis: 5mg/Kg BID VO
- Ajustar para mantener niveles sanguíneos entre 150-250 ng/mL

QUELANTES DE HIERRO

Deferasirox

- Dosis: 20-30 mg/Kg VO.
- Monitorizar función renal y hepática mensual. Evitar su uso si la depuración de creatinina es < de 40 ml/minuto.
- Evaluación audiométrica y oftalmológica pre tratamiento, y luego anualmente.

Deferoxamina

- Dosis: 20-40 mg/Kg /día VO en infusión SC de 12 hrs, 5-7 noches por semana
- Monitorizar función renal, audiométrica y oftalmológica basal y luego anualmente

Deferiprone

- Dosis: 25 mg/Kg/día VO
- Agranulocitosis (monitoreo semanal)

QUIMIOTERAPIA NO INTENSIVA

Hidroxiurea

- Dosis: 500-1000mg/d VO (ajustar según conteo de leucocitos)

Citarabina

- Dosis: 10-20 mg cada 12 horas SC, durante 10 a 14 días cada 4 a 6 semanas