

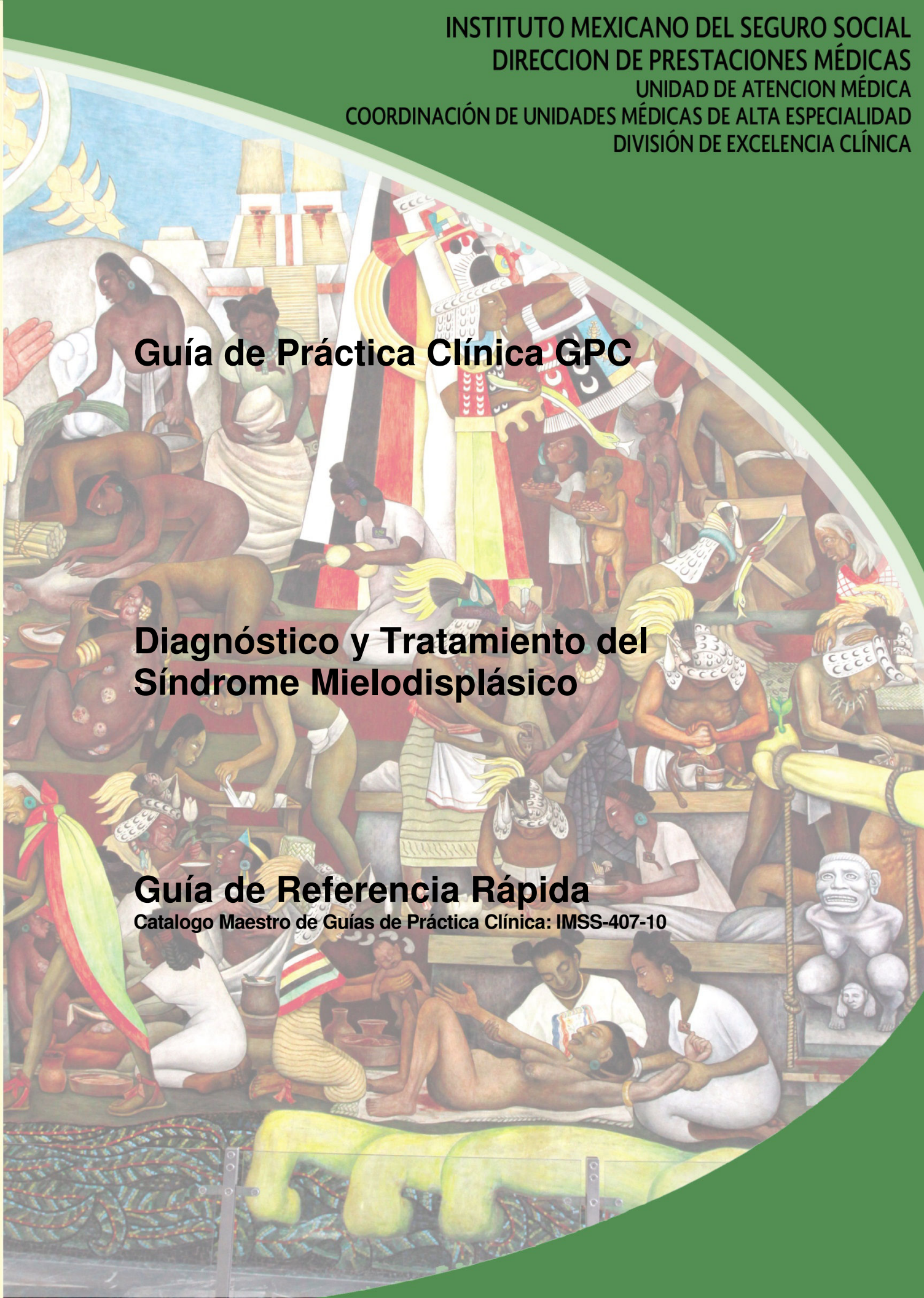
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCION DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE ATENCION MÉDICA
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD
DIVISIÓN DE EXCELENCIA CLÍNICA

Guía de Práctica Clínica GPC

Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Mielodisplásico

Guía de Referencia Rápida

Catalogo Maestro de Guías de Práctica Clínica: IMSS-407-10



GUÍA DE REFERENCIA RÁPIDA

D46 Síndromes mielodisplásicos
D467 Otros síndromes mielodisplásicos
D469 Síndrome mielodisplásico, sin otra especificación
GPC
Diagnóstico y Tratamiento de Síndrome Mielodisplásico
ISBN en trámite

DEFINICIÓN

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) constituyen un grupo de trastornos clonales caracterizados por citopenias progresivas y dishematopoyesis. La etiología de los SMD primarios es desconocida y los secundarios pueden deberse al uso de agentes antineoplásicos, productos químicos y en los niños, se asocian con enfermedades constitucionales. Sus características biológicas generales incluyen las alteraciones de la hematopoyesis, que pueden ir acompañadas por alteraciones citogenéticas, moleculares e inmunológicas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de SMD se hace por exclusión de otras patologías que cursan con citopenias y dispoyesis en la médula ósea, como las ocasionadas por Infecciones virales (VIH; Hepatitis, parvovirus), fármacos (antineoplásicos, inmunosupresores), deficiencias de vitamina B12 y ácido fólico, etilismo, así como neoplasias no hematológicas. Por lo que se recomienda realizar en la evaluación inicial:

- Biometría hemática completa con reticulocitos
- Revisión del frotis de sangre periférica,
- Aspirado y biopsia de médula ósea con tinción de hierro y cariotipo,
- Eritropoyetina sérica basal.
- En pacientes con médula ósea hipoplásica pruebas de HPN por citometría de flujo (CD55 y CD59).
- Inmunofenotipo y cuantificación de blastos por citometría de flujo.
- Determinación de folatos y B12 séricos
- Perfil de Hierro y ferritina sérica.
- Ultrasonido abdominal.
-

Para confirmar el diagnóstico se debe realizar un análisis cuidadoso de la médula ósea buscando dispoyesis en $\geq 10\%$ de una o más líneas celulares.

La biopsia de hueso es útil para valorar la celularidad y la presencia de fibrosis reticulínica y ALIP. El cariotipo de médula ósea es importante por tener implicaciones diagnósticas, pronósticas y terapéuticas.

CLASIFICACION

Enfermedad	Hallazgos en sangre periférica	Hallazgos en médula ósea
Citopenia refractaria, con displasia unilineal (AR, NR y TR)	Citopenia ^{a,d} Sin blastos o < 1% Monocitos < 1x10 ⁹ /L	Displasia unilineal (> del 10%) < 5% de blastos < 15% sideroblastos en anillo
Anemia refractaria con sideroblastos en anillo (ARSA)	Anemia ^a Sin blastos Monocitos < 1x10 ⁹ /L	Solo displasia eritroide < 5% de blastos > 15% sideroblastos en anillo
Citopenia refractaria con displasia multilineal (CRDM)	Citopenia (s) Sin blastos o < 1% ^b Monocitos < 1x10 ⁹ /L Sin cuerpos de Auer ^c	Displasia en > 10% de las células de dos o más líneas mieloides < 5% de blastos < 15% de sideroblastos en anillo Sin cuerpos de Auer
Citopenia refractaria con displasia multilineal y sideroblastos en anillo (CRDM-SA)	Citopenias Sin blastos o raros ^b Monocitos < 1x10 ⁹ /L Sin cuerpos de Auer	Displasia en > 10% de las células de dos o más líneas mieloides < 5% de blastos > 15% de sideroblastos en anillo Sin cuerpos de Auer
Anemia refractaria con exceso de blastos-1 (AREB-1)	Citopenias < 5% de blastos ^b Monocitos < 1x10 ⁹ /L Sin cuerpos de Auer	Displasia uni o multilineal Blastos de 5-9% Sin cuerpos de Auer
Anemia refractaria con exceso de blastos-2 (AREB-2)	Citopenias Blastos 5-19% Monocitos < 1x10 ⁹ /L Cuerpos de Auer ±	Displasia uni o multilineal Blastos de 10-19% Cuerpos de Auer ±
SMD con del(5q) aislada	Anemia Plaquetas normales o aumentadas Blastos < 5% Sin cuerpos de Auer	Megacariocitos normales o aumentados con núcleos hipolobulados Blastos < 5% Del(5q) como única anomalía citogenética Sin cuerpos de Auer

^a Ocasionalmente puede haber bicitopenia.
^b Si el porcentaje de blastos en la médula es <5%, pero los mieloblastos en sangre son de 2-4%, la clasificación diagnóstica es AREB-1. Si el porcentaje de blastos en la médula es <5% y los mieloblastos de 1% en la sangre, se puede considerar como un SMD inclasificable.
^c Los casos con cuerpos de Auer y < 5% de blastos en la sangre y <10% en la médula, pueden ser clasificados como AREB-2.
^d Los casos con displasia unilineal y pancitopenia son considerados como SMD inclasificable.

CRDU= citopenia refractaria con displasia unilineal, AR= anemia refractaria, NR= neutropenia refractaria, TR= trombocitopenia refractaria, CRMD= citopenia refractaria con displasia multilineal, SMD NC= no clasificable, ARSA= anemia refractaria con sideroblastos en anillo, CRSA = citopenias refractarias con sideroblastos en anillo, AREB = Anemia refractaria con exceso de blastos.

TRATAMIENTO

La conducta terapéutica de los síndromes mielodisplásicos se decide de acuerdo al índice pronóstico internacional (IPSS), edad, ECOG, y alteraciones citogenéticas específicas.

El tratamiento de soporte está indicado en pacientes con IPSS de riesgo bajo e int-1 con anemia y trombocitopenia sintomática.

El tratamiento de soporte consiste en:

- a. Vigilancia clínica
- b. Soporte psicosocial
- c. Evaluación de la calidad de vida
 1. Apoyo transfusional
 2. Tratamiento con quelantes de hierro.
 3. Citocinas: Eritropoyetina (EPO), factor estimulante de colonias de granulocitos FEC-G y macrófagos FEC-GM.
 4. Manejo de procesos infecciosos de acuerdo a la cuenta de neutrófilos.
 5. Manejo de la hemorragia, con apoyo transfusional plaquetario con cuenta plaquetaria < de 20,000. En hemorragias de difícil control utilizar antifibrinolíticos (ácido aminocaproico). Prohibido AAS y AINES.

Eritropoyetina: La eritropoyetina recombinante humana (EPOrH) a dosis de 30,000 a 60,000 U subcutáneas 1-3 veces/semana se recomienda en pacientes con eritropoyetina sérica < de 200-500 U/L y menos de 2 transfusiones de CE por mes la respuesta es del 74%; en los pacientes con una sola característica la respuesta es de 23% y en los que no tienen ninguna, la respuesta es < del 10%. La respuesta es mejor en SMD de riesgo bajo y ARSA.

La combinación de EPOrH a las dosis señaladas más FEC-G incrementa la respuesta hasta un 40%.

FEC-G, FEC-GM: está indicado en pacientes con neutropenia (<1000) e infecciones frecuentes o infección aguda; tiene efecto sinérgico con EPOrH. La dosis recomendada es de 3-5µg/ kg 1-3 veces por semana.

Tratamiento quelante de hierro: se recomienda en pacientes con ferritina sérica mayor de 1000 ng/mL ó más de 20 transfusiones, con expectativa de vida mayor de 1 año, sin comorbilidad que agrave el pronóstico. Los candidatos a TCH deben ser quelados previo al trasplante.

Los fármacos aceptados por la FDA para quelación son deferasirox y deferoxamina. La dosis de deferasirox es 10 mg /kg de peso v.o. durante el primer mes, incrementar a 20-30 mg/kg si la tolerancia es adecuada.

La dosis de deferoxamina es de 20-50 mg/kg/día subcutánea en bolos o en infusión continua de 8-12 hs 5 días de la semana.

Terapia inmunomoduladora:

La globulina antitimocito (GAT) y la ciclosporina A (CsA) están indicadas en pacientes con SMD de riesgo bajo, int-1 que no responden a tratamiento con citocinas. Los factores pronósticos para respuesta a GAT son edad < de 60 años, presencia de HLA DR15, SMD hipocelular, poco tiempo de dependencia transfusional.

La dosis depende del tipo de GAT (equina o de conejo) para la primera es de 40 mg/ kg de peso por 4 días, para la segunda de 3.5 mg/kg de peso por 5 días.

La CsA como monodroga ha sido útil en algunos pacientes, la dosis recomendada va de 2-5 mg/ kg de peso, vigilando función renal por tratarse de pacientes mayores, también se debe dar profilaxis para virus y *Pneumocystis carinii*.

La CsA puede agregarse al tratamiento con GAT para incrementar las respuestas como en la anemia aplásica. La respuesta a la terapia inmunosupresora se observa en los siguientes 3 a 6 meses de haber iniciado.

Lenalidomida: está aprobada para el tratamiento de SMD de riesgo bajo con delección del brazo largo del cromosoma 5 (5q-). Dosis 5-10 mg/kg de peso por 21 días cada 28 días, la respuesta hematológica se alcanza en las primeras 4-6 semanas de tratamiento, es posible observar respuesta citogenética. Lenalidomida está aprobada para el tratamiento de SMD de riesgo bajo con delección del brazo largo del cromosoma 5 (5q-). Dosis 5-10 mg/kg de peso por 21 días cada 28 días, la respuesta hematológica se alcanza en las primeras 4-6 semanas de tratamiento, es posible observar respuesta citogenética.

Terapia epigenética:

5-azacitidina: Indicada en pacientes con SMD de riesgo int-2 y alto no candidatos a TCH o candidatos a TCH no mieloablato, en LMMC no mieloproliferativa con 10-29% de blastos en médula ósea. La dosis recomendada es de 75 mg/m²/día subcutánea por 7 días cada 28 días por un mínimo de 6 ciclos, continuar si se observa respuesta hematológica o hasta progresión de la enfermedad.

Decitabina: Indicada en SMD de riesgo int-2 y alto, no candidatos a TCH. La dosis recomendada es de 20 mg/m²/día x 5 días cada 4 semanas (pacientes externos) o 15 mg/m² cada 8 hs por 3 días cada 6 semanas (pacientes hospitalizados).

Quimioterapia:

Quimioterapia Intensiva: Citarabina + antracíclico (7/3) Indicada en pacientes jóvenes, SMD de riesgo int-2 y alto, > de 10% blastos en médula ósea y en pacientes mayores con ECOG ≤ 2.

La duración de la remisión completa con quimioterapia es corta, por lo que se recomienda TCH.

Dosis bajas de citarabina: 20 mg/m²/día, 14-21 días cada mes, indicada en pacientes mayores con ECOG > 3.

Trasplante de células hematopoyética (TCH):

El TCH se considera el único tratamiento curativo en paciente con SMD. Indicado en pacientes con SMD de riesgo alto que tengan donador HLA compatible; las 2 modalidades de acondicionamiento son factibles:

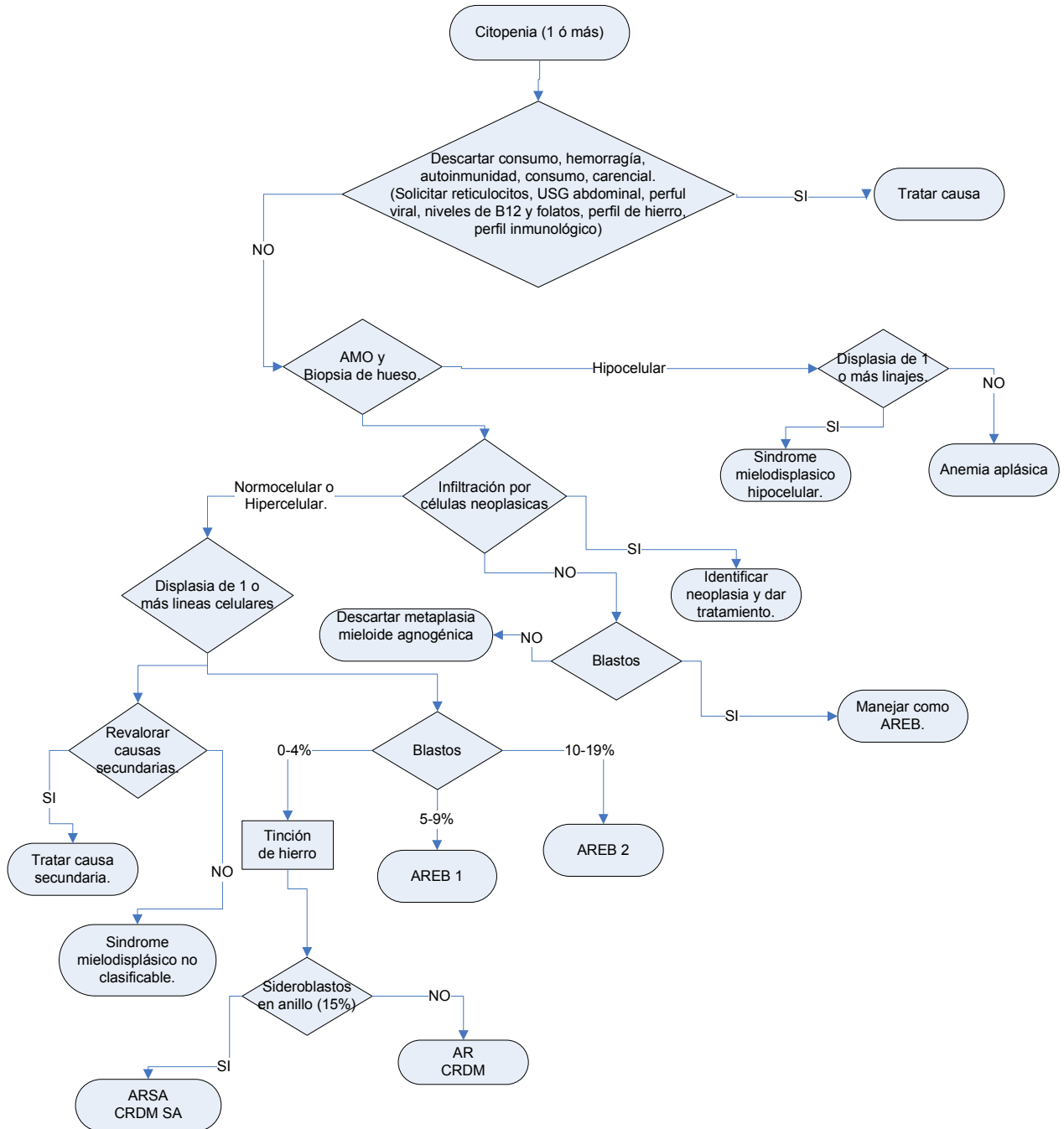
- 1) Mieloablato, se debe realizar en pacientes < de 50 años
- 2) No mieloablato en pacientes > de 60 a 70 años.

Los pacientes candidatos a TCH deben ser trasplantados tempranamente.

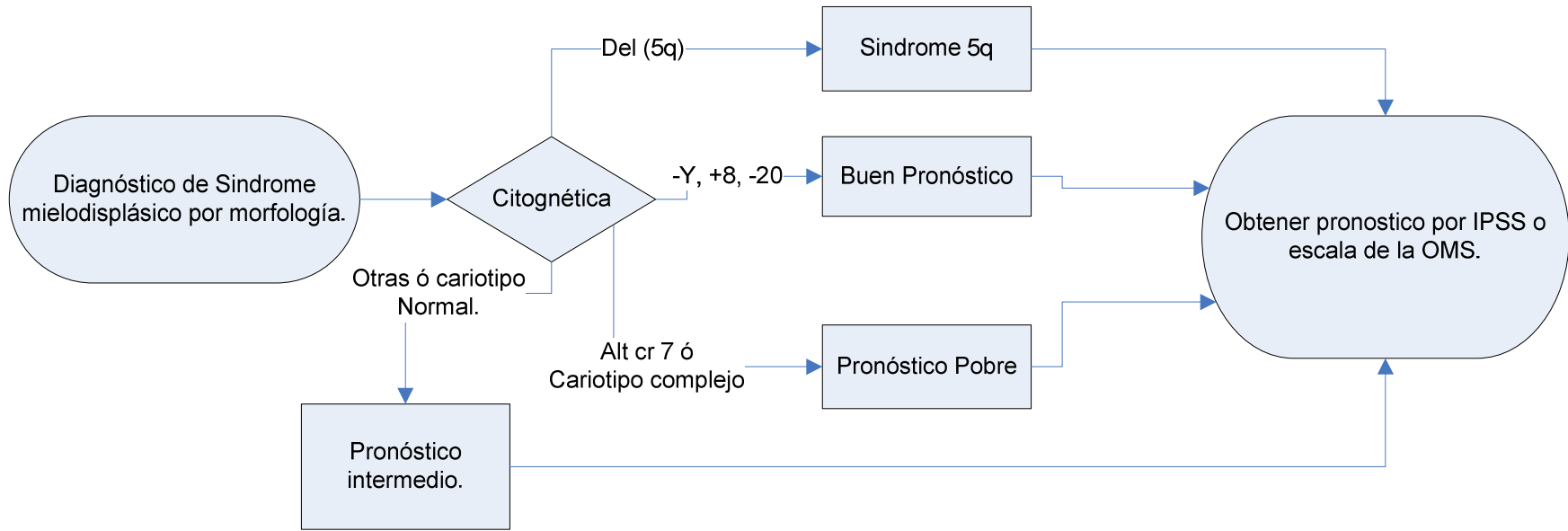
Pacientes jóvenes con SMD intermedio, con alteraciones citogenéticas de mal pronóstico, citopenias graves y dependientes de transfusión deben ser considerados para TCH.

ALGORITMOS

Algoritmo 1. Diagnóstico de síndrome Mielodisplásico.



Algoritmo 2. Diagnóstico del Síndrome Meilodisplásico 5q.



Algoritmo 3. Tratamiento del Síndrome Mielodisplásico.

