

GOBIERNO FEDERAL



SALUD

GUÍA DE PRACTICA CLINICA **GPC**

SEDENA

SEMAR

Diagnóstico y Tratamiento del **SÍNDROME MIELODISPLÁSICO**

Evidencias y recomendaciones

Catálogo maestro de guías de práctica clínica: **IMSS-xxxx-xxx**

CONSEJO DE
SALUBRIDAD GENERAL



Vivir Mejor

Ave. Reforma No. 450, piso 1.3, Colonia Juárez,
Delegación Cuauhtémoc, 06600, México, D. F.

www.cenetec.salud.gob.mx

Publicado por CENETEC.

© Copyright CENETEC.

Editor General.

Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud.

Esta guía de práctica clínica fue elaborada con la participación de las instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud, bajo la coordinación del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Los autores han hecho un esfuerzo por asegurarse de que la información aquí contenida sea completa y actual; por lo que asumen la responsabilidad editorial por el contenido de esta guía, que incluye evidencias y recomendaciones y declaran que no tienen conflicto de intereses.

Las recomendaciones son de carácter general, por lo que no definen un curso único de conducta en un procedimiento o tratamiento. Las recomendaciones aquí establecidas, al ser aplicadas en la práctica, podrían tener variaciones justificadas con fundamento en el juicio clínico de quien las emplea como referencia, así como en las necesidades específicas y preferencias de cada paciente en particular, los recursos disponibles al momento de la atención y la normatividad establecida por cada Institución o área de práctica.

Este documento puede reproducirse libremente sin autorización escrita, con fines de enseñanza y actividades no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud.

Deberá ser citado como: **Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Mielodisplásico**, México: Secretaría de Salud, 2009.

Esta guía puede ser descargada de Internet en: www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html

CIE-10:
D46 Síndromes mielodisplásicos
D467 Otros síndromes mielodisplásicos
D469 Síndrome mielodisplásico, sin otra especificación

GPC: Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Mielodisplásico

Coordinador:

Dr. Carlos Martínez Murillo	Hematología	Instituto Mexicano del Seguro Social	División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE, IMSS.
-----------------------------	-------------	--------------------------------------	---

Autores :

Odin De la Mora Estrada	Hematología	Instituto Mexicano del Seguro Social	HGZ No. 8, México DF
Susana Guerrero Rivera	Hematología	Instituto Mexicano del Seguro Social	UMAE HE, CMN, Siglo XXI.
Victoria García Vidrios	Hematología	Instituto Mexicano del Seguro Social	HGR 1, Villahermosa Tabasco
Efreen Montaña Figueroa	Hematología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Hospital General México
María Guadalupe Rodríguez González	Hematología	Instituto Mexicano del Seguro Social	UMAE HE CMN LA RAZA

Validación interna:

Humberto Castellanos Sinco	Hematología	Instituto Mexicano del Seguro Social
Gregorio Ignacio Ibarra	Hematología	Instituto Mexicano del Seguro Social
César Borjas Gutierrez	Hematología	Instituto Mexicano del Seguro Social

ÍNDICE

1. Clasificación.....	5
2. Preguntas a responder por esta guía	6
3. Aspectos generales	7
3.1 Antecedentes	7
3.2 Justificación	7
3.3 Propósito	7
3.3 Objetivo de esta Guía	8
3.3 Definición	8
4. Evidencias y Recomendaciones	9
4.1 Prevención Secundaria	10
4.1.1 Epidemiología.....	10
4.2 ¿Como se dignóstica el Síndrome Mielodisplásico?	12
4.2.1 Diagnóstico clínico.....	12
4.2.3 Pruebas diagnósticas (laboratorio y gabinete)	13
4.4 ¿Como se clasifica el Síndrome Mielodisplásico?	15
4.5 ¿Cuales son los factores Pronósticos en Síndrome mielodisplásico?.....	17
4.6 Tratamiento.....	18
4.6.1 Tratamiento de soporte.....	18
4.7 Criterios de referencia	24
4.7.1 Técnico-Médicos.....	24
4.8 Vigilancia y seguimiento	24
4.9 Días de incapacidad en donde proceda	25
Algoritmos.....	26
5. Anexos	29
5.1. Protocolo de búsqueda.....	29
5.2 Sistemas de clasificación de la evidencia y fuerza de la recomendación	30
5.3 Clasificación o Escalas de la Enfermedad	32
5.4 Medicamentos.....	39
6. Glosario.	43
7. Bibliografía.....	44
8. Agradecimientos.	47
9. Comité académico.	48
10. Directorios.....	49

1. CLASIFICACIÓN.

Catálogo maestro: <código de catálogo>	
PROFESIONALES DE LA SALUD	Médicos familiares, Médicos internistas, Médicos Hematólogos, Médicos Geriatras
CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD	D46 Síndromes mielodisplásicos D467 Otros síndromes mielodisplásicos D469 Síndrome mielodisplásico, sin otra especificación
NIVEL DE ATENCIÓN	Tres niveles de atención
CATEGORÍA DE LA GPC	Diagnóstico Tratamiento Vigilancia Seguimiento
USUARIOS	Médico Hematólogo, Médico familiar, Médico internista, Médico Geriatra.
POBLACIÓN BLANCO	Hombres y Mujeres ≥ 16 años
INTERVENCIONES Y ACTIVIDADES CONSIDERADAS	Historia Clínica Biometría hemática Pruebas de función renal y hepática Aspirado de Médula Ósea Biopsia de hueso Citogenética Biología Molecular Apoyo psicológico Fármacos: quimioterápicos, Inmunomoduladores
IMPACTO ESPERADO EN SALUD	Disminución del número de consultas Referencia oportuna y efectiva Satisfacción con la atención Mejora de la calidad de vida Tratamiento específico Uso adecuado de estudios de laboratorio y gabinete Actualización médica Uso eficiente de los recursos Diagnóstico certero y oportuno
METODOLOGÍA	Adaptación, adopción de recomendaciones basadas en las guías de referencia.
MÉTODO DE VALIDACIÓN Y ADECUACIÓN	Validación del protocolo de búsqueda: <institución que validó el protocolo de búsqueda>. Método de validación de la GPC: validación por pares clínicos. Validación interna: <institución que validó por pares> Revisión institucional: <Institución que realizó la revisión> Validación externa: <institución que realizó la validación externa> Verificación final: <institución que realizó la verificación>
CONFLICTO DE INTERES	Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflictos de interés en relación a la información, objetivos y propósitos de la presente Guía de Práctica Clínica
REGISTRO Y ACTUALIZACIÓN	REGISTRO _____ FECHA DE ACTUALIZACIÓN a partir del registro 2 a 3 años

PARA MAYOR INFORMACIÓN SOBRE LOS ASPECTOS METODOLÓGICOS EMPLEADOS EN LA CONSTRUCCIÓN DE ESTA GUÍA, PUEDE CONTACTAR AL CENETEC A TRAVÉS DEL PORTAL: WWW.CENETEC.SALUD.GOB.MX/.

2. PREGUNTAS A RESPONDER POR ESTA GUÍA

1. ¿Cuáles son los factores de riesgo del Síndrome Mielodisplásico?
2. ¿Cómo se diagnostica el Síndrome Mielodisplásico?
3. ¿Cómo se clasifica el Síndrome Mielodisplásico?
4. ¿Cuáles son los factores pronósticos en el Síndrome Mielodisplásico?
5. ¿Cuál es el tratamiento de soporte en el Síndrome Mielodisplásico?
6. ¿Cuál es el tratamiento farmacológico en el Síndrome Mielodisplásico?

3. ASPECTOS GENERALES

3.1 ANTECEDENTES

Los síndromes Mielodisplásico (SMD) comprenden un grupo heterogéneo de entidades de origen clonal, caracterizados por diferentes grados de desajuste en la capacidad de proliferación y diferenciación de la célula progenitora hematopoyética, que se expresa con citopenias progresivas, alteraciones cualitativas en las 3 series hematopoyéticas y riesgo de transformación en leucemia aguda mieloblástica (LAM).

3. ASPECTOS GENERALES

3.2 JUSTIFICACIÓN

Se estima que la incidencia de SMD es de 4 - 12 x 100 000 por año, y puede llegar hasta 30 x 100 000 en los individuos mayores de 70 años. La aparición en la edad pediátrica y en el adulto joven es rara y con poca frecuencia se han descrito algunos casos de SMD familiar. Se ha señalado cierto predominio en el sexo masculino, con una proporción de 2:1 y no se ha encontrado relación con la raza.

Existen dos tipos de SMD; el primario es de etiología generalmente desconocida y el secundario que corresponde al 20 % de los SMD habitualmente asociado al empleo de drogas antineoplásicas, entre las que sobresalen los agentes alquilantes, las epipodofilotoxinas y antraciclinas; al contacto con productos químicos, fundamentalmente los derivados del benceno; a la exposición a radiaciones ionizantes. Recientemente se plantea que el hábito de fumar aumenta el riesgo de padecer SMD. En la infancia su aparición se asocia con la existencia de enfermedades constitucionales.

En México no tenemos información estadística debido a la carencia de estudios epidemiológicos, sin embargo, las estimaciones en el país son similares a lo reportado en otros países.

3. ASPECTOS GENERALES

3.3 PROPÓSITO

El propósito de esta GPC es ser una herramienta para estandarizar el diagnóstico y tratamiento de los Síndromes Mielodisplásicos.

3. ASPECTOS GENERALES

3.3 OBJETIVO DE ESTA GUÍA

La guía de práctica clínica: **Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Mielodisplásico**, forma parte de las guías que integrarán el catálogo maestro de guías de práctica clínica, el cual se instrumentará a través del Programa de Acción Desarrollo de Guías de Práctica Clínica, de acuerdo con las estrategias y líneas de acción que considera el Programa Nacional de Salud 2007-2012.

La finalidad de este catálogo, es establecer un referente nacional para orientar la toma de decisiones clínicas basadas en recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia disponible.

Esta guía pone a disposición del personal del primer nivel de atención, las recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible con la intención de estandarizar las acciones nacionales sobre:

1. Describir la frecuencia de los SMD.
2. Describir la definición y clasificación de los SMD.
3. Mencionar las etiologías más frecuentes de las SMD de acuerdo a su clasificación.
4. Definir el abordaje diagnóstico de los SMD.
5. Establecer el tratamiento médico de elección en los SMD.
6. Establecer el seguimiento que requieren los pacientes con SMD.

Lo anterior favorecerá la mejora en la efectividad, seguridad y calidad de la atención médica, contribuyendo de esta manera al bienestar de las personas y de las comunidades, que constituye el objetivo central y la razón de ser de los servicios de salud.

3. ASPECTOS GENERALES

3.4 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.

4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

La presentación de la evidencia y recomendaciones en la presente guía corresponde a la información obtenida de GPC internacionales, las cuales fueron usadas como punto de referencia. La evidencia y las recomendaciones expresadas en las guías seleccionadas, corresponde a la información disponible organizada según criterios relacionados con las características cuantitativas, cualitativas, de diseño y tipo de resultados de los estudios que las originaron. Las evidencias en cualquier escala son clasificadas de forma numérica o alfanumérica y las recomendaciones con letras, ambas, en orden decreciente de acuerdo a su fortaleza.

Las evidencias y recomendaciones provenientes de las GPC utilizadas como documento base se gradaron de acuerdo a la escala original utilizada por cada una de las GPC. En la columna correspondiente al nivel de evidencia y recomendación el número y/o letra representan la calidad y fuerza de la recomendación, las siglas que identifican la GPC o el nombre del primer autor y el año de publicación se refieren a la cita bibliográfica de donde se obtuvo la información como en el ejemplo siguiente:

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E. La valoración del riesgo para el desarrollo de UPP, a través de la escala de Braden tiene una capacidad predictiva superior al juicio clínico del personal de salud	2++ (GIB, 2007)

En el caso de no contar con GPC como documento de referencia, las evidencias y recomendaciones fueron elaboradas a través del análisis de la información obtenida de revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos y estudios observacionales. La escala utilizada para la gradación de la evidencia y recomendaciones de éstos estudios fue la escala Shekelle modificada.

Cuando la evidencia y recomendación fueron gradadas por el grupo elaborador, se colocó en corchetes la escala utilizada después del número o letra del nivel de evidencia y recomendación, y posteriormente el nombre del primer autor y el año como a continuación:

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E. El zanamivir disminuyó la incidencia de las complicaciones en 30% y el uso general de antibióticos en 20% en niños con influenza confirmada	1a [E: Shekelle] Matheson, 2007

Los sistemas para clasificar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones se describen en el Anexo 5.2.

Tabla de referencia de símbolos empleados en esta Guía:



EVIDENCIA



RECOMENDACIÓN



PUNTO DE BUENA PRÁCTICA

4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

4.1 PREVENCIÓN SECUNDARIA

4.1.1 EPIDEMIOLOGÍA

4.1.1.1 FACTORES DE RIESGO

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado	
	<p>La incidencia del Síndrome Mielodisplásico es de 3.4 casos por 100 000 en Estados Unidos, con una incidencia ajustada por edad de 36 casos nuevos por 100 000 pacientes en personas mayores de 80 años de edad. El riesgo mostrado en estudios epidemiológicos señala mayor incidencia en hombres (4.4 por 100 000 contra 2.5 en mujeres).</p>	<p>III (Shekelle) <i>Ma X, 2007.</i> <i>Komrokji RS, 2009.</i></p>
	<p>Las personas mayores deben considerarse población de riesgo para presentar síndrome mielodisplásico, especialmente varones.</p>	<p>C (Shekelle) <i>Ma X, 2007.</i> <i>Komrokji RS, 2009.</i></p>
	<p>La mayoría de mielodisplasias secundarias se desarrollan en pacientes que recibieron tratamiento antineoplásico con agentes alquilantes, epidofilotoxinas y radiación ionizante.</p>	<p>III (Shekelle) <i>Sekeres, 2008.</i></p>
	<p>Se recomienda hacer control anual con biometría hemática en pacientes que hayan recibido tratamiento con antracíclico, inhibidores de topoisomerasa y radioterapia. En caso de citopenia persistente valorar posibilidad de mielodisplasia.</p>	<p>C (Shekelle) <i>Sekeres MA 2008.</i></p>

E

El tiempo de latencia para desarrollo de mielodisplasia post-quimioterapia es de 5 a 10 años y el riesgo es dosis dependiente.

III
(Shekelle)
Smith RE, 2003.

R

Debe valorarse el riesgo de desarrollo de mielodisplasia de acuerdo a la dosis acumulada de quimioterapia recibida y el tiempo de la exposición.
Se recomienda realizar la vigilancia hematológica a 10 años.

C
(Shekelle)
Smith, 2007.

E

El uso de Factor estimulante de colonias de granulocitos en niños con neutropenias congenitas y tratamiento de leucemias predispone a síndrome mielodisplásico.

III
(Shekelle)
Freedman MH, 2002.
Rosenberg PS, 2006.

R

Se recomienda vigilar aparición de citopenias en niños que recibieron tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos.

C
(Shekelle)
Freedman MH, 2002.
Rosenberg PS, 2006.

E

Estudios de casos y controles han mostrado asociación entre antecedentes familiares de neoplasias hematológicas, exposición a insecticidas, pesticidas, fertilizantes, herbicidas, solventes y radiación al desarrollo de síndrome mielodisplásico.

III
(Shekelle)
Nisse C, 2001.
Strom SS, 2005.

R

Debe considerarse el riesgo ocupacional en pacientes que presentan síndrome mielodisplásico en asociación con los factores previamente mencionados.

C
(Shekelle)
Nisse C, 2001.
Strom SS, 2005.

E

Se realizó un meta-análisis de 10 estudios con 2105 casos y 3363 controles que mostró un riesgo relativo de 1.45 para desarrollo de mielodisplasia en fumadores.

1a
(Shekelle)
Du Y, 2007.

R

Dejar de fumar disminuye modestamente el riesgo de desarrollar mielodisplasia.

A
(Shekelle)
Du Y, 2007.

E

Existen pocos casos relacionados con antecedentes familiares de mielodisplasia previa especialmente con del 5q, del 7q o alteraciones plaquetarias hereditarias.

III
(Shekelle)
Grimwade DJ, 1993.
Buijs A, 2001.

R

Los antecedentes familiares de enfermedad hematológica previa deben considerarse para sospecha de mielodisplasia en pacientes que presentan citopenias.

C
(Shekelle)
Grimwade DJ, 1993.
Buijs A, 2001.

4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

4.2 ¿COMO SE DIGNÓSTICA EL SÍNDROME MIELODISPLÁSICO?

4.2.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E	Aunque un pequeño porcentaje de los pacientes pueden ser asintomáticos y la sospecha diagnostica se de por un hallazgo de laboratorio, las manifestaciones clínicas del síndrome mielodisplásico son secundarias a la o las citopenias que presente el enfermo.	IV (Shekelle) <i>Steensma, 2009.</i> <i>Hamblin, 2009.</i>
E	Las manifestaciones clínicas se deben no solamente a la disminución en las cuentas celulares, sino al mal funcionamiento de las mismas como consecuencia de la hematopoyesis ineficaz característica de este padecimiento. La intensidad de las manifestaciones varia dependiendo del tipo de síndrome mielodisplásico que se trate, siendo mas relevantes en aquellos que tienen exceso de blastos. La mayoría de los pacientes se presentan con síndrome anémico de grado variable, que es refractario a los tratamientos sustitutivos habituales (hematínicos).	IV (Shekelle) <i>Steensma, 2009.</i> <i>Hamblin, 2009.</i>
E	También pueden tener manifestaciones hemorrágicas como consecuencia tanto de la trombocitopenia, como de la disfunción plaquetaria. Aproximadamente el 20% tienen neutropenia y se asocian con procesos infecciosos causados por gérmenes oportunistas.	IV (Shekelle) <i>Steensma, 2009.</i> <i>Hamblin, 2009.</i>
R	En pacientes que presenten anemia refractaria a tratamientos con hematínicos y/o neutropenia y/o trombocitopenia debe investigarse la posibilidad de SMD.	D (Shekelle) <i>Steensma, 2009.</i> <i>Hamblin, 2009.</i>

4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

4.2.3 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS (LABORATORIO Y GABINETE)

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E	El diagnóstico de Síndrome mielodisplásico incluye la evaluación morfológica de sangre periférica, aspirado de médula ósea y biopsia de hueso, que debe incluir tinción de hierro.	IV (Shekelle) <i>Brunning, 2008.</i>
R	En pacientes con sospecha de Síndrome mielodisplásico se recomienda realizar en la evaluación inicial: <ol style="list-style-type: none"> 1. Biometría hemática completa con reticulocitos 2. Revisión del frotis de sangre periférica, 3. Aspirado y biopsia de médula ósea con tinción de hierro y cariotipo, 4. Eritropoyetina sérica previo a transfusión) 5. Determinación de folatos y B12 séricos 6. Hierro y ferritina séricos 	D (Shekelle) <i>Orazi, 2009.</i> <i>NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncoogy, Myelodysplastic Syndromes, 2010.</i>
E	En la evaluación morfológica se observan características displásicas de células eritroides, granulocíticas y megacariocíticas (ver Anexo 1), las cuales deben afectar a más del 10% de una línea celular, para considerar que existe una displasia lineal.	IV (Shekelle) <i>Brunning, 2008.</i>
E	Ante la sospecha de síndrome mielodisplásico en los antecedentes clínicos deben considerarse: enfermedades previas, empleo de antineoplásicos o cualquier tóxico, y/o antecedente de transfusiones	IV (Shekelle) <i>Orazi, 2009.</i>
E	Deben realizarse los estudios de laboratorio y gabinete necesarios para hacer diagnóstico diferencial con otras situaciones que pueden tener similitud con los síndromes mielodisplásicos (Ver anexo 2): <ol style="list-style-type: none"> 7. Deficiencia de folatos y B12 8. Enfermedades autoinmunes: PTAI, AHAI, LES 9. Infecciones virales: VIH, hepatitis 10. Uso de medicamentos, alcohol y otros tóxicos. 11. Anemia aplásica, HPN 	IV (Shekelle) <i>Orazi, 2009.</i>
R	El Síndrome mielodisplásico debe sospecharse en pacientes que presenten citopenias de origen central y displasia medular mayor al 10% en una ó más líneas celulares en el aspirado de médula ósea. Además es indispensable realizar diagnóstico diferencial con otras enfermedades.	D (Shekelle) <i>Steensma, 2009.</i> <i>Hamblin, 2009.</i>

E

El cariotipo, la citometría de flujo, la inmunohistoquímica y la biología molecular, son importantes para establecer el diagnóstico.

IV
(Shekelle)
Orazi, 2009.

E

El valor de la biopsia de hueso, esta bien establecido, valora la celularidad, el grado de mielofibrosis y descarta la presencia de infiltración por células neoplásicas.

IV
(Shekelle)
Orazi, 2007, Horny 2007.

E

La presencia de linfocitos , células plasmáticas y la hiperplasia eritroide pueden afectar el diagnóstico adecuado de mielodisplasia.

IV
(Shekelle)
Bennett, 2004.

R

Se recomienda realizar el conteo de células de médula ósea a 500 células eliminando linfocitos y células plasmáticas, determinando las displasias en cada línea y porcentaje de blastos.

Si la serie eritroide corresponde a más de 50% de la cuenta el porcentaje de blastos deberá realizarse considerando únicamente la serie granulocitaria.

Debe ser realizado por un médico hematólogo.

D
(Shekelle)
Bennett, 2004.

R

Deberá realizarse la tinción de hierro para determinar la presencia de sideroblastos en anillo.

D
(Shekelle)
Bennett, 2004.

R

En la biopsia de hueso deberá analizarse la celularidad, dismegacariopoyesis, localización anómala de precursores inmaduros (ALIP) que consiste en la presencia de serie granulocítica en maduración desplazada del espacio paratrabecular al intertrabecular, grado de mielofibrosis y presencia de células neoplásicas ajenas a la médula ósea.

D
(Shekelle)
Bennett, 2004.

4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

4.4 ¿COMO SE CLASIFICA EL SÍNDROME MIELODISPLÁSICO?

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E	La clasificación de la OMS, permite predecir supervivencia y progresión a leucemia mieloblástica dividiendo a los mielodisplásicos en 4 distintos grupos de riesgo con base en el número de citopenias, porcentaje de blastos y displasias presentes. Ver anexo 3.	IIb (Shekelle) <i>Germing U, 2006.</i>
R	Se recomienda utilizar la clasificación de la OMS 2008 para determinar tipo de SMD.	B (Shekelle) <i>Germing U, 2006.</i>
E	La presencia de anomalías genéticas se observa en 50% de pacientes con citopenias refractarias con displasia multilinaje en comparación con Anemia refractaria en la que se detectan sólo en 39%.	IV (Shekelle) <i>Bernasconi P, 2007.</i>
R	Si se observan cambios mielodisplásicos en más de 10% de la serie megacariocítica o granulocitaria debe clasificarse como citopenia refractaria con displasia multilinaje	D (Shekelle) <i>Bernasconi P, 2007.</i>
E	La OMS clasifica al síndrome 5q como un subgrupo aislado con menos de 5% de blastos y del (5q) que presenta anemia macrocítica y cuenta plaquetaria normal o elevada, es de buen pronóstico y no suele evolucionar a leucemia aguda.	IIb (Shekelle) <i>Vardiman JW, 2002</i>
R	El cariotipo es indispensable para diagnosticar pacientes con deleción del 5q que presentan buen pronóstico y requieren tratamiento específico.	B (Shekelle) <i>Vardiman JW 2002.</i>
E	Las anemias refractarias con exceso de blastos se dividen en AREB 1 (5-9 % de blastos en MO) y AREB 2 (10 a 19% de blastos en MO) por su diferente supervivencia y transformación leucémica.	IV (Shekelle) <i>Komrokji R, 2004</i>

E

La clasificación de la OMS (Ver Anexo 3) fue validada en un estudio prospectivo de 1095 pacientes considerando supervivencia que fue:

AR y ARSA.- no alcanzada (pocas muertes).
 CRDM.- 31 meses
 CRDM y SA .- 28 meses
 AREB 1.- 27 meses
 AREB 2.- 12 meses

III
(Shekelle)
Gerhing U, 2006.

E

La nueva clasificación de la OMS divide AREB 1 como 2-4% de blastos en sangre periférica y AREB 2 como 5 a 19% de blastos en sangre periférica. La presencia de bastones de Auer se define como AREB 2.

IV
(Shekelle)
Orazi A, 2008.

E

La nueva clasificación de la OMS permite la identificación de AREB 1 y 2 con cuenta de blastos en sangre periférica.

D
(Shekelle)
Orazi A, 2008.

E

La clasificación OMS 2008 clasifica la citopenias refractarias con displasia unilínea, por lo que se consideran mielodisplasias la neutropenia refractaria y la trombocitopenia refractaria.

IV
(Shekelle)
Orazi A, 2008.

R

El síndrome mielodisplásico puede presentarse con una sola citopenia persistente siempre que se demuestre más de 10% de la serie con displasia en el aspirado de médula ósea.

D
(Shekelle)
Orazi A, 2008.

E

La fibrosis medular impide el adecuado conteo de blastos y se asocia con mal pronóstico.

IV
(Shekelle)
Orazi A, 2008.

R

La mielodisplasia con fibrosis de médula ósea (2+ ó más de reticulina positiva) se considera SMD de alto riesgo (alta progresión a LAM y pronóstico desfavorable).

D
(Shekelle)
Orazi A, 2008.

E

El síndrome mielodisplásico hipocelular se presenta 10% de los casos y es difícil de diferenciar de anemia aplásica. La mayoría se beneficia del tratamiento inmunosupresor. No está incluido en la clasificación de la OMS.

IV
(Shekelle)
Lim ZY, 2007.

R

Debe realizarse la valoración de la celularidad de la médula ósea del paciente de acuerdo con la edad, el porcentaje de displasia en cada línea celular y de blastos, para detectar los casos de SMD hipocelular que se puedan beneficiar de terapia inmunosupresora.

D
(Shekelle)
Lim ZY, 2007.

4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

4.5 ¿CUALES SON LOS FACTORES PRONÓSTICOS EN SÍNDROME MIELODISPLÁSICO?

Evidencia / Recomendación

Nivel / Grado

E

Existen 2 sistemas de estadificación pronóstica actualmente, el IPSS y el de la OMS, el más utilizado es el IPSS realizado con base en 7 estudios que utilizaron sistemas pronósticos de riesgo independiente.

Ila
(Shekelle)
Greenberg P, 1997.

E

De los siete estudios se evaluaron 816 pacientes, en el análisis multivariado se determinaron edad, género, citopenias, citogenética y blastos en médula ósea como factores de riesgo independientes. Los puntajes de riesgo se pesaron con base en su valor estadístico. La suma de estos puntajes divide a los pacientes en 4 grupos distintos. (Ver Anexo 4).

Ila
(Shekelle)
Greenberg P, 1997.

E

Las desventajas del IPSS es que la supervivencia presentada no representa los beneficios de los tratamientos aprobados actualmente. No considera la displasia multilineaje ni el grado de citopenia del paciente.

IV
(Shekelle)
Komrokji RS, 2010.

R

El IPSS es el sistema pronóstico de clasificación mas utilizado en mielodisplasia y es conveniente realizarlo a todos los pacientes para determinar grupos y ayudar a estandarizar tratamientos (Anexo 4).

D
(Shekelle)
Komrokji RS, 2010.

E

La clasificación de la OMS busca resolver las deficiencias del IPSS sustituyendo tipo de mielodisplasia por cuenta de blastos, requerimientos transfusionales en vez de citopenias y conserva la clasificación de riesgo citogenético. Puede ser utilizada en cualquier momento durante la enfermedad.

IV
(Shekelle)
Malcovati L, 2007.

R

A pesar de su menor difusión la clasificación de la OMS, puede ser utilizada para determinar pronóstico (de acuerdo a la tabla en el anexo 5) Siempre que se indique la referencia para evitar confusiones entre las clasificaciones.

D
(Shekelle)
Komrokji RS, 2010.

E

De acuerdo a las clasificaciones pronósticas la citogenética se clasifica:
 Buen pronóstico: normal, -Y, del (5q), del (20).
 Intermedio: Las no clasificadas como buen o mal pronóstico.
 Mal Pronóstico: anomalías del cromosoma 7 o cariotipos complejos (más de 3 alteraciones genéticas)
 La t(8;21), t(15;17) e inv(16) se consideran como leucemia mieloblástica aguda.

IV
(Shekelle)
Greenberg P, 1998.

R

Realizar el cariotipo de médula ósea es necesario para establecer adecuadamente el pronóstico en cualquiera de las clasificaciones existentes.

D
(Shekelle)
Komrokji RS, 2010.

4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

4.6 TRATAMIENTO

4.6.1 TRATAMIENTO DE SOPORTE

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p>E</p> <p>La conducta terapéutica de los síndromes mielodisplásicos se decide de acuerdo al índice pronóstico internacional (IPSS), edad, ECOG, y alteraciones citogenéticas específicas.</p>	<p>III (Shekelle) <i>Greenberg P, 1997.</i> <i>Alessandrino EP, 2002</i></p>
<p>E</p> <p>El tratamiento de soporte está indicado en pacientes con IPSS de riesgo bajo e int-1 con anemia y trombocitopenia sintomática. Pacientes con cualquier IPSS que no respondieron a otras terapias pueden ser candidatos.</p>	<p>III (Shekelle) <i>Greenberg P, 1997.</i> <i>Alessandrino EP, 2002</i></p>
<p>E</p> <p>El tratamiento de soporte consiste en:</p> <p>a. Vigilancia clínica b. Soporte psicosocial c. Evaluación de la calidad de vida</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Apoyo transfusional ➤ Tratamiento con quelantes de hierro ➤ Citocinas: Eritropoyetina (EPO), factor estimulante de colonias de granulocitos FEC-G y macrófagos FEC-GM. 	<p>III (Shekelle) <i>Greenberg P, 1997.</i> <i>Alessandrino EP, 2002</i></p>



Apoyo transfusional. Transfusión de concentrado eritrocitario leuco-reducido para anemia sintomática. Transfusión de plaquetas para los pacientes con trombocitopenia y hemorragia. Se recomiendan productos radiados para pacientes candidatos a trasplante de células hematopoyéticas

C
(Shekelle)
Murphy MF, 2001

En la práctica clínica se recomienda mantener los niveles de Hb entre 8 y 10 gr/dl para asegurar una mejor calidad de vida.



No hay evidencia en el nivel de hemoglobina para la transfusión de CE, por lo que se recomienda individualizar dependiendo de la edad del paciente, comorbilidad y el desempeño físico.

Punto de buena práctica

Prohibir el uso de ASA y AINES en pacientes con plaquetas < de 50,000.

Uso de Citocinas:



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%.

Ib
(Shekelle)
Hellstrom Lindberg E, 1995
Hellstrom Lindberg E, 2003
Park S, 2008

La respuesta es mejor en SMD de riesgo bajo y ARSA.



Se recomienda evaluar niveles séricos basales de eritropoyetina previo al inicio de tratamiento. La respuesta se debe evaluar a las 12-16 semanas de iniciado el tratamiento. La meta es llegar a 12 gr/dl de Hb.

A
(Shekelle)
Hellstrom Lindberg E, 1995
Hellstrom Lindberg E, 2003
Park S, 2008



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

Ib
(Shekelle)
Hellstrom Lindberg E, 1995
Hellstrom Lindberg E, 2003
Park S, 2008

R

Se recomienda agregar el FEC-G al tratamiento con EPOrH a las 12-16 semanas si no se ha observado respuesta.

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 3-5 g/ kg 1-3 veces por semana.

E

Tratamiento quelante de hierro.

Indicado en pacientes con SMD de riesgo bajo e int-1, AR, AS y 5q- de acuerdo a la OMS, dependientes de transfusiones de concentrados eritrocitarios.

R

El 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.

E

Fármacos aceptados por la FDA para quelación son el 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.

R

En tratamiento con Deferasirox, vigilar función renal con creatinina sérica cada 15 días durante el primer mes, posteriormente cada mes, evaluación de fondo de ojo y auditiva previo al tratamiento y cada año.

En pacientes con trombocitopenia grave se pueden presentar hematomas e infección en los sitios de aplicación. Por lo que se recomienda vigilar la administración.

E

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.

A
(Shekelle)

*Hellstrom Lindberg E, 1995
Hellstrom Lindberg E, 2003
Park S, 2008*

Ila
(Shekelle)
*Porter J, 2007
Bennett J, 2008*

B
(Shekelle)
*Porter J, 2007
Bennett J, 2008*

Ila
(Shekelle)
*Porter J, 2007
Bennett J, 2008*

B
(Shekelle)
*Porter J, 2007
Bennett J, 2008*

III
(Shekelle)
*Sloand E, 2008
Nimer E. 2008
Sloand E, 2010*

E

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.

III
(Shekelle)
Sloand E, 2008
Nimer E. 2008
Sloand E, 2010

R

Previo a la infusión de GAT se debe administrar metilprednisolona 1 mg/kg de peso para prevenir la enfermedad del suero, cambiar posteriormente a prednisona en dosis de reducción. Dar profilaxis para virus y *Pneumocystis carini*.

C
(Shekelle)
Sloand E, 2008
Nimer E. 2008
Sloand E, 2010

✓/R

Los riesgos del tratamiento con GAT son variados y graves, incluye trastornos hemodinámicos por tanto se recomienda una evaluación funcional orgánica adecuada incluyendo ECO cardiograma. Los pacientes deben ser vigilados estrechamente para detectar cualquier complicación; se recomienda el uso de monitor. Se deben asegurar donadores de plaquetas suficientes para prevenir complicaciones hemorrágicas graves.

Punto de buena práctica

E

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 carini*.

III
(Shekelle)
Sloand E, 2008
Nimer E. 2008
Sloand E, 2010

R

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.

C
(Shekelle)
Sloand E, 2008
Nimer E. 2008
Sloand E, 2010

✓/R

Si bien la dosis de recomendada de CsA es de 5 mg/kg de peso, en la práctica clínica muchos de los pacientes presentan afección de función renal por comorbilidad, dosis menores de CsA en estos casos pueden ser efectivas.

Punto de buena práctica

E

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

Ib
(Shekelle)
List A, 2006
Fenaux P, 2009
Komorokji R, 2010.

E

Efectos adversos: neutropenia (se recomienda uso de FEC-G), trombocitopenia grado 3-4 durante los primeros 3 meses de tratamiento, rash, diarrea, parestesias y prurito, rara vez hipotiroidismo e hipogonadismo.

Ib
(Shekelle)
List A, 2006
Fenaux P, 2009
Komorokji R, 2010.

R

Se recomienda el uso de FEC-G en neutropenia grave. Con toxicidad hematológica grado 4 suspender tratamiento, usar citocinas y reiniciar a dosis menores (5 mg). Es necesario vigilar función renal.

A
(Shekelle)
List A, 2006
Fenaux P, 2009
Komorokji R, 2010.

✓/R

Se recomienda vigilancia endócrina cada 6 meses en pacientes que reciben lenalidomida.

Punto de buena práctica

Terapia epigenética.

E

5-azacitidina: Indicada en pacientes con SMD de riesgo int-2 y alto no candidatos a TCH o candidatos a TCH no mieloablatoivo, 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.

Ib
(Shekelle)
Fenaux P, 2009
Kantarjian H, 2007

R

Evaluar la respuesta hematológica después de los primeros 4-6 ciclos.

A
(Shekelle)
Fenaux P, 2009
Kantarjian H, 2007

E

La 5-azacitidina se recomienda en pacientes con > de 10% de blastos en médula ósea que recibirán un TCH no mieloablatoivo para disminuir la masa tumoral y el riesgo de recaída. Es posible utilizarla también pos- trasplante con el mismo fin.

IIb
(Shekelle)
Jabbour E, 2009

E

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).

Ib
(Shekelle)
Fenaux P, 2009
Kantarjian H, 2007

R

LA decitabina es uno de los nuevos medicamentos que se están utilizando en el tratamiento de SMD, aún no existen estudios de seguimiento para establecer un grado de recomendación.

E

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.

R

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

E

Quimioterapia:

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

E

Nuevos quimioterapeúticos: Clofarabina, ha demostrado ser útil en SMD de riesgo alto, solo o combinado con citarabina. Dosis y esquema aún no determinados.

E

Trasplante de células hematopoyética (TCH). Indicado en pacientes con SMD de riesgo alto que tengan donador HLA compatible; las 2 modalidades de acondicionamiento son factibles:

1. Mieloablatoivo, se debe realizar en pacientes < de 50 años
2. No mieloablatoivo en pacientes > de 60 a 70 años.

R

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.

A
(Shekelle)

Fenaux P, 2009
Kantarjian H, 2007

Ila
(Shekelle)

Wattel E, 1997
Beran M, 1999

B
(Shekelle)

Wattel E, 1997
Beran M, 1999

Ila
(Shekelle)

Wattel E, 1997
Beran M, 1999

Ilb
(Shekelle)

Faderl S, 2008
Steensma D. 2010.

Ia
(Shekelle)

Oliansky DM, 2009
Barrett J, 2008

C
(Shekelle)

León-Rodríguez E, 2005

4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

4.7 CRITERIOS DE REFERENCIA

4.7.1 TÉCNICO-MÉDICOS

4.7.1.1 REFERENCIA AL SEGUNDO Y TERCER NIVEL DE ATENCIÓN

Evidencia / Recomendación	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
	La mayoría de las citopenias que presentan los pacientes son ocasionadas por enfermedades sistémicas. (Hemorragia, Hepatopatías, Deficiencia de B12 y folatos, Enfermedades reumatológicas, Infecciones virales, Consumo de medicamentos)	IV (Shekelle) Greer JP, 2009.
	Debido a la complejidad del estudio que requiere un paciente con anemia refractaria y/ o citopenias, deben ser referidos a segundo nivel para ser valorados por un médico internista.	Punto de buena práctica
	En caso de no determinar la causa de la citopenia debe referirse con un hematólogo para valorar aspirado de médula ósea. Todas las citopenias sintomáticas deberán ser enviadas a tercer nivel o bien recibir interconsulta por un especialista en hematología.	Punto de buena práctica

4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

4.8 VIGILANCIA Y SEGUIMIENTO

Evidencia / Recomendación	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
	Los pacientes con citopenias, graves dependientes de transfusión, deben recibir atención clínica continua, con citas frecuentes por consulta externa. Apoyo de trabajo social y banco central de sangre para la terapia transfusional adecuada.	Punto de buena práctica

Apoyo psico-social del paciente, visitas a domicilio.



Manejo multidisciplinario en pacientes con comorbilidad o candidatos a tratamientos de riesgo como GAT y TCH.

Punto de buena práctica

Seguimiento y atención oportuna de complicaciones infecciosas, hemorrágicas, por hemosiderosis.

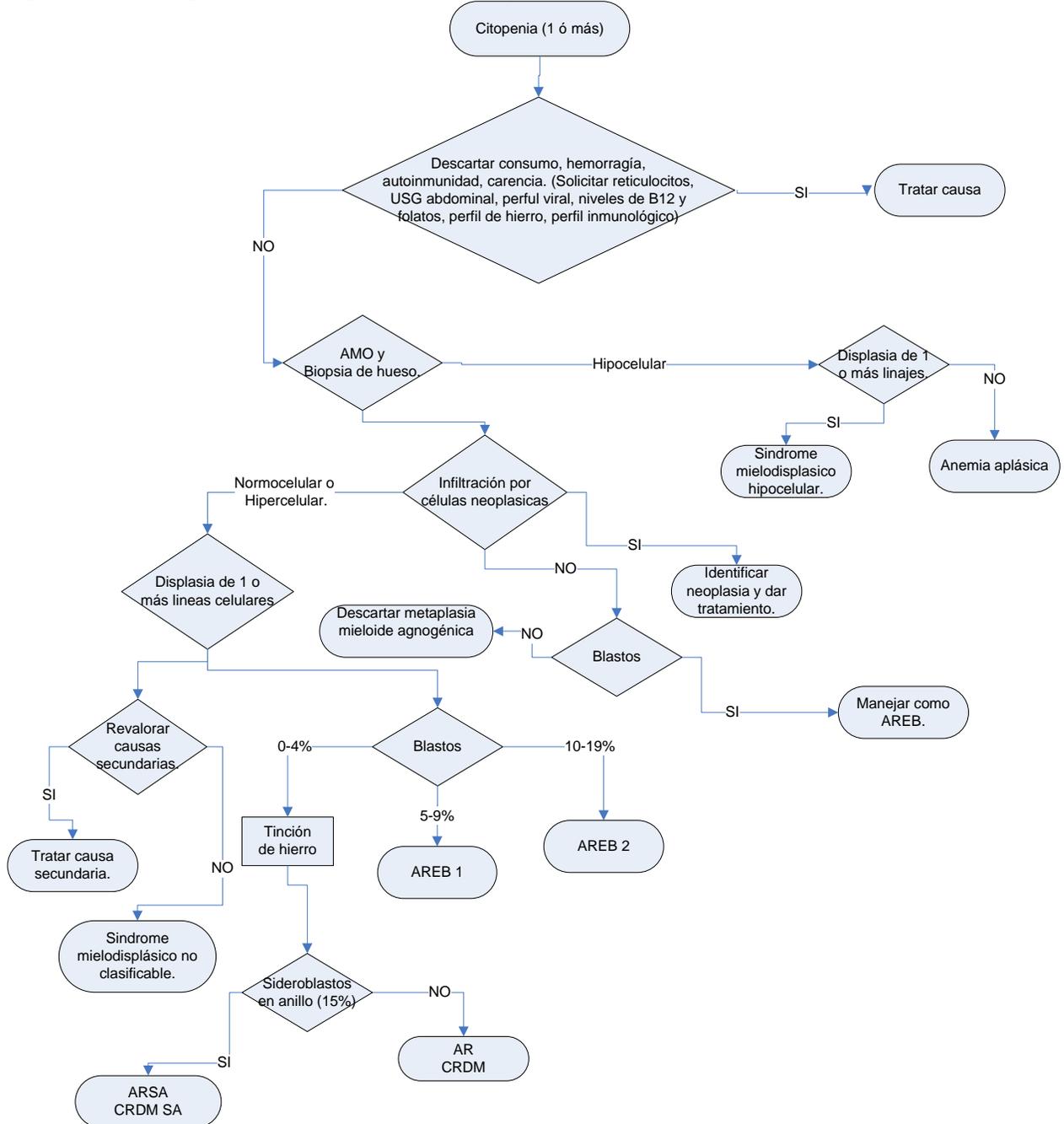
4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

4.9 DÍAS DE INCAPACIDAD EN DONDE PROCEDA

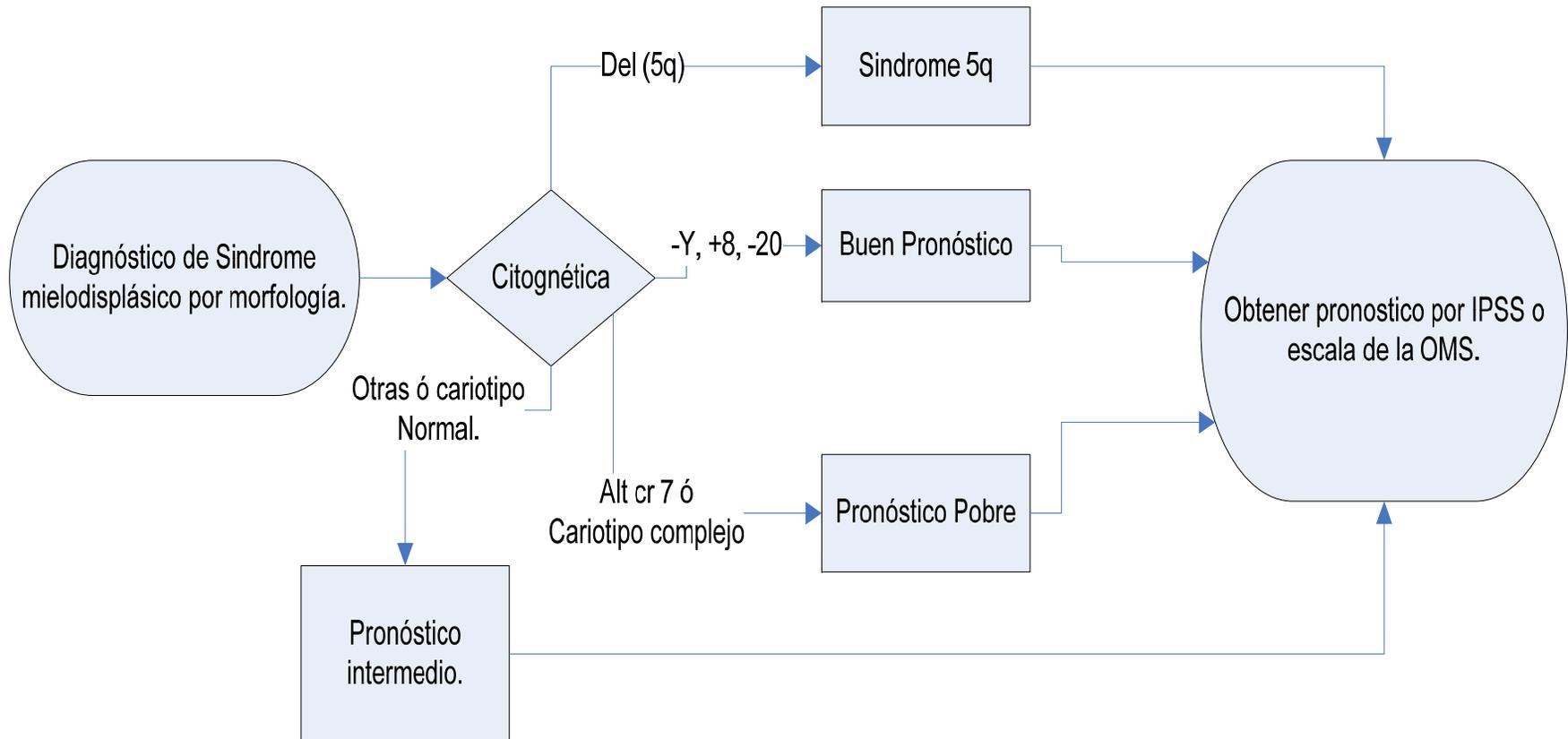
Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado	
	<p>El grado de citopenia es variable en cada paciente con mielodisplasia.</p>	<p>IV (Shekelle) Greer JP, 2009.</p>
	<p>Pacientes que presentan citopenias sintomáticas (Síndrome anémico con Hb menor 8 g/dL, hemorragia secundaria a trombocitopenia menor a 30 000 plaquetas e infecciones con neutrófilos totales menores a 1000) deberán recibir incapacidad por tiempo indefinido hasta resolución de la sintomatología.</p>	<p>Punto de buena práctica</p>
	<p>Pacientes con diagnóstico de Síndrome mielodisplásico asintomáticos podrán realizar sus actividades de la vida cotidiana.</p>	<p>Punto de buena práctica</p>
	<p>Pacientes candidatos a TMO alogenito deberán recibir incapacidad durante el tiempo que el tratamiento lo amerite.</p>	<p>Punto de buena práctica</p>

ALGORITMOS

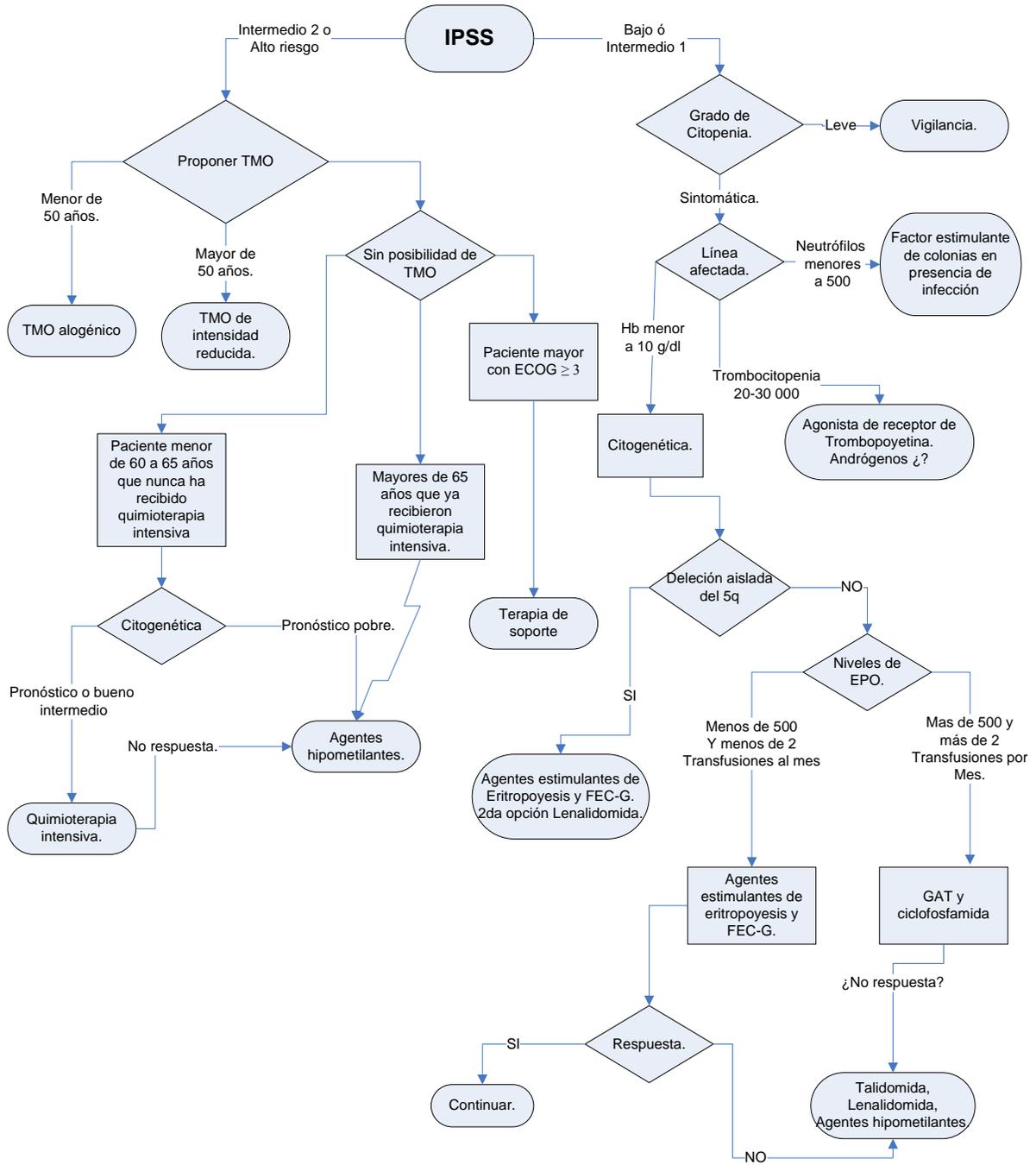
Algoritmo 1. Diagnóstico de síndrome Mielodisplásico



Algoritmo 2. Diagnóstico del Síndrome Meilodisplásico 5q.



Algoritmo 3. Tratamiento del Síndrome Mielodisplásico.



5. ANEXOS

5.1. PROTOCOLO DE BÚSQUEDA

Se formularon preguntas clínicas concretas y estructuradas según el esquema paciente-intervención-comparación-resultado (PICO) sobre: diagnóstico, tratamiento, vigilancia y seguimiento del Síndrome Mielodisplásico en la población mayor de 16 años.

Se estableció una secuencia estandarizada para la búsqueda de Guías de Práctica Clínica, a partir de las preguntas clínicas formuladas sobre Síndrome Mielodisplásico en las siguientes bases de datos: Fistera, Guidelines International Networks, Ministry of Health Clinical Practice Guideline, National Guideline Clearinghouse, National Institute for Health of Clinical Excellence, National Library of Guidelines, New Zealand Clinical Guidelines Group, Primary Care Clinical Practice Guidelines y Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

El grupo de trabajo selecciono las Guías de práctica clínica con los siguientes criterios:

1. Idioma inglés y español
2. Metodología de medicina basada en la evidencia
3. Consistencia y claridad en las recomendaciones
4. Publicación reciente
5. Libre acceso

Se seleccionaron 2 guías:

Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, Kantarjian H, et al. Report of an International Working Group to standardize response criteria for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2000; 96:3671

Cheson BD, Greenberg PL, Bennet JM, et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood* 2006: 108:419

5. ANEXOS

5.2 SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA Y FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN

Criterios para gradar la evidencia

El concepto de Medicina Basada en la Evidencia (MBE) fue desarrollado por un grupo de internistas y epidemiólogos clínicos, liderados por Gordon Guyatt, de la Escuela de Medicina de la Universidad McMaster de Canadáⁱ. En palabras de David Sackett, *“la MBE es la utilización consciente, explícita y juiciosa de la mejor evidencia clínica disponible para tomar decisiones sobre el cuidado de los pacientes individuales”* (Evidence-Based Medicine Working Group 1992, Sackett DL et al, 1996).

En esencia, la MBE pretende aportar más ciencia al arte de la medicina, siendo su objetivo disponer de la mejor información científica disponible -la evidencia- para aplicarla a la práctica clínica (Guerra Romero L, 1996).

La fase de presentación de la evidencia consiste en la organización de la información disponible según criterios relacionados con las características cualitativas, diseño y tipo de resultados de los estudios disponibles. La clasificación de la evidencia permite emitir recomendaciones sobre la inclusión o no de una intervención dentro de la GPC (Jovell AJ et al, 2006) .

Existen diferentes formas de gradar la evidencia (Harbour R 2001) en función del rigor científico del diseño de los estudios pueden construirse escalas de clasificación jerárquica de la evidencia, a partir de las cuales pueden establecerse recomendaciones respecto a la adopción de un determinado procedimiento médico o intervención sanitaria (Guyatt GH et al, 1993). Aunque hay diferentes escalas de gradación de la calidad de la evidencia científica, todas ellas son muy similares entre sí.

Escala de evidencia y recomendación utilizada en la guía clínica para la atención de la dispepsia funcional IMSS (shekelle).

Categorías de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Ia. Evidencia para meta análisis de estudios clínicos aleatorizados	A. Directamente basada en evidencia categoría I.
Ib. Evidencia de por lo menos un estudio clínico controlado aleatorizado	
IIa. Evidencia de por lo menos un estudio controlado sin aleatorización	B. Directamente basada en evidencia categoría II ó recomendaciones extrapoladas de evidencia I.
IIb. Al menos otro tipo de estudio cuasiexperimental o estudios de cohorte	
III. Evidencia de un estudio descriptivo no experimental, tal como estudios comparativos, estudios de correlación, casos y controles y revisiones clínicas	C. Directamente basada en evidencia categoría III o en recomendaciones extrapoladas de evidencia categorías I ó II.
IV. Evidencia de comité de expertos, reportes, opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas	D. Directamente basada en evidencia categoría IV o de recomendaciones extrapoladas, de evidencias categoría II ó III

5. ANEXOS

5.3 CLASIFICACIÓN O ESCALAS DE LA ENFERMEDAD

Tabla 1. Características morfológicas importantes para el diagnóstico de Síndrome Mielodisplásico.

Serie eritroide	Serie granulocítica	Serie megacariocítica
La diseritropoyesis se manifiesta como anemia normocítica o macrocítica. Hay anisocitosis, poiquilcitos, punteado basófilo y eritrocitos nucleados circulando, coexistiendo con células normales (doble población)	La disgranulopoyesis generalmente se manifiesta como neutropenia	La manifestación más común de dismegacariopoyesis es la trombocitopenia.
Cambios megaloblásticos Múltiples núcleos Fragmentos nucleares Núcleos con formas bizarras Puentes nucleares Sideroblastos en anillo Alteración en la relación núcleo citoplasma	Tendencia a la megaloblastosis Citoplasma hipogranular Núcleos hipolobulados A veces hipersegmentados Cromatina hipercondensada	Plaquetas grandes Hipo o hipergranulares Micromegacariocitos
Biopsia de médula ósea: Celularidad aumentada, normal con menos frecuencia disminuida Línea celular predominante Búsqueda de fibrosis Pérdida de la arquitectura medular normal: precursores mieloides inmaduros, localizados anormalmente (ALIP)		

Tabla 2.- Patologías con las que se debe hacer diagnóstico diferencial.

Diseritropoyesis	Disgranulopoyesis	Dismegacariopoyesis
Deficiencia de B12 y folatos Quimioterapia con metotrexate Alcohol y otros tóxicos Enfermedades autoinmunes Infecciones virales (B19, VIH) Hemofagocitosis Anemia Aplásica/HPN Anemia diseritropoyética congénita	Recuperación medular post quimioterapia Deficiencia de folatos y B12 Tratamiento con FEC Infección por VIH, B19 Síndrome Paraneoplásico Anemia de Fanconi Análogos de las purinas	Infecciones (VIH) Quimioterapia Paraneoplasia Autoinmune Enfermedad mieloproliferativa transitoria (asociado a síndrome de Down)
HIV: virus de inmunodeficiencia humana, FEC: factor estimulante de colonias, B19: parvovirus B19, HPN: hemoglobinuria paroxística nocturna		

Tabla 3. Clasificación OMS 2008.

Enfermedad	Hallazgos en sangre periférica	Hallazgos en médula ósea
Citopenia refractaria, con displasia unilineal (AR, NR y TR)	Citopenia ^{a,d} Sin blastos $< 1\%$ Monocitos $< 1 \times 10^9/L$	Displasia unilineal ($> 10\%$) $< 5\%$ de blastos $< 15\%$ sideroblastos en anillo
Anemia refractaria con sideroblastos en anillo (ARSA)	Anemia ^a Sin blastos Monocitos $< 1 \times 10^9/L$	Solo displasia eritroide $< 5\%$ de blastos $> 15\%$ sideroblastos en anillo
Citopenia refractaria con displasia multilineal (CRDM)	Citopenia (s) Sin blastos $< 1\%$ ^b Monocitos $< 1 \times 10^9/L$ 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 $< 1 \times 10^9/L$ 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 $< 1 \times 10^9/L$ 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 $< 1 \times 10^9/L$ 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.

Tabla 4. Clasificación Pronóstica IPSS.
Puntaje asignado a los indicadores pronosticos del IPSS.

	0	0.5	1	1.5	2
% blastos	<5	5-10		11-20	21-30
Cariotipo	Bueno	Intermedio	Pobre		
Citopenias	0-1	2-3			

IPSS (sistema de puntuación pronostica internacional)

	Puntuación	Supervivencia (meses)	Progresión a leucemia (meses)
Bajo	0	5.7	9.4
Intermedio 1	0.5-1	3.5	3.3
Intermedio 2	1.5-2	1.1	1.1
Alto	Mayor 2.5	0.4	0.2

La supervivencia y riesgo de transformación leucémica son sin tratamiento.

Tabla 5.- Clasificación pronóstica de la OMS.

Puntaje asignado en la clasificación de la OMS por indicador pronóstico.

	0	1	2	3
Clasificación OMS	AR ARSA 5q	CRDM CRDM SA	AREB 1	AREB 2
Cariotipo	Bueno	Intermedio	Malo	
Requerimientos transfusionales.	No	Regulares		

Cariotipo considerado igual que en el IPSS.

Dependencia transfusional = 1 CE cada 8 semanas en los últimos 4 meses.

Riesgo pronóstico de acuerdo a Puntaje OMS.

Riesgo	Puntaje	Supervivencia media (meses)	Progresión a LAM (probabilidad acumulativa a 2 años)
Muy bajo	0	141	0.03
Bajo	1	66	0.06
Intermedio	2	48	0.21
Alto	3-4	26	0.38
Muy alto	5-6	9	0.80

Tabla 6.- Alteraciones cromosómicas recurrentes en Síndromes mielodisplásicos.

Enfermedad	Alteración cromosómica	Frecuencia (%)	Genes involucrados
SMD primarios	+8 -7/del(7q) -5/del(5q) del(20q) -Y i(17q9/t(17p)/-17 -13/del(13q) del(11q) del(12p)/t(12p)	10 10 10 5-8 5 3-5 3 3 3	TP53
SMD relacionados a tratamiento	-7del(7q) -5del(5q) dic(5;17)(q11.1-13;p11.1-13) der(1;7)(q10;p10) t(3;21)(q26.2;q22.1)	50 40-45 5 3 3	TP53 RPL22L1/RUNX1

Tabla 7.- Criterios de respuesta al tratamiento en Síndromes mielodisplásicos

Las respuestas al tratamiento deben durar por lo menos 4 semanas	
Remisión completa (RC)	<p>Sangre periférica:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hb 11 /dL 2. Plaquetas 100 x 09/L 3. Neutrofilos 1.0 x 10⁹/L 4. Blastos 0% <p>Médula ósea:</p> <ol style="list-style-type: none"> 5. Mieloblastos 5%, con maduración normal de todas las líneas celulares 6. Puede haber displasia persistente*
Remisión parcial (RP)	<p>Todos los criterios de RC excepto:</p> <ol style="list-style-type: none"> 7. Disminución del 50% de los blastos previos al tratamiento, pero mas del 5% 8. La celularidad y la morfología no son relevantes
RC medular*	Pacientes que disminuyen el porcentaje de blastos a menos del 5%, pero continúan con citopenias
Enfermedad estable	Falla en alcanzar la remisión completa, pero sin evidencia de progresión por mas de 8 semanas
Falla al tratamiento	Muerte durante el tratamiento o progresión de la enfermedad caracterizada por empeoramiento de las citopenias, aumento en el porcentaje de blastos o progresión a un síndrome mielodisplásico mas avanzado, que el diagnosticado previo al tratamiento
Recaída después de RC o RP	<p>Al menos una de las siguientes situaciones:</p> <ol style="list-style-type: none"> 9. Regreso al porcentaje de blastos en médula, previo al tratamiento 10. Disminución de un 50% del máximo nivel de plaquetas o Neutrofilos alcanzado durante la remisión 11. Disminución de la concentración de Hb en 1.5 g/dL 12. Mayor requerimiento de transfusiones
Respuesta citogenética	<ol style="list-style-type: none"> 13. Completa: desaparición de las alteraciones cromosómicas al diagnóstico, sin aparición de nuevas anomalías 14. Parcial: disminución de menos del 50% de las alteraciones cromosómicas encontradas al diagnóstico
Progresión de la enfermedad	<p>En pacientes con:</p> <ol style="list-style-type: none"> 15. Menos de 5% de blastos: un incremento del 50% o mas del 5% de blastos 16. 5-10% de blastos: un incremento del 50% más del 10% 17. 10-20% de blastos: un incremento del 50% o más del 20% 18. 20-30% de blastos: un incremento del 50% o más del 30% <p>Cualquiera de las siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 19. Disminución de al menos el 50% del nivel máximo de plaquetas o granulocitos alcanzados en la remisión 20. Disminución de 1.5 g/dL de Hb 21. Dependencia de transfusiones

Sobrevida	<p>Criterios de valoración desde el momento del diagnóstico:</p> <p>22. Total: hasta el momento de la muerte por cualquier causa</p> <p>23. Libre de eventos: falla al tratamiento o muerte por cualquier causa</p> <p>24. Libre de progresión: progresión de la enfermedad o muerte por síndrome mielodisplásico</p> <p>25. Libre de enfermedad: al momento de la recaída</p> <p>26. Causa específica de muerte: muerte relacionada al síndrome mielodisplásico</p>
*Mejoría hematológica: las respuestas deben durar por lo menos 8 semanas	
<p>Respuesta eritroide (<11 g/dL) pretratamiento</p>	<p>Aumento de Hb de 1.5 g/dL</p> <p>Disminución del número de transfusiones de CE</p>
<p>Respuesta plaquetaria (<100x10⁹/L)</p>	<p>27. Aumento de 30 x 10⁹/L en pacientes que iniciaron con menos de 20 x 10⁹/L</p> <p>28. Aumento de menos de 20 x 10⁹/L a más de 20 x 10⁹/L, por lo menos del 100%</p>
<p>Respuesta de neutrofilos (<1.0 x 10⁹/L)</p>	<p>Aumento de por lo menos el 100% y un incremento absoluto de más de 0.5 x 10⁹/L</p>
<p>Progresión o recaída después de mejoría hematológica</p>	<p>Al menos uno de las siguientes:</p> <p>29. Disminución de al menos 50% del nivel máximo de respuesta de granulocitos o plaquetas</p> <p>30. Disminución de 1.5 g/dL de Hb</p> <p>31. Dependientes de transfusión</p>

* Modificaciones a los criterios de respuesta del IWG

5. ANEXOS

5.4 MEDICAMENTOS

Clave	Principio Activo	Dosis recomendada	Presentación	Efectos Adversos	Interacciones	Contraindicaciones
5332	Eritropoyetina	Intravenosa. Subcutánea. Adultos: Inicial, 50 a 100 UI / kilogramo de peso corporal, tres veces por semana. Sostén: 25 UI / kilogramo de peso corporal.	Cada frasco ampula con liofilizado o solución contiene: Eritropoyetina humana recombinante ó Eritropoyetina humana recombinante alfa ó Eritropoyetina beta. 2,000 UI. Envase con 12 frascos ampula 1 ml con o sin diluyente.	Hipertensión arterial, cefalea, convulsiones.	Anemia secundaria a Insuficiencia renal crónica, cáncer, quimioterapia y testigos de Jehova.	Antecedentes de hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. Hipertensión arterial descontrolada.
5333	Eritropoyetina	Intravenosa. Subcutánea. Adultos: Inicial, 50 a 100 UI / kilogramo de peso corporal, tres veces por semana. Sostén: 25 UI / kilogramo de peso corporal.	Cada frasco ampula con liofilizado o solución contiene: Eritropoyetina humana recombinante ó Eritropoyetina humana recombinante alfa ó Eritropoyetina beta. 4,000	Hipertensión arterial, cefalea, convulsiones.	Anemia secundaria a Insuficiencia renal crónica, cáncer, quimioterapia y testigos de Jehova.	Antecedentes de hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. Hipertensión arterial descontrolada.

			UI. Envase con 6 frascos ampula con o sin diluyente o con 1 ó 6 jeringas precargadas.			
5339	Eritropoyetina	Intravenosa. Subcutánea. Adultos: Inicial, 50 a 100 UI / kilogramo de peso corporal, tres veces por semana. Sostén: 25 UI / kilogramo de peso corporal.	Cada frasco ampula con liofilizado contiene: Eritropoyetina beta 50,000 UI. Envase con 1 frasco ampula y 1 ampolleta con diluyente.	Hipertensión arterial, cefalea, convulsiones.	Anemia secundaria a Insuficiencia renal crónica, cáncer, quimioterapia y testigos de Jehova.	Antecedentes de hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. Hipertensión arterial descontrolada.
2206	Deferasirox	Oral Adultos y niños mayores de 2 años de edad: 10-30 mg/kg de peso corporal. Dosis de mantenimiento: 5 a 10 mg/kg de peso corporal. Controlar mensualmente la ferritina sérica y ajustar dosis cada 3 o 6 meses. No se recomiendan dosis superiores a 30 mg/kg de peso corporal. Si la ferritina sérica es inferior a 500 µg/L interrumpir el tratamiento.	Cada comprimido contiene: Deferasirox 500 mg	Diarrea, estreñimiento, vómitos, náuseas, dolor y distensión abdominal, dispepsia, cefalea, exantema, prurito, aumento de las transaminasas, aumento de la creatinina sérica, proteinuria	Tratamiento de la hemosiderosis transfusional. Pacientes con insuficiencia renal o hepática, control de la creatinina sérica y de las transaminasas, no administrarse con otros quelantes de hierro, pacientes con intolerancia a la galactosa.	Hipersensibilidad al fármaco.
2204	Deferasirox	Oral Adultos y niños mayores de 2 años de edad: 10-30 mg/kg de peso corporal. Dosis de mantenimiento: 5 a 10 mg/kg de peso corporal. Controlar mensualmente la ferritina sérica y ajustar dosis cada 3 o 6	Cada comprimido contiene: Deferasirox 125 mg	Diarrea, estreñimiento, vómitos, náuseas, dolor y distensión abdominal, dispepsia, cefalea, exantema, prurito, aumento de las transaminasas, aumento de la creatinina sérica, proteinuria	Tratamiento de la hemosiderosis transfusional. Pacientes con insuficiencia renal o hepática, control de la creatinina sérica	Hipersensibilidad al fármaco.

		meses. No se recomiendan dosis superiores a 30 mg/kg de peso corporal. Si la ferritina sérica es inferior a 500 µg/L interrumpir el tratamiento.			y de las transaminasas, no administrarse con otros quelantes de hierro, pacientes con intolerancia a la galactosa.	
4236	Ciclosporina A	Intravenosa. Adultos y niños: 15 mg / kg de peso corporal, 4 a 12 horas antes del trasplante y durante 1 a 2 semanas del postoperatorio. Disminuir gradualmente en un 5 % semanal, hasta obtener una dosis de mantenimiento de 5 a 10 mg / kg de peso corporal / día.	Cada ampolleta contiene: Ciclosporina 50 mg. Envase con 10 ampolletas con 1 ml.	Temblor, cefalea, hiperplasia gingival, náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal, hipertricosis, disfunción hepática, fatiga.	Inmunosupresor en trasplantes de riñón, hígado y corazón.	Hipersensibilidad a la ciclosporina o a algún otro de los componentes del medicamento.
4298	Ciclosporina	Oral. Adultos y niños: 15 mg / kg de peso corporal, 4 a 12 horas antes del trasplante y durante 1 a 2 semanas del postoperatorio. Disminuir gradualmente en un 5% semanal, hasta obtener una dosis de mantenimiento de 5 a 10 mg / kg de peso corporal / día.	Cada cápsula contiene: Ciclosporina modificada o ciclosporina en microemulsión 100 mg. Envase con 50 cápsulas.	Temblor, cefalea, hiperplasia gingival, náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal, hipertricosis, disfunción hepática, fatiga.	Inmunosupresor en trasplantes de riñón, hígado y corazón.	Hipersensibilidad a la ciclosporina o a algún otro de los componentes del medicamento.
4234	Globulina Antilinfocito	Intravenosa (infusión). Adultos y niños: 10 mg / kg de peso corporal / día, por 14 días.	Cada mililitro contiene: Globulina antilinfocito humano 50 mg. Envase con 10 frascos ampola con 10 mililitros.	Cefalea, hipotensión arterial, convulsiones, tromboflebitis, dolor abdominal, malestar general, depresión de médula osea.	Inhibe las respuestas inmunitarias mediadas por células.	Hipersensibilidad al medicamento. Infección viral evolutiva.
En registro	Lenalidomida	La dosis inicial recomendada es de 25 mg de lenalidomida, por vía oral, una vez al día, en los días 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días.	Cada cápsula contiene 5 mg de lenalidomida. Cada cápsula contiene 10 mg de lenalidomida.	Trombosis, neutropenia, trombocitopenia, efecto teratogénico, Infección vías respiratoria, urinaria y micótica oral; neumonía; herpes zoster y simple; sinusitis; candidiasis oral; anemia; neutropenia;	Lenalidomida está indicado en el tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un	Advertencia sobre el embarazo. La lenalidomida está relacionada estructuralmente con la talidomida. La talidomida es un principio activo con acción teratogena conocida en humanos, que causa defectos

			<p>Cada cápsula contiene 15 mg de lenalidomida</p> <p>–</p> <p>Cada cápsula contiene 25 mg de lenalidomida</p> <p>–</p>	<p>trombocitopenia; trastorno hemorrágico; síntomas tipo cushingoide; hipoglucemia; anorexia; hipocalcemia; hipopotasemia; deshidratación; hipomagnesemia; retención de líquidos; insomnio; confusión; alucinaciones; depresión; agresividad; agitación; alteración o cambios estado de ánimo; ansiedad; nerviosismo; irritabilidad.</p>	<p>tratamiento previo, así como en otros síndromes hematológicos.</p>	<p>congénitos de nacimiento graves que pueden poner en peligro la vida del niño. Si se toma lenalidomida durante el embarazo, no puede descartarse un efecto teratogéno de lenalidomida.</p>
En registro	5-Azatidina	<p>Dosis inicial recomendada (independiente de valores hematológicos): 75 mg/m² /7 días, seguido de reposo de 21 días. Tratar previamente con antieméticos. Ajuste de dosis si se observa toxicidad hematológica y renal.</p>	<p>Azatidina (polvo para composición)</p> <p>Por 1 ml: Azacitidina, 25.0 mg.</p>	<p>Neumonía, nasofaringitis, sepsis neutropénica, infección de las vías respiratorias altas, infección de las vías urinarias, sinusitis, faringitis, rinitis, herpes simple; neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia, insuf. medular, pancitopenia; anorexia, ansiedad, insomnio; mareos, cefalea; hemorragia intracraneal, letargo; hemorragia ocular, hemorragia conjuntival; hipotensión, disnea, dolor faringolaríngeo; diarrea, vómitos, estreñimiento, náuseas, dolor abdominal, hemorragia gastrointestinal, estomatitis, hemorragia gingival, hematuria; fatiga, piroxia, dolor torácico, eritema.</p>		<p>Hipersensibilidad, tumores hepáticos malignos avanzados, lactancia.</p>
En registro	Decitabina					

6. GLOSARIO.

Remisión completa con recuperación incompleta (RCi)

Todos los criterios de remisión completa excepto por neutropenia residual ($<1000/\mu\text{l}$) o trombocitopenia ($100000/\mu\text{l}$).

Remisión parcial Aspirado de médula ósea con 5 a 25% de blastos y disminución de por lo menos 50% de los blastos de la cuenta inicial.

Remisión citogenética completa

Obtener un cariotipo normal en el período en que se obtiene remisión completa morfológica, en pacientes en quienes se obtuvo cariotipo anormal al momento del diagnóstico: valorando 20 metafases en células de la médula ósea.

Remisión molecular completa

No hay definición estándar, depende del blanco molecular

Falla al tratamiento:

Enfermedad resistente. Falla para obtener remisión completa o RCi en los pacientes que sobreviven >7 días después de haber completado el tratamiento con persistencia de blastos en sangre periférica o médula ósea

Muerte en aplasia. Muerte >7 postquimioterapia, con citopenia; con médula aplásica o hipoplásica, sin evidencia de enfermedad persistente.

Muerte por causa indeterminada.

Muerte que ocurre antes de terminar la quimioterapia o <7 días después de completar el tratamiento.

Recaída. Aspirado de médula ósea con $>5\%$ de blastos o blastos en sangre periférica o enfermedad extramedular.

7. BIBLIOGRAFÍA.

1. Alessandrino EP, Amadori S, Barosi G, et al. Evidence and consensus-based practice guidelines for the therapy of primary myelodysplastic syndromes. A statement from the Italian Society of Hematology. *Haematologica* 2002;87:1286-1306.
2. Barrett J and Savani B. Allogeneic, Stem Cell Transplantation for myelodysplastic syndrome. *Sem Hematol* 2008;45:49-59.
3. Bennett J for the MDS Foundation Working Group on Transfusional Iron Overload. Consensus statement on iron overload in myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol* 2008;83:858-861.
4. Beran M, Shen Y, Kantarjian H, O'Brien S, et al. High dose chemotherapy in high-risk myelodysplastic syndrome: covariate-adjusted comparison of five regimens. *Cancer* 2001;92:1999-2015.
5. Bernasconi P, Klersy C, Boni M, et al. World Health Organization classification in combination with cytogenetic markers improves the prognostic stratification of patients with the novo primary myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2007;137(3):193-205.
6. Brunning RD, Orazi A, Germing U et al. Myelodysplastic syndromes/neoplasms, overview. In Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al, eds. *World Health Organization Classification of tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon: IARC Press, 2008:88-93
7. Buijs A, Poddighe P, Van Wijk R, et al. a novel CBFA2 single-nucleotide mutation in familial platelet disorder with propensión to develop myeloid malignancies. *Blood* 2001;98:2856.
8. Du Y, Fryzek J, Sekeres MA, et al. Smoking and alcohol intake as risk factors for myelodysplastic syndromes (MDS). *Leuk Res* 2009;9:9.
9. Faderl S, Ravandi F, Huang X, García-Manero G. et al. A randomized study of clofarabine versus clofarabine plus low-dose cytarabine as front line therapy for patients aged 60 years and older with acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome. *Blood* 2008;112:1638-45.
10. Fenaux P, Ades L. Review of azacitidine trials in intermediate-2 and high risk myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 2009;33 (suppl 2): S7-S11.
11. Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, et al. Transfusión independence and safety profile of lenalidomide 5 or 10 mg in pts with low or int-1 risk MDS with Del 5q: results from randomized phase III trial (MDS-004) *Blood (ASH annual Meeting abstracts)* 2009;114:944.
12. Freedman MH, Alter BP. Risk of myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia in congenital neutropenias. *Semin Hematol* 2002;39:128.
13. Germing U, Strupp C, Kuendgen A, et al. Prospective validation of the WHO proposal for the classification of myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2006; 91: 1596-604.
14. Greenberg P, Cox C, Lebeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997;89: 2079-88.
15. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International prognostic scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997; 89: 2079-2088.
16. Greer JP, et al. *Wintrobe's Clinical Hematology*. Twelfth edition, 2009, 1956.
17. Grimwade DJ, Stephenson J, DE Silva Cet al. Familial MDS with 5q- abnormality. *Br J Haematol* 1993;84:536.
18. Hellstrom-Lindberg E, Efficacy the erythropoietin in syndrome myelodysplastic: A meta-analysis de 250 patients from 17 studies. *Br J Haematol* 1995;89:67-71.

19. Hellstrom-Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G, et al. A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony stimulating factor, significant effects on quality of life. *Br J Haematol* 2003;120:1037-1046.
20. Horny HP, Sotlar K, Valent P. Diagnostic value of histology and immunohistochemistry in myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 2007; 31:1609-1616.
21. Jabbour E, Giralt S, Kantarjian H, García-Manero G, et al. Low-dose azacitidine after allogeneic stem cell transplantation for leukemia acute. *Cancer* 2009;115:899-905.
22. Kantarjian H, EKI Y, García-Manero G, et al. Results of randomized study of 3 schedules of low-dose decitabine in higher-risk myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia. *Blood* 2007;109:52-57.
23. Komrokji R, Bennett JM. The myelodysplastic Syndromes: classification and Prognosis. *Curr Hematol Rep* 2003;2(3):179-85.
24. Komrokji RS, Zhang L, Bennet J. Myelodysplastic Syndromes classification and risk stratification. *Hematol Oncol Clin N Am* 24 (2010) 443-457.
25. Komrokji RS, Mataka-Murphy GM, Ali NH, et al. Outcome of patients with myelodysplastic syndromes in the Veterans Administration Population. *Leuk Res* 2009; 13:13.
26. Komrokji R and List A. Lenalidomide for treatment of myelodysplastic syndromes: current status and future directions. *Hematol Oncol Clin Am* 2010;24:377-388.
27. León-Rodríguez E. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en síndrome mielodisplásico. *Rev Inv Clin* 2005;57:283-290.
28. List A, Dewwald G, Bennett J, et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med* 2006;355:1456-65.
29. Lim ZY, Killic S, Germing U, et al. Low IPSS score and bone marrow hypocellularity in MDS patients predict hematological responses to antithymocyte globulin. *Leukemia* 2007;21(7):1436-41
30. Ma X, Does M, Raza A, et al. Myelodysplastic Syndromes: Incidence and survival in the United States. *Cancer* 2007;109:1536.
31. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes, *J Clin Oncol* 2007; 25(23):3503-10.
32. Murphy MF, Wallington TB, Kelsey P. Guidelines for the clinical use of red cell transfusions. *B J Haematol* 2001;113:24-31.
33. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myelodysplastic Syndromes, 2010.
34. Nimer S. Syndrome Myelodysplastic. *Blood* 2008;111:4841-4851.
35. Nisse C, Haguenoer JM, Grandbastien B, et al. Occupational and environmental risk factors of the myelodysplastic syndromes in the North of France. *Br J Haematol* 2001; 112:927.
36. Oliansky DM, Antin JH, Bennett JM, et al. The role of cytotoxic therapy with hemopoietic stem cell transplantation in the therapy of myelodysplastic syndromes: an evidence-based review. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:137-72.
37. Orazi A. Histopathology in the diagnosis and classification of acute myeloid leukemia, myelodysplastic syndromes and myelodysplastic/myeloproliferative diseases. *Pathobiology* 2007; 74:97-114; Review
38. Orazi A, Brunning RD, Hasserjian RP. Refractory anemia with excess blasts. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, editors. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th edition. Lyon (France): IARC; 2008. 100-1.
39. Parks S, Grabar S, Kelaidi Ch et al. predictive factors of response and survival in myelodysplastic syndrome treated with erythropoietin + G-CSF: the GMF experience. *Blood* 2008;111: 574-582.

40. Porter J, Galanello R, Saglio G, et al. Relative response of patients with myelodysplastic syndromes and other transfusions-dependent anaemias to deferasirox ICL 670: a 1 year prospective study. *Eur J Hematol* 2007;80:168-176.
41. Rosenberg PS, Alter BP, Bolyard AA, et al. The incidence of leukemia and mortality from sepsis in patients with severe congenital neutropenia receiving long term G-CSF therapy. *Blood* 2006;107:4628.
42. Sekeres MA, Schoonen WM, Kantarjian H, et al. Characteristics of US patients with myelodysplastic syndromes: results of six cross-sectional physician surveys. *J Nat Cancer Inst* 2008;100:1542.
43. Sloand E, Rezuan K. The role of the immune system in myelodysplasia: implications for therapy. *Sem Hematol* 2008; 45:39-48.
44. Sloand EM, Wu CO, Greenberg P, Young N, Barrett J. Factors affecting response and survival in patients with myelodysplasia treated with immunosuppressive therapy. *J Clin Oncol* 2008; 26:2505-11.
45. Sloand EM, Barrett AJ. Immunosuppression for myelodysplastic syndrome: how bench to bedside research led to success. *Hematol Oncol North Am* 2010; 24:331-41.
46. Smith RE, Bryant J, DeCillis A, et al. Acute Myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome alter doxorubicin-cyclophosphamide adjuvant therapy for operable breast cancer: the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Experience. *J Clin Oncol* 2003;21:1195.
47. Steensma D. Novel Therapies for myelodysplastic syndromes. *Hematol Oncol Clin N Am* 2010;24:423-441.
48. Steensma DP and Bennett JM. The Myelodysplastic syndromes: History and classification. In: Steensma DP Ed. *Myelodysplastic syndromes. Pathobiology and clinical management. Second Edition. Informa*
49. Storm SS, Gu Y, Gruschus SK, et al. Risk Factors of myelodysplastic syndromes: A case control study. *Leukemia* 1912;19:2005
50. Vardiman JW. Haematopathological concepts and controversies in the diagnosis and classification of myelodysplastic syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006:199-204; Review.
51. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002;100(7):2292-302.
52. Wattel E, De Botton S, Luc Lai J, et al. Long-term follow-up of the new myelodysplastic syndromes treated with intensive chemotherapy: incidence of long-term survivors and outcome of partial responders. *Br J Hematol* 1997;98:983-91.

8. AGRADECIMIENTOS.

Se agradece a las autoridades de Instituto Mexicano del Seguro Social las gestiones realizadas para que el personal adscrito al centro o grupo de trabajo que desarrolló la presente guía asistiera a los eventos de capacitación en Medicina Basada en la Evidencia y temas afines, coordinados por el Instituto Mexicano del Seguro Social y el apoyo, en general, al trabajo de los expertos.

Instituto Mexicano de Seguro Social / IMSS

Srita. Laura Fraire Hernández	Secretaría División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE
Sr. Carlos Hernández Bautista	Mensajería División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE
Lic. Cecilia Esquivel González	Analista Coordinador Comisionado UMAE HE CMNR

9. COMITÉ ACADÉMICO.

Instituto Mexicano del Seguro Social, División de Excelencia Clínica Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad / CUMAE

Dr. Mario Madrazo Navarro	Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad
Dr. Arturo Viniestra Osorio	Jefe de División
Dra. Laura del Pilar Torres Arreola	Jefa de Área de Desarrollo de Guías de Práctica Clínica
Dra. Adriana Abigail Valenzuela Flores	Jefa de Área de Innovación de Procesos Clínicos
Dra. Rita Delia Díaz Ramos	Jefa de Área de Proyectos y Programas Clínicos
Dr. Rodolfo de Jesús Castaño Guerra	Encargado del Área de Implantación y Evaluación de Guías de Práctica Clínica
Dra. María Luisa Peralta Pedrero	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Antonio Barrera Cruz	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Virginia Rosario Cortés Casimiro	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Aidé María Sandoval Mex	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. María del Rocío Rábago Rodríguez	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Yuribia Karina Millán Gámez	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Carlos Martínez Murillo	Coordinador de Programas Médicos
Dra. María Antonia Basavilvazo Rodríguez	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Gonzalo Pol Kippes	Comisionado a la División de Excelencia Clínica
Lic. María Eugenia Mancilla García	Coordinadora de Programas de Enfermería
Lic. Héctor Dorantes Delgado	Analista Coordinador

10. DIRECTORIOS.

Directorio sectorial.

Secretaría de Salud.

Dr. José Ángel Córdova Villalobos.

Secretario de Salud.

Instituto Mexicano del Seguro Social / IMSS.

Mtro. Daniel Karam Toumeh.

Director General.

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado / ISSSTE.

Lic. Miguel Ángel Yunes Linares.

Director General.

Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia / DIF.

Lic. María Cecilia Landerreche Gómez Morín.

Titular del organismo SNDIF.

Petróleos Mexicanos / PEMEX.

Dr. Jesús Federico Reyes Heróles González Garza.

Director General.

Secretaría de Marina.

Almirante Mariano Francisco Saynez Mendoza.

Secretario de Marina.

Secretaría de la Defensa Nacional.

General Guillermo Galván Galván.

Secretario de la Defensa Nacional.

Consejo de Salubridad General.

Dr. Enrique Ruelas Barajas.

Secretario del Consejo de Salubridad General.

Directorio institucional.

Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. Santiago Echevarría Zuno

Director de Prestaciones Médicas

Dr. Fernando José Sandoval Castellanos

Titular de la Unidad de Atención Médica

Dr. Mario Madrazo Navarro

Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad

Dra. Leticia Aguilar Sánchez

Coordinadora de Áreas Médicas

10. DIRECTORIOS

Dra. Maki Esther Ortiz Domínguez Subsecretaría de Innovación y Calidad y Presidenta del Comité Nacional de Guías de Práctica Clínica	Presidenta
Dr. Mauricio Hernández Avila Subsecretario de Prevención y Promoción de la Salud	
Dr. Julio Sotelo Morales Titular de la Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad	Titular
Mtro. Salomón Chertorivski Woldenberg Comisionado Nacional de Protección Social en Salud	Titular
Dr. Jorge Manuel Sánchez González Secretario Técnico del Consejo Nacional de Salud	Titular
Dr. Octavio Amancio Chassin Representante del Consejo de Salubridad General	Titular
General de Brigada Médico Cirujano Víctor Manuel Rico Jaime Director General de Sanidad Militar de la Secretaría de la Defensa Nacional	Titular
Contralmirante SSN MC Miguel Ángel López Campos Director General Adjunto Interino de Sanidad Naval de la Secretaría de Marina, Armada de México	Titular
Dr. Santiago Echevarría Zuno Director Médico del Instituto Mexicano del Seguro Social	Titular
Dr. Carlos Tena Tamayo Director Médico del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado	Titular
Dr. Víctor Manuel Vázquez Zárate Subdirector de Servicios de Salud de Petróleos Mexicanos	Titular
Lic. Ma. de las Mercedes Gómez Mont Urueta Directora General de Rehabilitación y Asistencia Social del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia	Titular
Dr. Germán Enrique Fajardo Dolci Comisionado Nacional de Arbitraje Médico	Titular
Dr. Jorge E. Valdez García Director General de Calidad y Educación en Salud	Titular
Dr. Francisco Garrido Latorre Director General de Evaluación del Desempeño	Titular
Dra. Gabriela Villarreal Levy Directora General de Información en Salud	Titular
M en A María Luisa González Rétiz Directora General del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud	Titular; suplente del presidente del CNGPC
Dr. Octavio Rodrigo Martínez Pérez Director General de los Servicios de Salud en el Estado de Chihuahua	Titular 2009-2010
Dra. Elvia E. Patricia Herrera Gutiérrez Secretaría de Salud y Directora General de los Servicios de Salud del Estado de Durango	Titular 2009-2010
Dr. Ramón Armando Luna Escalante Secretario de Salud y Director General de los Servicios de Salud en el Estado de Michoacán	Titular 2009-2010
Acad. Dr. Manuel H. Ruiz de Chávez Guerrero Presidente de la Academia Nacional de Medicina	Titular
Acad. Dr. Jorge Elías Dib Presidente de la Academia Mexicana de Cirugía	Titular
Dra. Mercedes Juan Presidente Ejecutivo de la Fundación Mexicana para la Salud	Asesor Permanente
Dr. Jesús Eduardo Noyola Bernal Presidente de la Asociación Mexicana de Facultades y Escuelas de Medicina	Asesor Permanente
Mtro. Rubén Hernández Centeno Presidente de la Asociación Mexicana de Hospitales	Asesor Permanente
Dr. Roberto Simón Sauma Presidente de la Asociación Nacional de Hospitales Privados	Asesor Permanente
Dr. Luis Miguel Vidal Pineda Presidente de la Sociedad Mexicana de Calidad de Atención a la Salud	Asesor Permanente
Dr. Esteban Hernández San Román Director de Evaluación de Tecnologías en Salud de CENETEC y Secretario Técnico del Comité Nacional de GPC	Secretario Técnico