

GOBIERNO FEDERAL



SALUD

**Guía de Referencia
Rápida**

SEDENA

**Diagnóstico y Tratamiento del
Síndrome Mielodisplásico**

SEMAR

GPC

Guía de Práctica Clínica

**Catalogo Maestro de Guías
de Práctica Clínica
IMSS-xxx-xx**

CONSEJO DE
SALUBRIDAD GENERAL



DIF
SISTEMA NACIONAL
PARA EL DESARROLLO
INTEGRAL DE LA FAMILIA



Vivir Mejor

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 hipobulados 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:

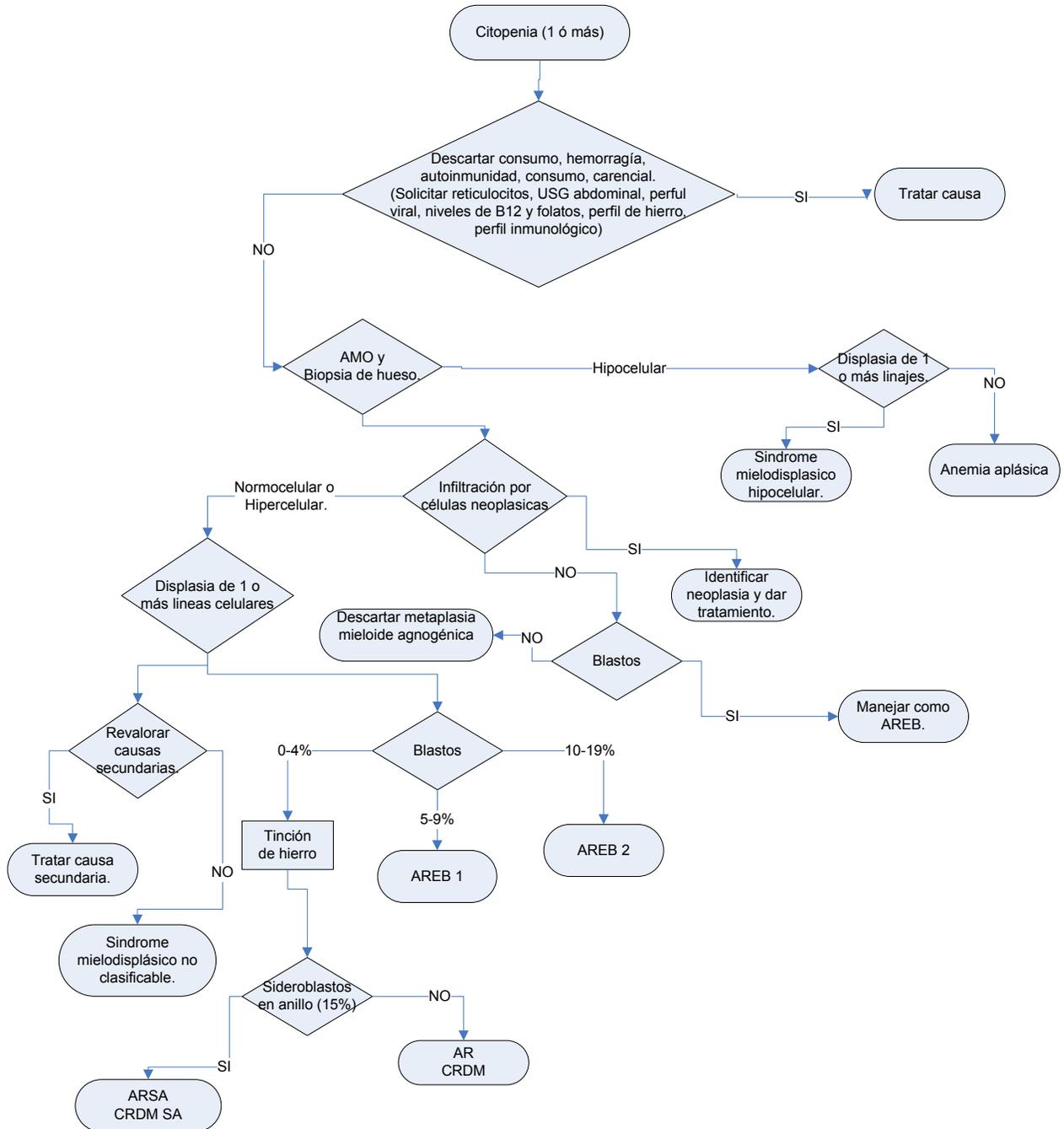
- 1) Mieloablato, se debe realizar en pacientes < de 50 años
- 2) No mieloablato en pacientes > de 60 a 70 años.

Los pacientes candidatos a TCH deben ser trasplantados tempranamente.

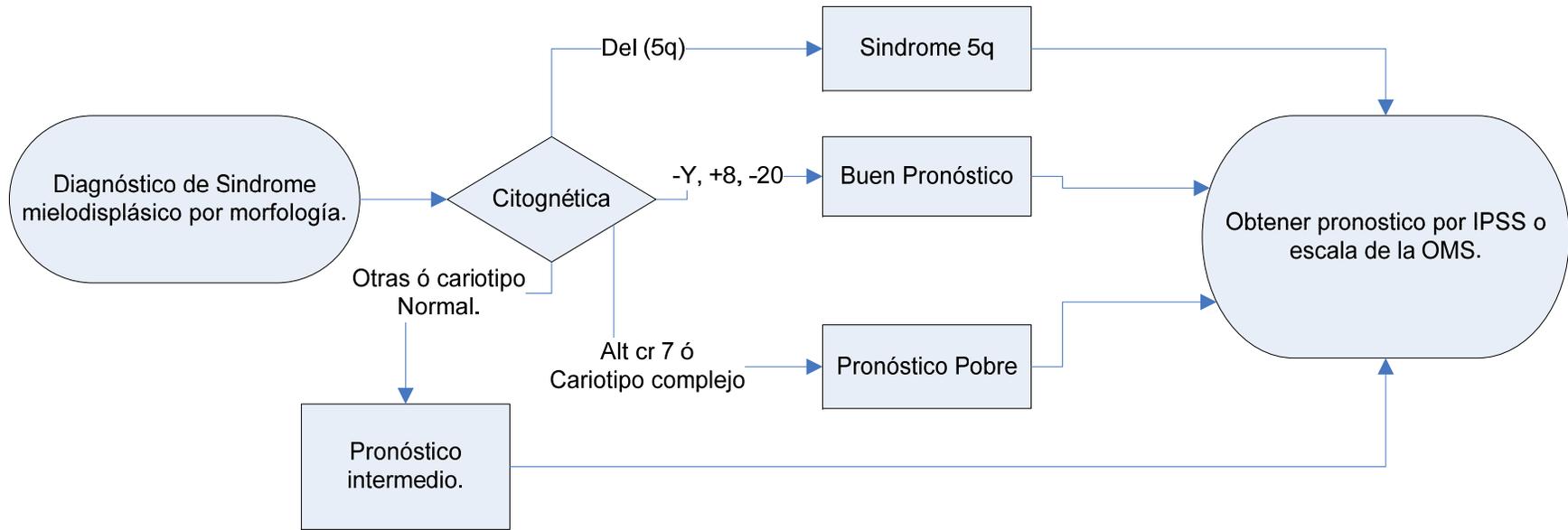
Pacientes jóvenes con SMD intermedio, con alteraciones citogenéticas de mal pronóstico, citopenias graves y dependientes de transfusión deben ser considerados para TCH.

ALGORITMOS

Algoritmo 1. Diagnóstico de síndrome Mielodisplásico.



Algoritmo 2. Diagnóstico del Síndrome Meilodisplásico 5q.



Algoritmo 3. Tratamiento del Síndrome Mielodisplásico.

