



Síndromes mielodisplásicos: una actualización para el médico no hematólogo

Myelodysplastic syndromes: an update for the non-hematologist.

Mario Andrés Hernández-Sómerson,¹ Gustavo Huertas-Rodríguez,³ Luis David Medina-Lee,⁴ Jaime Ortiz-Arroyo,² Johanna Pabón-Barrera,² Jaime Andrés Escobar-Sáenz²

Resumen

Los síndromes mielodisplásicos constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias que afectan las células madre hematopoyéticas con riesgo de leucemia mieloide aguda. Su manifestación clínica es altamente variable y deben sospecharse ante citopenias persistentes sin causa clara. La pieza angular del diagnóstico es la biopsia de médula ósea, en la que cambios displásicos en una o más líneas celulares, la existencia de sideroblastos en anillo, el número de blastos y el estudio citogenético permiten clasificar esta enfermedad en seis subtipos diferentes. En la actualidad se dispone de escalas para la estimación del pronóstico que permiten la elección adecuada del tratamiento basado en la supervivencia y el riesgo de llegar a padecer leucemia mieloide aguda. Este trabajo actualiza la bibliografía disponible con respecto al diagnóstico, la clasificación, las escalas de pronóstico y el tratamiento de los síndromes mielodisplásicos con el objetivo de proporcionar al médico no hematólogo herramientas que permitan detectarlos tempranamente y remitir al médico hematólogo para un tratamiento oportuno.

PALABRAS CLAVE: Síndrome mielodisplásico; médula ósea; neoplasias hematopoyéticas; leucemia mieloide aguda.

Abstract

Myelodysplastic syndromes comprise a heterogeneous group of neoplasms that affect hematopoietic stem cells, which are related to an increased risk of developing acute myeloid leukemia. Its clinical presentation is highly variable and should be suspected in the presence of persistent cytopenias without clear cause. The cornerstone of the diagnosis is bone marrow biopsy, where dysplastic changes in one or more cell lines, the presence of ringed sideroblasts, the number of blasts and the cytogenetic study make it possible to classify this disease in six different subtypes. Currently, several scores are available to estimate the prognosis leading to an appropriate choice of treatment based on survival and the risk of developing acute myeloid leukemia. This work updates the available literature regarding diagnosis, classification, prognosis systems and treatment of the myelodysplastic syndromes with the objective of providing the non-hematologist with tools that allow early detection and directing the hematologist to a timely treatment.

KEYWORDS: Myelodysplastic syndrome; Bone marrow; Hematopoietic neoplasms; Acute myeloid leukemia.

¹ Instructor asistente de pregrado y posgrado, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia. Internista.

² Médico hospitalario. Servicio de clínicas médicas, Hospital Universitario Mayor – MEDERI, Bogotá, Colombia.

³ Internista. Subred Integrada de Servicios de Salud Norte, Bogotá, Colombia.

⁴ Residente de tercer año en medicina interna, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia.

Recibido: 6 de febrero 2020

Aceptado: 27 de mayo 2020

Correspondencia

Mario Andrés Hernández Sómerson
somerson18@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:
Hernández-Sómerson MA, Huertas-Rodríguez G, Medina-Lee LD, Ortiz-Arroyo J, Pabón-Barrera J, Escobar-Sáenz JA. Síndromes mielodisplásicos: una actualización para el médico no hematólogo. Med Int Mex 2022; 38 (2): 366-377.



ANTECEDENTES

Los síndromes mielodisplásicos constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias que afectan las células madre hematopoyéticas, caracterizados por citopenias progresivas, displasia en una o más líneas celulares, hematopoyesis ineficaz y riesgo de leucemia mieloide aguda.^{1,2} Su incidencia en la población general es de alrededor de 4.9 por cada 100,000 personas-año. La prevalencia aumenta con la edad, es poco frecuente en niños y adultos menores de 40 años y puede alcanzar incidencia hasta de 60 por cada 100,000 personas-año entre mayores de 80 años;³ es más frecuente en hombres que en mujeres (4.4 *versus* 2.5 persona-año) y en individuos de raza blanca con respecto a la raza negra (3.3 *vs* 2.4, respectivamente).⁴ Varios factores de riesgo se han asociado con mielodisplasias, entre ellos: la edad avanzada, la radiación ionizante, la quimioterapia por una neoplasia previa y la exposición ocupacional al benceno.^{5,6}

Su aparición se ha asociado con diferentes mutaciones en genes relacionados con la regulación del ciclo celular (modificación de histonas, empalme de ARN, transcripción de ADN o metilación o supresión tumoral), además de anormalidades cromosómicas, principalmente delecciones en cromosoma 5 y 7;⁷ alrededor de un 50% de los pacientes con síndrome mielodisplásico tienen alguna de éstas.^{8,9} El benceno y sus derivados son factor de riesgo de gran impacto, reconocido como un factor ocupacional, reportado principalmente en área agrícola e industrial.¹⁰ Un metanálisis examinó la asociación entre el cigarrillo y alcohol y la aparición de síndrome mielodisplásico; encontrando un riesgo aumentado de 1.45 veces en fumadores y 1.31 veces en consumidores de alcohol.¹¹

Los síndromes mielodisplásicos tienen manifestación clínica sumamente variable e inespecífica; según el subtipo de la enfermedad y la severi-

dad de las citopenias, pueden ir desde casos indolentes hasta manifestaciones que ponen en riesgo la vida.¹² El diagnóstico requiere el análisis integral del paciente, que tenga en cuenta la historia clínica, el estudio histopatológico y citogenético, que sirven como herramientas diagnósticas y de pronóstico y son capaces de estimar la supervivencia global y el riesgo de transformación a leucemia mieloide aguda, por lo que son determinantes en la elección del tipo de tratamiento.¹³

Este trabajo actualiza el diagnóstico, la clasificación, las escalas de pronóstico y el tratamiento de los síndromes mielodisplásicos con el objetivo de proporcionar al médico no hematólogo herramientas que permitan detectarlos tempranamente y direccionar al médico hematólogo para un tratamiento oportuno.

MANIFESTACIÓN CLÍNICA

Debido a la alta variabilidad clínica y lo inespecífico de los síntomas y signos de esta enfermedad, se requiere un alto nivel de suspicacia para el diagnóstico oportuno. La sospecha inicial debe darse sobre todo en pacientes adultos mayores, con antecedente personal de cáncer tratado con quimioterapia, radioterapia o ambas. Sin embargo, es frecuente que el cribado diagnóstico se inicie con manifestaciones clínicas sugerentes de citopenias persistentes. Algunos pacientes asintomáticos serán diagnosticados durante la evaluación de otras enfermedades cuando el hemograma o el estudio de médula ósea revele hallazgos característicos de mielodisplasia.^{14,15} El hallazgo más común en sangre periférica es la anemia, que habitualmente es macrocítica y en raros casos es microcítica; esta anemia puede estar acompañada de trombocitopenia y neutropenia. La pancitopenia puede verse hasta en el 50% de los casos. La neutropenia y la trombocitopenia aisladas se reportan en el 5% de los pacientes.¹⁶ Por otra parte, un reque-

rimiento significativo de transfusiones puede ser sugerente de síndrome mielodisplásico; el 68% de los pacientes con enfermedad de alto riesgo tendrán dependencia a transfusión de glóbulos rojos y hasta el 33% dependerán de transfusión plaquetaria, estos porcentajes son significativamente menores en pacientes en bajo riesgo.¹²

Por último, la neutrofilia, monocitosis o trombocitosis debería plantear la posibilidad de una neoplasia mielodisplásica-mieloproliferativa, así como de infección o proceso infamatorio concomitante. Una excepción a esto la constituye el síndrome mielodisplásico asociado con delección del brazo largo del cromosoma 5 (delección 5q) donde es posible encontrar conteo plaquetario normal o aumentado.^{12,17}

DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO

Una vez que se establece la sospecha diagnóstica, deben descartarse otras enfermedades que pueden asociarse con citopenias y con cambios displásicos, deben tenerse en cuenta el déficit de vitamina B₁₂, déficit de folatos, procesos infeciosos y las neoplasias, principalmente. Luego de ello es mandatoria la realización de aspirado y biopsia de médula ósea, estudio que constituye una de las piezas angulares del diagnóstico.

En la biopsia de médula ósea puede evidenciarse con mayor frecuencia hipercelularidad, debido a hiperplasia de las líneas eritroides, granulocíticas o ambas, en menor medida (40-30%) la celularidad puede ser normal, mientras que hasta en un 10% pueden ser hipocelulares. En estos pacientes idealmente deben utilizarse otros métodos diagnósticos, como la inmunohistoquímica y los estudios citogenéticos, para diferenciarlo de otras alteraciones mieloides hipoplásicas.¹⁸

La biopsia de médula ósea puede cursar con alteraciones estromales frecuentes, dadas por alteración en la distribución y el tamaño del

adipocito, aumento en el número de vasos sanguíneos, histiocitos y fibrosis. La localización anormal de precursores inmaduros, como la existencia de agregados de mieloblastos y promieloblastos encontrados lejos del hueso trabecular, lleva consigo un pronóstico adverso, es poco frecuente en síndromes mielodisplásicos de bajo grado.^{1,2}

Por medio de la inmunohistoquímica, puede evidenciarse la expresión de CD34, un marcador de precursores celulares tempranos, que es positivo en síndromes mielodisplásicos con aumento de blastos, ayudando al diagnóstico, pero, además, se correlaciona con incremento en el riesgo de transformación leucémica. En raros casos, los blastos no exhiben CD34, pudiéndose utilizar el marcador CD117, que está presente en precursores eritroides tempranos (pronormoblastos), algunos promielocitos y mastocitos.¹⁷

Las características morfológicas de diseritropoyesis incluyen: vacuolización del citoplasma, multinucleación, lobulaciones nucleares irregulares y cariorrexis incrementada. Los sideroblastos en anillo (cinco o más gránulos de hierro que rodean al menos un tercio del núcleo) pueden estar presentes en condiciones no neoplásicas, como el alcoholismo, la anemia sideroblástica hereditaria y por efecto adverso a medicamentos. La asincronía núcleo-citoplasma es poco específica y su interpretación debe ser cuidadosa. La hiperplasia eritroide marcada (50% o más) puede ser vista hasta en el 15% de los pacientes con síndromes mielodisplásicos. La hipoplasia o aplasia eritroide ocurre en un 5% de los síndromes mielodisplásicos, algunos de estos pacientes pueden responder a ciclosporina.^{17,19,20}

Los cambios sugerentes de disgranulopoyesis incluyen: hipogranularidad citoplasmática e hiposegmentación nuclear (también llamado anomalía Pelgeroid) y granulaciones tipo Chédiak-Higashi. La existencia de blastos en



sangre periférica y médula ósea es clave para la clasificación de los síndromes mielodisplásicos, un punto de corte en 20% separa este diagnóstico de la leucemia mieloide aguda. Asimismo, la proporción de blastos circulantes define la clasificación de mielodisplasias, por ello, se recomienda su conteo manual en muestras adecuadamente tomadas, por lo menos en 500 células de sangre periférica.²⁰

La dismegacariopoyesis debe evaluarse al menos en 30 megacariocitos y se caracteriza por micromegacariocitos con núcleo hipolobulado o lóbulos nucleares anormalmente separados que simulan osteoclastos. En el síndrome mielodisplásico asociado con delección 5q, los megacariocitos son de tamaño normal, pero los núcleos son frecuentemente hipolobulados.^{17,20}

En el **Cuadro 1** se exponen los criterios diagnósticos recomendados en la *International Working Conference*, que son los que en la actualidad se utilizan.¹

DIAGNÓSTICO CITOGENÉTICO

El análisis citogenético de la médula ósea se realiza mediante cariotipo convencional en al menos 20 células en metafase y es parte importante del diagnóstico de los síndromes mielodisplásicos debido a que alrededor del 50% de los casos tendrán anormalidades cromosómicas.²¹ Además, permite estimar el pronóstico y en algunos pacientes guiar la elección de la terapia. Los síndromes mielodisplásicos muestran perfiles genéticos característicos con preponderancia de anormalidades no balanceadas y mayor frecuencia de pérdidas del material genético, como delecciones o monosomías. Las ganancias del material genético como trisomías totales o parciales se observan con menos frecuencia.^{22,23} La clasificación citogenética de los síndromes mielodisplásicos establece cinco grupos descritos como citogenética muy buena

con supervivencia promedio de 60.8 meses, pasando por un nivel bueno, intermedio y malo, hasta citogenética muy mala con supervivencia promedio estimada en 5.7 meses.²⁴

Hace poco se describieron varias mutaciones genéticas presentes en la mayor parte de los síndromes mielodisplásicos, aun con estudio citogenético normal.³ Algunas de ellas se relacionan con características clínicas adversas, como cariotipo complejo (*TP53*), exceso de blastos en la médula ósea (*RUNX1*, *NRAS* y *TP53*) y trombocitopenia severa (*NRAS TP53*);²⁵ mientras otras como las mutaciones del *SF3B1* se asocian con desenlaces muy favorables y supervivencia prolongada.²⁶ Se requiere evidencia más contundente para la aplicación de estos hallazgos en el escenario clínico.

Hibridación *in situ* con inmunofluorescencia e inmunotipificación por citometría de flujo

Aunque no se considera parte del proceso diagnóstico, la hibridación *in situ* con inmunofluorescencia (FISH, por sus siglas en inglés) es una herramienta adjunta al análisis citogenético clásico, puede realizarse en muestras de médula ósea o sangre periférica. Entre las ventajas de su uso están: la rapidez en los resultados, alta sensibilidad y especificidad, obtención de datos de células con bajo índice mitótico y puede utilizarse para evaluar la eficacia de regímenes terapéuticos al detectar enfermedad residual y recaída temprana. Su principal desventaja es la incapacidad para determinar más de unas pocas anormalidades cromosómicas en cada clon. Las sondas de FISH disponibles comercialmente pueden detectar pérdida del cromosoma Y, del(5q), pérdida del cromosoma 7/del(7q), ganancia del cromosoma 8, del(20q), entre otros.^{4,5,17,21}

Si bien la citometría de flujo no puede sustituir la evaluación morfológica y citogenética de la médula ósea, es útil en el diagnóstico de dis-

Cuadro 1. Criterios diagnósticos mínimos en síndrome mielodisplásico¹

A. Criterios requisito
Citopenia constante en uno o más de los siguientes linajes celulares: Eritroide (hemoglobina < 11 g/dL ⁻¹); neutrofílico (absolutos < 1500 µL ⁻¹) o megacariocítico (plaquetas < 100,000 µL ⁻¹) Exclusión de todos los demás trastornos hematopoyéticos o no hematopoyéticos como motivo principal de citopenia-displasia ²
B. Criterios (decisivos) relacionados con síndromes mielodisplásicos
Displasia en al menos el 10% de todas las células en uno de los siguientes linajes en el frotis de médula ósea: eritroide; neutrofílico o megacariocíticos o > 15% de sideroblastos en anillo (tinción de hierro) 5-19% de blastos en frotis de médula ósea Anomalía cromosómica típica (por cariotipo convencional o FISH) ³
C. Criterios ⁴ (para pacientes que cumplen con 'a' pero no con 'b', y que por lo demás muestran características clínicas típicas)
Fenotipo anormal de células de la médula ósea claramente indicativo de una población monoclonal de células eritroides, mieloides o ambas, determinada por citometría de flujo Signos moleculares claros de una población de células monoclonales en el ensayo HUMARA, el perfil del chip genético o el análisis de mutación puntual (por ejemplo, mutaciones RAS) Reducción marcada y persistente de formación de colonias de médula ósea, células progenitoras circulantes o ambas.

¹ El diagnóstico de síndrome mielodisplásico puede establecerse cuando se cumplen los criterios de requisitos previos y al menos un criterio decisivo. Si no se cumple un criterio decisivo, pero es probable que el paciente sufra una enfermedad mieloide clonal, deben aplicarse criterios adicionales y puede ayudar a llegar a la conclusión de que el paciente tiene síndrome mielodisplásico o una afección llamada altamente sospechosa de síndrome mielodisplásico.

² A medida que se diagnostican más pacientes con dos neoplasias de médula ósea coexistentes, es importante señalar que, en algunos casos, puede diagnosticarse síndrome mielodisplásico incluso si se detectó otra enfermedad coexistente que podría causar citopenia.

³ Las anomalías típicas de los cromosomas son las que se encuentran recurrentemente en síndromes mielodisplásicos (+8, -7, 5q-, 20q-, entre otros). Si el cariotipo anormal es el único criterio decisivo, la condición debe considerarse altamente sospechosa de síndrome mielodisplásico.

⁴ Los cocriterios no se consideran estándar en el trabajo hematológico de rutina en todos los centros. Si no está disponible, deben vigilarse los casos cuestionables y realizarse pruebas repetidas para establecer el síndrome mielodisplásico de diagnóstico en el seguimiento.

Adaptado de la referencia 1.

plasias mínimas.²¹ La inmunotipificación por citometría de flujo es una técnica altamente sensible y reproducible para evaluar cuantitativa y cualitativamente las anomalías de las células hematopoyéticas, con buena correlación entre sus hallazgos y las alteraciones morfológicas y citogenéticas, demostrando utilidad en soportar o descartar síndromes mielodisplásicos en casos difíciles, como los de pacientes con citopenia persistente, crónica y sin displasias morfológicas o aberraciones citogenéticas significativas.^{17,21}

CLASIFICACIÓN DE LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

La primera clasificación de los síndromes mielodisplásicos fue publicada en 1976²⁷ por el

grupo cooperativo francés-americano-británico y modificada en 1982.²⁸ Esta clasificación resultó clínicamente inconsistente, en especial respecto al límite del número de blastos en médula ósea, además de la heterogeneidad de las entidades establecidas no solo en términos de pronóstico, sino también en sus características morfológicas.²⁹

En el año 2000 se publicó la clasificación de síndromes mielodisplásicos de la Organización Mundial de la Salud,³⁰ la cual fue revisada y modificada en 2008³¹ y 2016.³² Su principal objetivo es usar la información disponible desde el punto de vista clínico, morfológico, citogenético y de técnicas moleculares para describir entidades específicas con significación clínica y de pro-



nóstico. En la actualidad, esta clasificación es la difundida más ampliamente y establece seis subtipos de síndromes mielodisplásicos:

Síndromes mielodisplásicos con displasia unilinaje

Incluye la anemia resistente, la neutropenia resistente y la trombocitopenia resistentes. Para su diagnóstico se exige más del 10% de displasias en algún linaje celular en médula ósea, con máximo 15% de sideroblastos en anillo. En sangre periférica no debe haber blastos o ser menores del 1%.

Síndromes mielodisplásicos con displasia multilinaje

Debe comprobarse la existencia de displasias en el 10% de células en dos o más linajes y menos del 5% de blastos en médula ósea.

Síndromes mielodisplásicos con sideroblastos en anillo

Tiene más del 15% de sideroblastos en anillo en médula ósea, blastos menores al 1% en sangre periférica y menos del 5% en médula ósea. A su vez, puede subclasicarse en uni o multilinaje.

Síndromes mielodisplásicos con exceso de blastos

Casos con citopenia y displasia uni o multilinaje, blastos en médula ósea entre el 5 y el 9% y sangre periférica entre el 2 y el 4% (tipo 1) o el 10 y el 19% de blastos en médula y en sangre periférica entre 5 y el 19%, con bastones de Auer (tipo 2).

Síndromes mielodisplásicos asociados con delección 5q aislada

Exige la delección del 5q como única anomalía citogenética o con una anomalía adicional y menos del 5% de blastos en médula ósea.

Síndromes mielodisplásicos no clasificables

A su vez, puede clasificarse en tres subtipos: con 1% de blastos en sangre periférica, con displasia unilinaje y pancitopenia y definido por anomalías citogenéticas.

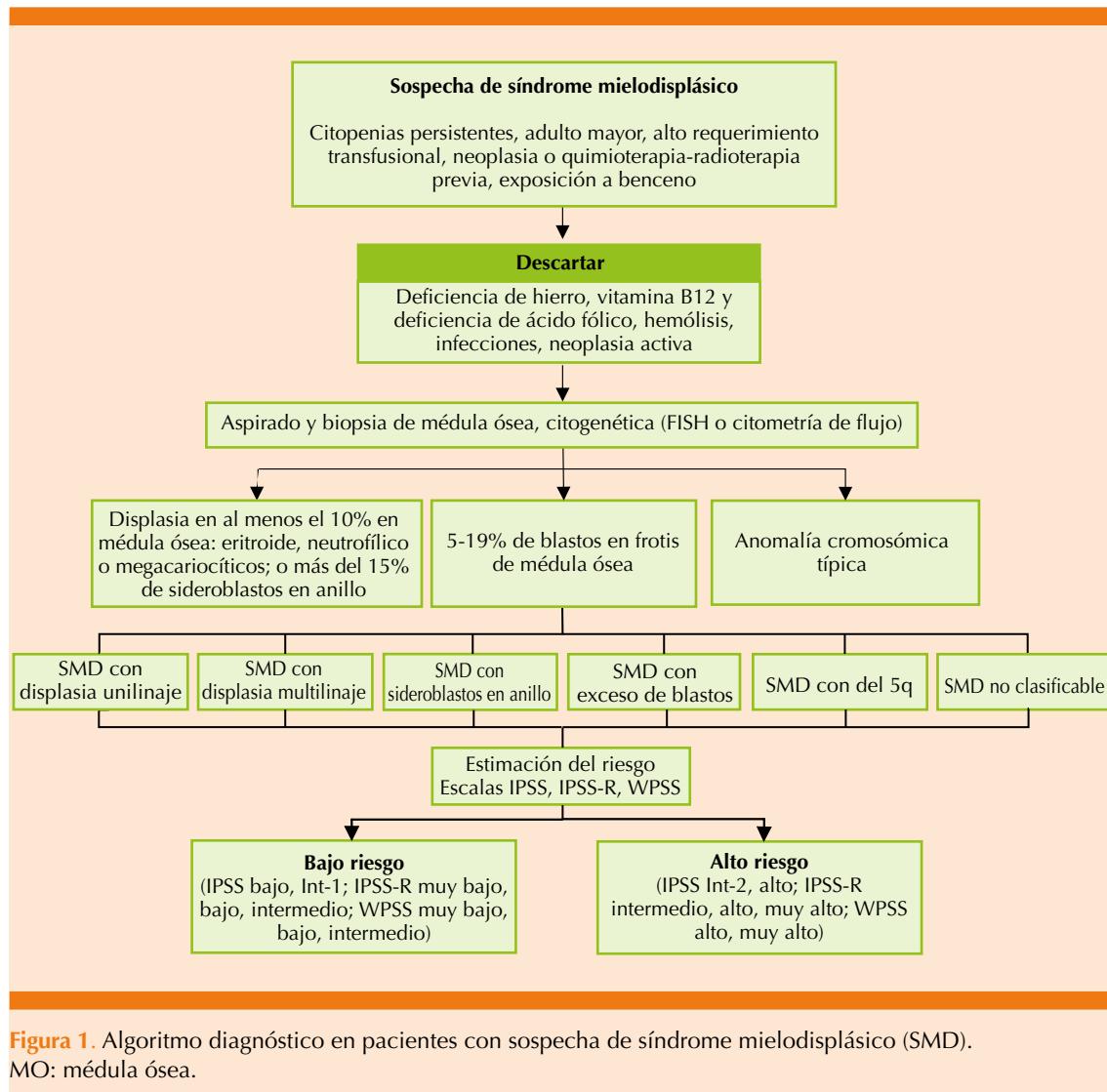
Se consideró este cambio en la terminología, eliminando lo que se conocía como anemia resistente o citopenia resistente, debido a que los linajes que manifiestan una displasía morfológica significativa a menudo no se correlacionan con la citopenia específica en casos individuales de síndrome mielodisplásico.³²

En la **Figura 1** se expone un enfoque general para los pacientes con sospecha de síndrome mielodisplásico.

ESTIMACIÓN DEL PRONÓSTICO Y TERAPIA ADAPTADA AL RIESGO

El pronóstico de los pacientes con síndrome mielodisplásico es muy heterogéneo, de ahí la necesidad de desarrollar sistemas que permitan estratificar el riesgo de progresión a leucemia mieloide aguda y la supervivencia, para así seleccionar adecuadamente el tratamiento.

El Sistema de Escala Pronóstico Internacional (IPSS), publicado en 1997,³³ es altamente reproducible y muy práctico de usar. Sin embargo, tiene varias limitaciones visibles a lo largo de



los años; una de las más importantes es que no es un buen predictor de pronóstico en pacientes con enfermedad de bajo riesgo y que atribuye relativamente poco peso a las anormalidades citogenéticas (**Cuadro 2**).^{34,35} El sistema de escala pronóstico de la Organización Mundial de la Salud (WPSS, por sus siglas en inglés) es un sistema dinámico y puede usarse en cualquier momento durante el curso de la enfermedad. Esta escala incorpora el requerimiento transfusional

y el número de citopenias, además, incluye la estratificación de riesgo citogenético del Sistema de Escala Pronóstico Internacional.³⁶

En 2012 se publicó el sistema de Escala de Pronóstico Internacional Revisada (R-IPSS),³⁷ para su elaboración se incluyeron pacientes con diagnóstico de síndrome mielodisplásico primario. Las variables que demostraron mayor significación estadística y correlación con pro-



nóstico en términos de progresión a leucemia mieloide aguda se incluyeron en el modelo. La combinación ponderada de estas variables establece cinco categorías de riesgo: muy bajo, bajo, intermedio, alto y muy alto, que se correlacionan con progresión a leucemia mieloide aguda y se espera repercutan en la decisión clínica de inicio o no de terapia. **Cuadro 2**

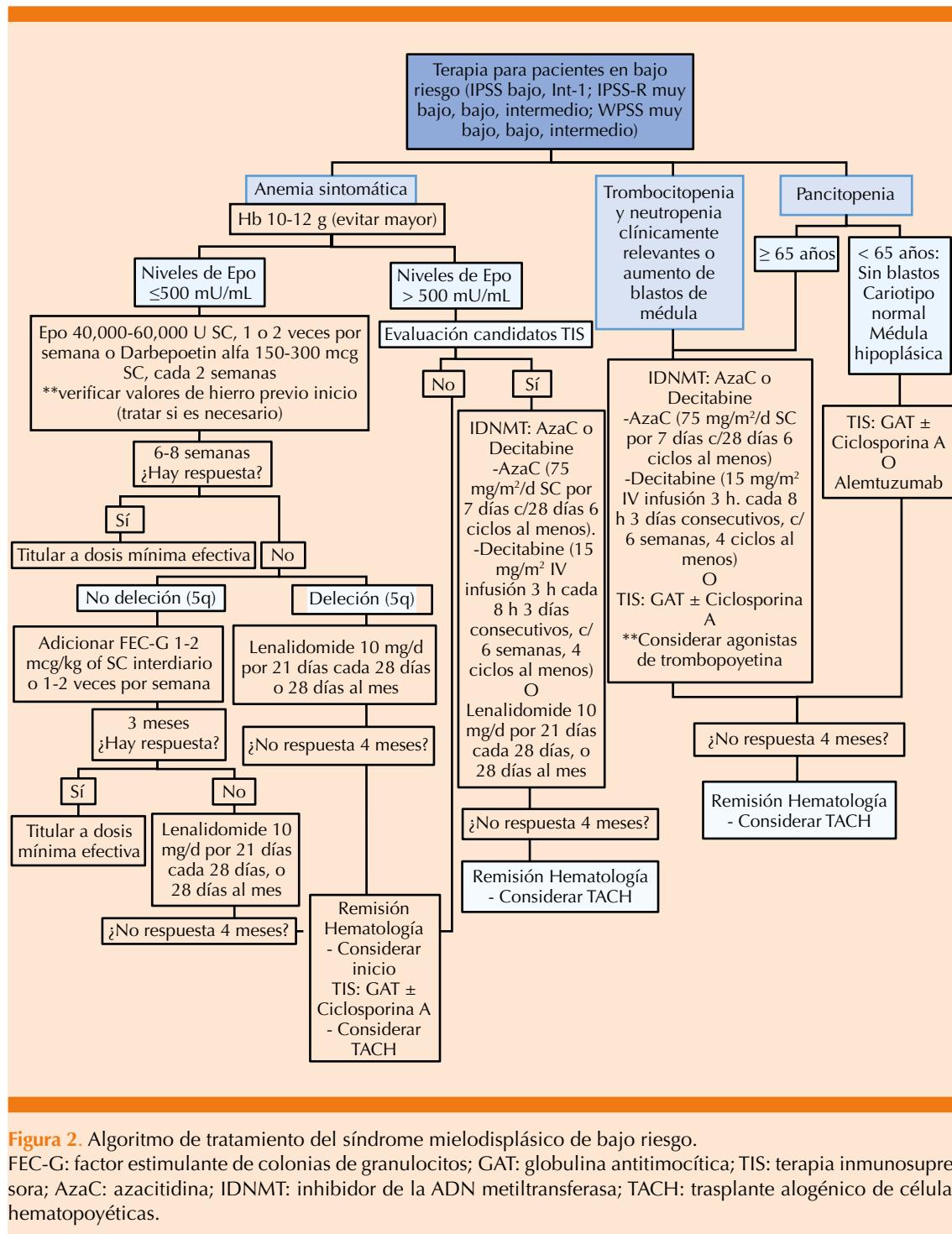
TRATAMIENTO

El tratamiento de estos pacientes debe ser dirigido por el médico hematólogo y se basa en el riesgo de mortalidad, progresión a leucemia mieloide aguda, la edad, las comorbilidades y la

preferencia del paciente. Así pues, en pacientes en bajo riesgo (IPSS bajo, intermedio 1; R-IPSS muy bajo, bajo o intermedio; WPSS muy bajo, bajo o intermedio) con citopenias clínicamente significativas o aumento en el número de blastos en médula ósea, la primera línea de manejo son los agentes estimulantes de la eritropoyesis en combinación o no con factores de estimulantes de colonias granulocíticas.⁶ La dosis y duración de estos agentes son fundamentales para determinar la eficacia. En caso de no responder, las opciones disponibles incluyen lenalidomida (deleción 5q), agentes hipometilantes y agentes experimentales en desarrollo. La elección para el tratamiento de segunda línea debe tener en

Cuadro 2. Sistema de Escala Pronóstico Internacional (IPSS) Escala de Pronóstico Internacional Revisada (R-IPSS)

Sistema de Escala Pronóstico Internacional		Escala de Pronóstico Internacional Revisada	
Blastos	Puntos	Blastos	Puntos
< 5%	0	< 2%	0
5-10%	0.5	2-5%	0.5
15-20%	1.5	5-10%	1.5
21-30%	2	> 10%	2
Citogenética		Citogenética	
Buena	0	Muy buena	0
Intermedia	0.5	Buena	0.5
Mala	2	Intermedia	2
Citopenia		Mala	
0-1	0	Muy mala	4
2-3	0.5	Hg 8-10	1
Riesgo	Puntaje	< 8	
Bajo	0	Neutrófilos < 800	
Intermedio 1	0.5-1	Plaquetas	
Intermedio 2	1.5-2	50,000-100,000	
Alto	> 2	< 50,000	
Riesgo		Puntaje	
Muy bajo		< 1.5	
Bajo		1.5-3	
Intermedio		3-4.5	
Alto		4.5-6	
Muy alto		> 6	

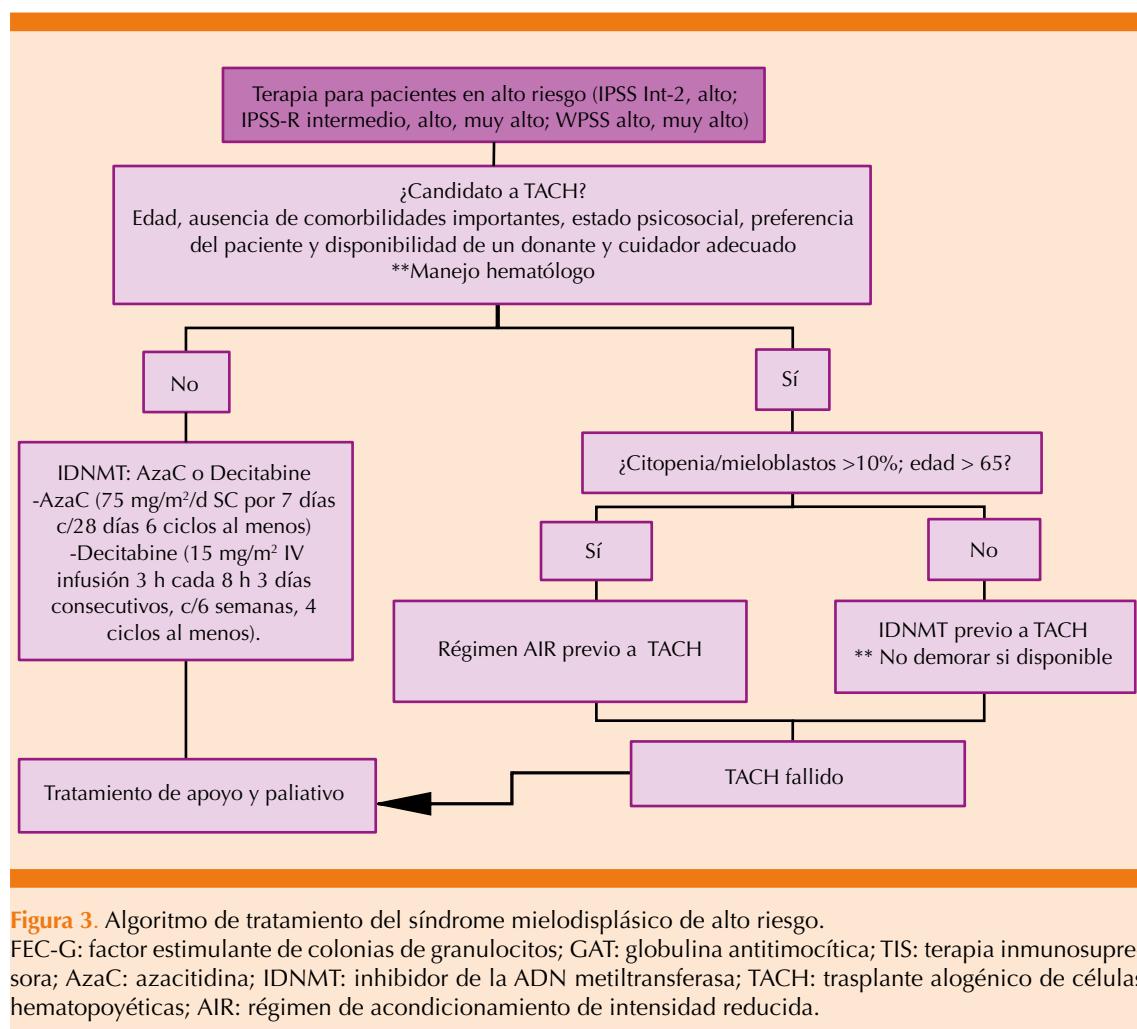


cuenta las características biológicas, citogenéticas y de identificación molecular de los pacientes individuales, así como la fragilidad y las comorbilidades. La disponibilidad de diversas opciones de tratamiento ha mejorado significativamente la calidad de vida y supervivencia de estos pacientes.³⁸

Para los pacientes en alto riesgo (IPSS intermedio 2 o alto; R-IPSS intermedio, alto o muy alto; WPSS alto o muy alto), las opciones de manejo incluyen terapia intensiva con trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas o quimioterapia si se requiere reducción del

número de blastos y en pacientes no aptos a estos tratamientos, los azanucleósidos, como decitabina, deben considerarse.^{3,26} La decisión de realizar trasplante de células hematopoyéticas depende de sopesar el beneficio potencial *versus* riesgo (mortalidad relacionada con el trasplante y calidad de vida). Esta decisión debe ser siempre tomada de manera individual, en función del riesgo de enfermedad del paciente, sus objetivos de tratamiento, las comorbilidades de cada uno y el estado funcional del mismo.³⁹

En las **Figuras 2 y 3** se muestra un algoritmo de tratamiento para pacientes con síndromes



mielodisplásicos categorizados como alto y bajo riesgo.

CONCLUSIONES

El conocimiento de los síndromes mielodisplásicos se encuentra en constante evolución; debido a la poca especificidad de su manifestación, el médico requiere un alto índice de sospecha para iniciar el despistaje diagnóstico. Con el advenimiento de la caracterización citogenética, se han logrado validar escalas de estimación del pronóstico que han redundado en la elección más acertada de tratamientos centrados en el paciente y su riesgo de progresión a leucemia mieloide aguda y de mortalidad.

Hace poco se identificaron varias mutaciones genéticas entre personas con síndromes mielodisplásicos que explican, en parte, la heterogeneidad en el curso de la enfermedad y se espera que influyan en el pronóstico y la terapia de estos pacientes.

REFERENCIAS

1. Valent P, Horny HP, Bennett JM, Fonatsch C, Germing U, Greenberg P, et al. Definitions and standards in the diagnosis and treatment of the myelodysplastic syndromes: Consensus statements and report from a working conference. *Leukemia Research* 2007; 31 (6): 727-736. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2006.11.009>.
2. Tefferi A, Vardiman JW. Myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361 (19): 1872-1885. DOI: 10.1056/NEJMra0902908.
3. Greenberg PL, Stone RM, Al-Kali A, Barta SK, Bejar R, Bennett JM, et al. Myelodysplastic syndromes, version 2.2017. Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2017; 15 (1): 60-87. doi: 10.6004/jnccn.2017.0007.
4. Strom SS, Velez-Bravo V, Estey EH. Epidemiology of myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol* 2008; 45 (1): 8-13. doi: 10.1053/j.seminhematol.2007.10.003.
5. Ma X. Epidemiology of myelodysplastic syndromes. *Am J Med* 2012; 25 (7 Suppl): S2-5. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.04.014.
6. Sekeres MA. The epidemiology of myelodysplastic syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am* 2010; 24 (2): 287-94. doi: 10.1016/j.hoc.2010.02.011.
7. Shallis RM, Ahmad R, Zeidan AM. The genetic and molecular pathogenesis of myelodysplastic syndromes. *Eur J Haematol* 2018; 101 (3): 260-271. doi: 10.1111/ejh.13092.
8. Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, Tauro S, Gundem G, Van Loo P, et al. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2013; 122: 3616-27. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-08-518886>.
9. Adès L, Itzykson R, Fenaux P. Myelodysplastic syndromes. *Lancet* 2014; 383 (9936): 2239-2252. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61901-7.
10. Nisse C, Haguenoer JM, Grandbastien B, Preudhomme C, et al. Occupational and environmental risk factors of the myelodysplastic syndromes in the North of France. *Br J Haematol* 2001; 112: 927-35. doi: 10.1046/j.1365-2141.2001.02645.x.
11. Du Y, Fryzek J, Sekeres MA, Taioli E. Smoking and alcohol intake as risk factors for myelodysplastic syndromes (MDS). *Leuk Res* 2010; 34 (1): 1-5. doi: 10.1016/j.leukres.2009.08.006.
12. Foran JM, Shammo JM. Clinical presentation, diagnosis and prognosis of myelodysplastic syndromes. *Am J Med* 2012; 125 (7suppl): s6-13. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.04.015.
13. Garcia-Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2015 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol* 2015; 90 (9): 832-841. doi: 10.1002/ajh.24102.
14. Gangat N, Patnaik MM, Tefferi A. Myelodysplastic syndromes: Contemporary review and how we treat. *Am J Hematol* 2015; 91 (1): 76-89. doi: 10.1002/ajh.24253.
15. Steensma Dp, Bennett JM. The myelodysplastic syndromes: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2006; 81 (1): 104-30. doi: 10.4065/81.1.104.
16. Nguyen PL. The myelodysplastic syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009; 23 (4): 675-91. doi: 10.1016/j.hoc.2009.04.008.
17. Wang SA. Diagnostic of myelodysplastic syndromes in cytopenic patients. *Hematol Oncol Clin North Am* 2011; 25 (5): 1085-110. doi: 10.1016/j.hoc.2011.09.009.
18. Zini G. Diagnostics and prognostication of myelodysplastic syndromes. *Ann Lab Med* 2017; 37 (6): 465-74. doi: 10.3343/alm.2017.37.6.465.
19. Verburgh E, Achteren R, Maes B, Hagemeyer A, Boogaerts M, De Wolf-peeters C, et al. Additional prognostic value of bone marrow histology in patients subclassified according to International Prognostic Scoring System for myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2003; 21(2): 273-82. doi: 10.1200/JCO.2003.04.182.
20. Mufti GJ, Bennett JM, Goasgen J, Bain BJ, Baumann I, Brunning R, et al. Diagnostic and classification of myelodysplastic syndromes: International Working Group on morphology of myelodysplastic syndrome (IWGM-MDS) consensus proposals for the definition and enumeration of myeloblasts and ring sideroblasts. *Haematologica* 2008; 93(11): 1712-7. doi: 10.3324/haematol.13405.



21. Platzbecker U, Santini V, Mufti GJ, Haferlach C, Maciejewski JP, Park S, et al. UpdAte on developments in the diagnosis and prognostic evaluation in patients with myelodysplastic syndromes (MDS): consensus statements and report from an expert workshop. *Leuk Res* 2012; 36(3): 64-70. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2011.11.005>.
22. Haferlach T. Molecular genetics in myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 2012; 36 (12): 1459-1462. doi: 10.1016/j.leukres.2012.08.009.
23. Haase D. Cytogenetics features in myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol* 2008; 87(7): S15-S26. doi: 10.1007/s00277-008-0483-y.
24. Schanz J, Tuchler H, Sole F, Mallo M, et al. New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database emerge. *J Clin Oncol* 2012; 30 (8): 820-829. doi: 10.1200/JCO.2011.35.6394.
25. Papaemmanuil E, Gerstrung M, Malcovati, Tauro S, Gundem G, Van Loo P, et al. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2013; 122 (22): 3616-3627. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-08-518886>.
26. Montalban-Bravo G, García-Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2018 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol* 2018; 93: 129-147. doi: 10.1002/ajh.24930.
27. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gratwick HR, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias, French- American-British (FAB) cooperative group. *Br J Haematol* 1976; 33 (4): 451-8. doi: 10.1111/j.1365-2141.1976.tb03563.x.
28. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gratwick HR, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982; 51 (2): 189-99.
29. Vardiman J. The classification of MDS: from FAB to WHO and beyond. *Leuk Res* 2012; 36 (12): 1453-8. doi: 10.1016/j.leukres.2012.08.008.
30. Bennett JM. World Health organization classification on the leukemias and myelodysplastic syndrome. *Int J Hematol* 2000; 72 (2): 131-3.
31. Vardiman J, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009; 114 (5): 937-51. doi: 10.1182/blood-2009-03-209262.
32. Arber DA, Orazi A, Hassenian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision of World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127 (20): 2391-405. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>.
33. Greenberg P, Cox C, Lebeau MM, Fenaux P, Morel P, Saz G, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997; 89 (6): 2079-88.
34. Cazzola M, Malcovati L. Prognostic classification and risk assessment in myelodysplastic syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am* 2010; 24 (2): 459-68. doi: 10.1016/j.hoc.2010.02.005.
35. Nazha A, Sekeres MA. Improving prognostic modeling in myelodysplastic syndromes. *Clin Hematol Malig Rep* 2016; 11 (6): 395-401. doi: 10.1007/s11899-016-0342-1.
36. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, Della Porta MG, Pascutto C, Giagounidis 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. doi: 10.1200/JCO.2006.08.5696.
37. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, García-Manero G, Solé F. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012; 120 (12): 2054-2065. doi: 10.1182/blood-2012-03-420489.
38. Santini V. Treatment of low-risk myelodysplastic syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016; 2016 (1): 462-469. <https://dx.doi.org/10.1182%2Fashed-ucation-2016.1.462>.
39. Komrokji R. Current state of the art: Management of higher risk myelodysplastic syndromes. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2016; 16: S39-43. doi: 10.1016/j.cml.2016.02.019.