
GUÍAS ESPAÑOLAS PARA EL
**DIAGNÓSTICO Y
TRATAMIENTO DE
LOS SMD Y LA LMMC**

VERSIÓN
REDUCIDA

1ª EDICIÓN
SEPTIEMBRE 2013

**Grupo Español de Síndromes
Mielodisplásicos (GESMD)**

**Sociedad Española de
Hematología y Hemoterapia (SEHH)**

GUÍAS ESPAÑOLAS PARA EL
**DIAGNÓSTICO Y
TRATAMIENTO DE
LOS SMD Y LA LMMC**

VERSIÓN
REDUCIDA

1ª EDICIÓN
SEPTIEMBRE 2013

**Grupo Español de Síndromes
Mielodisplásicos (GESMD)**

**Sociedad Española de
Hematología y Hemoterapia (SEHH)**

AGRADECIMIENTOS

El GESMD quiere agradecer el apoyo institucional de la SEHH al desarrollo del proyecto, la colaboración de Celgene Spain y Novartis Oncology, la contribución de la RTICC (Red Temática de Investigación Cooperativa en Cáncer, RD06/0020/0031, RD07/0020/2004) a varias de las instituciones participantes en el GESMD, la dedicación al proyecto de la secretaria técnica del GESMD, Marketing Farmacéutico & Investigación Clínica, al Dr. Santiago Bonanad por su labor editorial y de coordinación de la redacción de las Guías Reducidas y del grupo de soporte y evaluación basal, y a los Dres. Lourdes Florensa, Guillermo Sanz, David Valcárcel y Blanca Xicoy por la coordinación de los grupos de diagnóstico, factores pronósticos, tratamiento de bajo y alto riesgo, y LMMC.

CONFLICTO DE INTERESES

Para el desarrollo del proyecto el GESMD contó con ayudas de Celgene Spain y Novartis Oncology que se destinaron a facilitar las reuniones de los investigadores de los diferentes grupos de trabajo y a la impresión del documento final. El GESMD quiere hacer constar que ningún representante de éstas ni de ninguna otra compañía farmacéutica ha tomado parte ni ha tenido ninguna influencia en la discusión, redacción, elaboración y edición de parte alguna de las Guías.

DECLARACION DE LIMITACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Aunque creemos que la información y recomendaciones de esta Guía reflejan de forma veraz la evidencia científica actual, ni los autores del documento, ni el GESMD ni la SEHH, ni la editorial aceptan ninguna responsabilidad legal por el contenido de estas directrices.

PRESENTACIÓN

Desde la SEHH debemos felicitarnos porque el Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos (GESMD), acometa este nuevo compromiso. Una edición abreviada de las “Guías españolas de diagnóstico y tratamiento de los SMD y Leucemia Mielomonocítica Crónica.

La edición de las “Guías Españolas de Diagnóstico y Tratamiento de los SMD y Leucemia Mielomonocítica Crónica” publicadas en 2012, son un magnífico documento que recoge de forma exhaustiva la información de valor científico publicada hasta ese momento, en relación con el diagnóstico y tratamiento de estas entidades, algo que las nuevas clasificaciones, índices pronósticos y diversidad de opiniones de consenso publicados en los últimos años, hacían imprescindible.

La presentación de una edición abreviada de estas Guías, mantiene su actualidad y rigor científico y nos permite disponer de un documento de carácter práctico donde cada capítulo se presenta con un color diferente, para facilitar el acceso y consulta al mismo. La información resumida en forma de recomendaciones y gráficos resulta extraordinariamente práctica para el manejo clínico de los pacientes.

Felicitemos al Dr. Santiago Bonanad por su excelente trabajo como coordinador del proyecto, así como a los Dres. L. Florensa, G. Sanz, D. Valcárcel y B. Xicoy y al resto de miembros del GESMD.



Carmen Burgaleta
PRESIDENTA SEHH



INTRODUCCIÓN

El Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos (GESMD), como asociación científica dedicada al estudio de los Síndromes Mielodisplásicos dentro de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) elaboró en 2012 unas “*Guías Españolas de Diagnóstico y Tratamiento de los SMD y Leucemia Mielomonocítica Crónica*” para el diagnóstico y manejo clínico de los pacientes con SMD, que fueron publicadas en un suplemento de la revista Haematologica. Las guías están basadas en la evidencia científica disponible, las aportaciones de consenso previas de otros grupos y las recomendaciones de expertos que desarrollan su trabajo en este área, y se estructuran alrededor de siete capítulos:

1. Diagnóstico de los SMD
2. Evaluación de Situación Basal
3. Estratificación Pronóstica
4. Tratamiento de Soporte
5. Tratamiento de los SMD de Bajo Riesgo
6. Tratamiento de los SMD de Alto Riesgo
7. Leucemia Mielomonocítica Crónica (LMMC)

Las guías recogen, por tanto, las recomendaciones del GESMD basadas en la evidencia disponible, en relación con el diagnóstico y el tratamiento de los SMD.

Las Guías Españolas de Diagnóstico y Tratamiento de los SMD y la LMMC fueron presentadas por primera vez en la reunión anual del GESMD en abril de 2012 y con su publicación en Haematologica alcanzaron una gran difusión entre los hematólogos españoles. Las guías se elaboraron mediante una revisión exhaustiva del conocimiento científico publicado en el campo de la mielodisplasia, y como consecuencia de ello, el documento que las recoge tiene una gran extensión, haciendo difícil su empleo en el día a día asistencial. Uno de los proyectos previstos tras la elaboración de las guías era la publicación de una versión abreviada de las mismas, que contuviera los datos más relevantes para su aplicación práctica, y ése es el motivo por el cual el GESMD ha preparado este documento, respondiendo además a una demanda explícita de gran número de profesionales. En esta versión abreviada de las guías se recogen los elementos imprescindibles para el diagnóstico y el tratamiento de los SMD y la LMMC, junto con los algoritmos terapéuticos consensuados dentro del GESMD, y las recomendaciones establecidas por los distintos grupos de expertos que han participado en la elaboración de las guías, basadas en la evidencia disponible, y cuya relación figura al final del documento.

Guillermo Sanz Santillana
PRESIDENTE DEL GESMD



ÍNDICE

1. DIAGNÓSTICO DE LOS SMD	15
1.1 Estudios en Sangre Periférica en los SMD	17
1.2 Estudios Medulares en los SMD	17
1.3 Alteraciones Morfológicas Constitutivas de Displasia	18
1.4 Criterios Mínimos para el Diagnóstico de SMD	18
1.5 Clasificación de los SMD según FAB	19
1.6 Clasificación de los SMD según OMS (2008)	19
2. EVALUACIÓN DE SITUACIÓN BASAL	21
2.1 Índice de Comorbilidad de Sorrow (HCT-CI)	23
2.2 Índice de Comorbilidad y Funcionalidad de Lee et al.	24
2.3 Índice de Comorbilidad de Pacientes con SMD (MDS-CI)	24
2.4 Definición de Necesidad Terapéutica	25
2.5 Tratamiento de Soporte	26
2.5.1 Modelo Predictivo para el Tratamiento con AEE en SMD	29
2.5.2 Recomendaciones de la Transfusión Profiláctica de Plaquetas en SMD con Tratamiento Activo	29
3. ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA	31
3.1 Índice Pronóstico Internacional (IPSS)	32
3.2 Índice Pronóstico Basado en la Clasificación OMS (WPSS)	33
3.3 Categorías de Riesgo Citogenético Incluidas en el IPSS-R	33
3.4 Índice Pronóstico Internacional Revisado (IPSS-R)	34
3.5 Nuevas Propuestas de Factores Pronósticos	35
4. TRATAMIENTO DE LOS SMD DE BAJO RIESGO	37
5. TRATAMIENTO DE LOS SMD DE ALTO RIESGO	43
6. LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA (LMMC)	49
6.1 Causas de Monocitosis y Diagnóstico Diferencial de Neoplasias Mielodisplásicas/Mieloproliferativas	51
6.2 CPSS (CMML Prognostic Scoring System)	52
6.3 Propuesta de Algoritmo Terapéutico de la LMMC	53
AUTORES	56
GLOSARIO	58



1

**DIAGNÓSTICO DE
LOS SÍNDROMES
MIELODISPLÁSICOS**

1 | DIAGNÓSTICO DE LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un **conjunto heterogéneo** de enfermedades clonales de las células progenitoras hematopoyéticas caracterizados por la presencia de **hematopoyesis ineficaz**, con presencia de citopenias, alteraciones morfológicas celulares (dishemopoyesis) y médula ósea (MO) normo o hiper celular. La presencia de mielodisplasia no es sinónimo de síndrome mielodisplásico y es preciso excluir otras enfermedades que pueden presentar características comunes. No existe un dato patognomónico de síndrome mielodisplásico y en todos los casos se debe excluir cualquier causa de citopenia y displasia transitoria.

ELEMENTOS DEL PROCESO DIAGNÓSTICO

1. **Historia clínica y exploración física.** Antecedentes personales (exposición a tóxicos, fármacos, quimioterapia, radioterapia, inmunosupresores, factores de crecimiento) e historia familiar (enfermedades hematológicas congénitas y neoplasias hematológicas).
2. **Estudios en sangre periférica:** estudios imprescindibles y estudios recomendables.
3. **Estudios en médula ósea:** estudios imprescindibles y estudios recomendables en situaciones especiales.
4. **Diagnóstico diferencial:** Es importante descartar deficiencias de hierro, cobre, vitamina B12 y ácido fólico, citopenias tóxicas (ambientales o medicamentosas), enfermedad crónica hepática o renal, anemia de procesos crónicos, citopenias autoinmunes, HPN, infecciones víricas (VIH, VHC, VHB, CMV, parvovirus B19), leucemia de linfocitos grandes granulares y enfermedades hematológicas congénitas.
5. El diagnóstico de SMD debe hacerse según los criterios de la OMS de 2008 (Vardiman et al., WHO Classification 2008). En casos de diagnóstico no concluyente, se pueden emplear unos criterios mínimos (Valent et al., Leuk Res 2007) para establecer el diagnóstico, o al menos la condición de "sospecha alta de SMD".
6. **Clasificación de los SMD:** Es imprescindible clasificar a los pacientes con SMD de acuerdo tanto a los sistemas de clasificación FAB (Bennett et al., BJH 1982) como de la OMS (Vardiman et al., Blood 2002; Vardiman et al., Blood 2009; Swerdlow et al., 2008).
7. **Seguimiento y Reevaluación:** Dependerá del subtipo del grupo de riesgo que presente así como del tratamiento que recibe. En ausencia de diagnóstico de certeza (ICUS) es recomendable realizar un hemograma de seguimiento cada 6 meses y realizar una reevaluación completa incluyendo el estudio medular si existen cambios significativos. En los pacientes con SMD de bajo riesgo se puede realizar un estudio medular cada 12-24 meses, o antes si se detectan cambios significativos en el hemograma. En los pacientes de alto riesgo los estudios medulares dependerán de la actitud terapéutica adoptada.

El GESMD recomienda encarecidamente la recogida y almacenamiento de muestras en Biobancos para investigación.

SP: sangre periférica; **MO:** médula ósea; **CRDU:** citopenia refractaria con displasia unilínea; **ARS:** anemia refractaria sideroblástica; **CRDM:** citopenia refractaria con displasia multilínea; **AREB:** anemia refractaria con exceso de blastos. Modificado de Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC, 2008.

1.1. ESTUDIOS EN SANGRE PERIFÉRICA EN LOS SMD

ESTUDIOS IMPRESCINDIBLES	Hemograma completo	Recuento absoluto de leucocitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monocitos y plaquetas, Hb, Hto, VCM, HCM, CHCM, ADE y reticulocitos
	Frotis de sangre periférica (MGG), sin anticoagulante o <2 horas con EDTA	Recuento porcentual diferencial (200 células nucleadas). Valoración de rasgos de mielodisplasia (diseritropoyesis, disgranulopoyesis y distrombopoyesis)
	Diagnóstico diferencial de otras causas de anemia habituales	Prueba de antiglobulina directa (test de Coombs), LDH, niveles séricos de B12 y ácido fólico, sideremia, ferritina, transferrina, IST, R-TFRs, CTFH, EPO, parámetros de función hepática, renal y tiroidea, serologías víricas (VHB, VHC y VIH), y perfil básico de autoinmunidad (FR, AAN)

ESTUDIOS RECOMENDABLES	FAG en citopenias sin displasia significativa. Estudio de HPN si citogenética normal y SMD con hipoplasia medular. Estudio de poblaciones linfocitarias T para descartar LLGG. Niveles séricos de cobre y ceruloplasmina (presencia de vacuolización en precursores eritroides y granulocíticos, sobre todo con antecedente de cirugía gastrointestinal y/o déficit de B12). Serología y/o PCR para parvovirus B19 (si eritroblastopenia) y de CMV (si pancitopenia). Nivel de testosterona (si sospecha de hipogonadismo). Tipaje HLA en pacientes con SMD de bajo riesgo candidatos a trasplante o tratamiento inmunosupresor. Niveles de beta-2-microglobulina
-------------------------------	---

ADE: ancho de distribución eritrocitaria (RDW), **MGG:** May-Grünwald-Giemsa, **IST:** índice de saturación de transferrina, **R-TFRs:** receptor soluble de transferrina, **CTFH:** capacidad total de fijación de hierro de la transferrina, **EPO:** eritropoyetina sérica, **FR:** Factor reumatoide, **AAN:** Anticuerpos antinucleares, **FAG:** fosfatasa alcalina granulocitaria, **HPN:** hemoglobinuria paroxística nocturna, **LLGG:** leucemia de linfocitos grandes granulares.

1.2. ESTUDIOS MEDULARES EN LOS SMD

ESTUDIOS IMPRESCINDIBLES	Aspirado medular	Estudio morfológico con tinciones de MGG (al menos 500 células, con recuento de blastos y porcentaje de displasia en cada serie mieloide, en 200 elementos de cada una de ellas) y Perls (valoración de hierro macrofágico) y de sideroblastos. Estudio citogenético en al menos 20 metafases
	Biopsia medular	En aspirado medular hipoplásico, sospecha de mielofibrosis y en ICUS
ESTUDIOS RECOMENDABLES EN SITUACIONES ESPECIALES	FISH (sondas 5q, 7q, CEP8, 17p13, 20q y cromosoma Y) y/o SNP/CGH arrays. Citometría de flujo. Tinción de PAS. Estudios moleculares (estudio de clonalidad con HUMARA, JAK2 en pacientes con trombocitosis, alteraciones de <i>PDGFRA</i> , <i>PDGFRB</i> y <i>FGFR1</i> en casos con eosinofilia, <i>KIT</i> en los SMD asociados a mastocitosis sistémica). Cultivo de progenitores mieloides	

FISH: hibridación in situ fluorescente; **ICUS:** citopenia idiopática de significado incierto; **SNP/CGH:** single nucleotide polymorphism/comparative genomic hybridization

1.3. ALTERACIONES MORFOLÓGICAS CONSTITUTIVAS DE DISPLASIA

DISERITROPOYESIS	Puentes internucleares, irregularidades del contorno nuclear, multinuclearidad, cambios megaloblásticos, cariorrexis, mitosis anómalas, cuerpos de Höwell-Jolly, punteado basófilo, distribución anómala de la hemoglobina, distribución anómala de la hemoglobina + punteado basófilo, sideroblastos en anillo (tinción de Perls), PAS positividad
DISGRANULOPOYESIS	Gigantismo nuclear, hipersegmentación nuclear, hiposegmentación nuclear (pseudo Pelger), núcleo en anillo, núcleo en espejo, alteración de la condensación cromatínica (clumping), apéndices nucleares, bolsillos nucleares, granulación gigante (pseudo-Chediak-Higashi), hipo/agranularidad, bastones de Auer, cuerpos de Döhle, hiposegmentación + hipogranulación
DISMEGACARIOPOYESIS	Núcleos dispersos, bilobulados, monolobulados de distintos tamaños, micromegacariocitos

1.4. CRITERIOS MÍNIMOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE SMD

A PRERREQUISITOS	Citopenia constante en una o más de las líneas siguientes: eritroide (Hb < 11dL); neutrofílica (< 1500/uL) o megacariocítica (plaquetas < 100.000/uL) con la exclusión de enfermedades hematológicas y no hematológicas como causa de citopenia/displasia		
B CRITERIOS DECISIVOS (RELACIONADOS CON EL SMD)	<ol style="list-style-type: none">1) Displasia en al menos el 10% de las células de 1 o más de las líneas mieloides en médula ósea2) 5-19% de blastos en médula ósea3) Anomalías cromosómicas típicas, por CG o FISH (+8, -7, 5q-, 20q-, otras)		
C CO-CRITERIOS	<table><tr><td>Cuando se cumplen prerrequisitos pero no los criterios decisivos, y presenta clínica (p. ej. Anemia macrocítica con requerimiento transfusional)</td><td><ol style="list-style-type: none">1) Fenotipo atípico en médula ósea por citometría de flujo que indica población monoclonal2) Datos moleculares de clonalidad: HUMARA, perfil génico, mutaciones puntuales (RAS)3) Disminución de formación colonias en médula ósea y sangre periférica</td></tr></table>	Cuando se cumplen prerrequisitos pero no los criterios decisivos, y presenta clínica (p. ej. Anemia macrocítica con requerimiento transfusional)	<ol style="list-style-type: none">1) Fenotipo atípico en médula ósea por citometría de flujo que indica población monoclonal2) Datos moleculares de clonalidad: HUMARA, perfil génico, mutaciones puntuales (RAS)3) Disminución de formación colonias en médula ósea y sangre periférica
Cuando se cumplen prerrequisitos pero no los criterios decisivos, y presenta clínica (p. ej. Anemia macrocítica con requerimiento transfusional)	<ol style="list-style-type: none">1) Fenotipo atípico en médula ósea por citometría de flujo que indica población monoclonal2) Datos moleculares de clonalidad: HUMARA, perfil génico, mutaciones puntuales (RAS)3) Disminución de formación colonias en médula ósea y sangre periférica		
CITOPENIA IDIOPÁTICA DE SIGNIFICADO INCIERTO	(Idiopathic cytopenia of undetermined significance, ICUS). Citopenia persistente (más de 6 meses) en 1 o más de las líneas mieloides, con exclusión de SMD y de otras causas de citopenia		

El diagnóstico puede ser establecido ante la presencia de prerrequisitos junto con al menos uno de los criterios decisivos. En ausencia de criterio decisivo, el cumplimiento de los co-criterios puede ayudar a establecer la condición de "sospecha alta de SMD". Si el único criterio decisivo es el cariotipo anormal, el cuadro debe considerarse también como de "sospecha alta de SMD". Modificado de Valent et al., Leuk Res 2007.

1.5. CLASIFICACIÓN DE LOS SMD SEGÚN FAB

Subtipo	Blastos SP (%)	Blastos MO (%)	Monocitos SP	Sideroblastos Anillados MO (%)
AR	<1	<5	< 1 x 10 ⁹ /L	≤15
ARSA	<1	<5 No bastones de Auer	< 1 x 10 ⁹ /L	>15
AREB	<5	≥5-20 No bastones de Auer	< 1 x 10 ⁹ /L	Indiferente
AREB-T	≥5	21-30 Bastones de Auer	< 1 x 10 ⁹ /L	Indiferente
LMMC MD: <13x10 ⁹ leucocitos/L MP: >13x10 ⁹ leucocitos/L	<5	0-20	> 1 x 10 ⁹ /L	Indiferente

SP: sangre periférica, **MO:** médula ósea, **AR:** Anemia refractaria, **ARSA:** Anemia refractaria con sideroblastos anillados, **AREB:** Anemia refractaria con exceso de blastos, **AREB-T:** Anemia refractaria con exceso de blastos en transformación, **LMMC:** Leucemia mielomonocítica crónica, **MD:** forma displásica, **MP:** forma proliferativa. Modificado de Bennett et al., Br J Haematol 1982.

1.6. CLASIFICACIÓN DE LOS SMD SEGÚN OMS (2008)

Subtipo	Citopenias	Blastos SP (%)	Blastos MO (%)	Sideroblastos anillados MO (%)	Displasia
CRDU	1 ó 2	< 1	< 5	< 15	1 línea
ARS	Anemia	0	< 5	≥ 15	Sólo eritroide
CRDM	Citopenia/s	< 1 No bastones Auer < 1x10 ⁹ /L monocitos	< 5 No bastones Auer	< 15 ó > 15	≥ 2 líneas
AREB-1	Citopenia/s	< 5 No bastones Auer < 1x10 ⁹ /L monocitos	5-9 No bastones Auer	Indiferente	Indiferente
AREB-2	Citopenia/s	5-19 (+/- bastones Auer) < 1x10 ⁹ /L monocitos	10-19 (+/- bastones Auer)	Indiferente	Indiferente
SMD con del (5q) aislada	Anemia	< 1	< 5 No bastones Auer	Indiferente	Megacariocitos con núcleo hipobulbado
SMD inclasificable	Citopenias	< 1	< 5		< 10% en > 1 líneas mieloides + alteración citogenética

SP: sangre periférica; **MO:** médula ósea; **CRDU:** citopenia refractaria con displasia unilínea; **ARS:** anemia refractaria sideroblástica; **CRDM:** citopenia refractaria con displasia multilínea; **AREB:** anemia refractaria con exceso de blastos. Modificado de Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC, 2008.



2

EVALUACIÓN DE LA SITUACIÓN BASAL

2 | EVALUACIÓN DE LA SITUACIÓN BASAL

EVALUACIÓN INTEGRAL DEL PACIENTE CON SMD

1. Es especialmente interesante en pacientes ancianos. Se realiza mediante la medida de diferentes dimensiones: a) capacidad de ejecución, medida por las pruebas de funcionalidad, b) grado de daño orgánico, medido por la comorbilidad, y c) otras circunstancias de carácter nutricional, social, económico, o personal.
2. **Evaluación funcional:** Pruebas para medir la capacidad de llevar a cabo determinados ejercicios que habitualmente son fáciles de realizar por personas con la función conservada. Se pueden emplear numerosas escalas para su valoración.
3. **Evaluación de la comorbilidad:** Circunstancias patológicas observadas en un sujeto que no tienen relación con la causa de enfermedad principal. Las escalas más conocidas son los índices de Charlson (Charlson, al., Dis 1987), Sorrow (Hematopoietic cell transplantation comorbidity index, HCT-CI) (Sorrow et al., Blood 2005), Lee (Lee, et al., JAMA 2006), y el índice de comorbilidad en SMD (MDS-CI) de Della Porta y Malcovatti (Della Porta, et al., Haematologica 2011; Breccia, et al., Haematologica 2011).
4. Tras una evaluación integral, se pueden definir tres grupos de pacientes en función de su tratabilidad:
 - A. **Pacientes aptos (*fit*)**, candidatos a tratamientos intensivos
 - B. **Pacientes en situación intermedia (*vulnerable*)**, candidatos a terapias adaptadas
 - C. **Pacientes no aptos (*unfit*)**, subsidiarios preferentemente de tratamiento de soporte

RECOMENDACIONES DEL GESMD

El uso de medidas de valoración objetiva de comorbilidad y funcionalidad validadas en SMD es recomendable para la toma de decisiones terapéuticas.

2.1. ÍNDICE DE COMORBILIDAD DE SORROR (HCT-CI)

Comorbilidad	Definición	Puntuación
Arritmia	Fibrilación auricular* o flutter* o enfermedad del seno* o arritmia ventricular*	1
Cardiovascular	Enfermedad coronaria* o infarto de miocardio* o insuficiencia cardíaca congestiva* o fracción de eyección $\leq 50\%$	1
Valvulopatía	Excepto prolapso de válvula mitral asintomático	3
Cerebrovascular	Accidente isquémico transitorio y/o accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico	1
Pulmonar leve o moderada	DLCO y/o FEV1 66%-80% o disnea con actividad ligera o moderada	2
Pulmonar severa	DLCO y/o FEV1 $\leq 65\%$ o disnea de reposo o requiere oxígeno	3
Hepática leve	Hepatitis crónica o bilirrubina persistente entre VSN hasta 1.5 x VSN o AST/ALT entre VSN hasta 2.5 x VSN	1
Hepática moderada a grave	Cirrosis, fibrosis, bilirrubina $> 1,5$ x VSN o AST/ALT $> 2,5$ x VSN	3
Renal	Creatinina persistente > 2 mg/dL o diálisis o trasplante renal	2
Tumor sólido	Tumores malignos en cualquier momento de la historia del paciente, excluyendo neoplasias cutáneas diferentes del melanoma	3
Reumatológica	Enfermedad reumatológica que requiera tratamiento	2
Enfermedad inflamatoria intestinal	Enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa	1
Úlcera péptica	Úlcera péptica que requiera tratamiento	2
Diabetes	Diabetes que requiera tratamiento con insulina o hipoglucemiantes orales	1
Depresión / Ansiedad	Depresión o ansiedad que requiera tratamiento o consulta profesional	1
Obesidad	Índice de masa corporal > 35 en adultos	1
Infección	Infección que requiera tratamiento (específico de trasplante)	1

*Detectada en cualquier momento de la historia del paciente. **DLCO**: capacidad de difusión de CO pulmonar; **FEV1**: volumen espiratorio forzado en un segundo; **VSN**: valor superior de la normalidad; **AST**: aspartato aminotransferasa; **ALT**: alanina aminotransferasa. Modificado de Sorror et al., Blood 2005.

La puntuación del índice se construye con la suma total de los puntos obtenidos.

2.2. ÍNDICE DE COMORBILIDAD Y FUNCIONALIDAD DE LEE ET AL.

Variables	Puntuación
Datos demográficos	
Edad (60-64 años=1; 65-69 años=2; 70-74 años=3; 75-79 años=4; 80-84 años=5; ≥85 años=7)	1-7
Sexo masculino	2
Comorbilidad y estilos de vida	
IMC < 25 kg/m ²	1
Diabetes mellitus	1
Melanoma o cáncer no cutáneo	2
Enfermedad pulmonar crónica (limitante o con O ₂)	2
Insuficiencia cardíaca	2
Ha fumado cigarrillos en la última semana	2
Funcionalidad	
Dificultades para bañarse o ducharse	2
Dificultad para manejar dinero o contabilidad diaria	2
Dificultad para caminar varias manzanas	2
Dificultad para mover objetos (ej: un sillón)	1

Modificado de Lee et al., JAMA 2006.

La puntuación del índice se construye con la suma total de los puntos obtenidos.

2.3. ÍNDICE DE COMORBILIDAD DE PACIENTES CON SMD (MDS-CI)

Tipo comorbilidad	Definición	Puntuación
Cardíaca	Arritmia ¹ , Valvulopatía ² , Enf coronaria o IAM ³ , ICC (FE<50%)	2
Hepática	Cirrosis, Fibrosis, Bilirrubina > 1.5 VMN, AST/ALT > 2.5 VMN	1
Pulmonar	DLCO y/o FEV1 ≤65%, Disnea de reposo, Oxigenoterapia	1
Renal	Dialisis, Trasplante renal, Creatinina>2 VMN	1
Otro cáncer	Excluyendo cáncer cutáneo no melanoma	1

RIESGO: Bajo: 0 puntos; Intermedio: 1-2 puntos; Alto: > 2 puntos.

¹Fibrilación o flutter auricular, enfermedad del seno, arritmia ventricular. ²Excepto prolapso mitral. ³Estenosis de uno o más vasos que requiere tratamiento médico, stent o by-pass. **IAM:** Infarto agudo de miocardio. **ICC:** Insuficiencia cardíaca congestiva. **FE:** fracción de eyección. **Bb:** bilirrubina. **VMN:** valor máximo de la normalidad. **DLCO:** capacidad de difusión de monóxido de carbono. **FEV1:** volumen espirado forzado en 1 segundo. Modificado de Della Porta, et al., Haematologica 2011.

2.4 DEFINICIÓN DE NECESIDAD TERAPÉUTICA

La decisión de iniciar tratamiento en los pacientes con SMD debe basarse en su pronóstico **individual**. El objetivo en los pacientes con SMD de alto riesgo es modificar la historia natural de la enfermedad y prolongar la supervivencia mediante tratamiento activo, y en los pacientes con SMD de bajo riesgo el tratamiento tiene como intención mejorar la sintomatología y la calidad de vida, y dada la ausencia por el momento de tratamientos que hayan demostrado un incremento de la supervivencia en los pacientes de bajo riesgo, no está justificado en ausencia de sintomatología, que depende fundamentalmente de las citopenias.

RECOMENDACIONES DEL GESMD PARA LA DEFINICIÓN DE NECESIDAD TERAPÉUTICA

1. Todos los pacientes con SMD de alto riesgo son candidatos a tratamiento activo sin demora.
2. Las citopenias son el principal motivo de tratamiento en los pacientes con SMD de bajo riesgo.
3. La anemia es la principal causa de tratamiento en pacientes con SMD. La decisión de iniciar tratamiento debe ser valorada de forma individual en función de su repercusión clínica. Una cifra de hemoglobina inferior a 10 g/dL (en mujeres podría ser de 9,5 g/dL) se considera motivo de inicio de tratamiento.
4. La trombopenia grave ($< 20-30 \times 10^9/L$) se asocia a mayor riesgo de sangrado y mortalidad por hemorragia y peor supervivencia global, especialmente dentro del grupo de pacientes de bajo riesgo. Los pacientes con trombopenia inferior a $30 \times 10^9/L$ se consideran candidatos a tratamiento y los pacientes con trombopenia moderada (entre 30 y $100 \times 10^9/L$ plaquetas) son candidatos a un seguimiento más cercano, pero en ausencia de sangrado no son subsidiarios de recibir tratamiento.
5. La presencia de neutropenia grave (inferior a $0,5 \times 10^9/L$) en pacientes de bajo riesgo se asocia a mayor riesgo de infecciones, menor supervivencia global y mayor evolución a LMA, por lo que se debe considerar en sí misma motivo de inicio de tratamiento. Los pacientes con neutropenia moderada ($0,5 - 1 \times 10^9/L$) sin infecciones de repetición no son candidatos a iniciar tratamiento. La decisión de iniciar tratamiento en pacientes con infecciones de repetición debe ser individualizada, independientemente de la cifra de neutrófilos.

2.5 TRATAMIENTO DE SOPORTE

Se considera tratamiento de soporte el encaminado a la mejora global de síntomas o signos provocados por la enfermedad de forma inespecífica. Todos los pacientes deben recibir tratamiento de soporte salvo abstinencia terapéutica justificada. Los pacientes no aptos para otros tratamientos porque su reserva funcional está muy reducida o tienen mucha comorbilidad son tributarios de tratamiento exclusivamente de soporte. El tratamiento de soporte se dirige a mejorar las citopenias, corregir la sobrecarga de hierro transfusional, y a intervenir sobre aspectos psicológicos y de reserva funcional y mecánica.

ELEMENTOS DEL TRATAMIENTO DE SOPORTE

1. Tratamiento de la anemia (soporte transfusional y agentes estimulantes de la eritropoyesis)
2. Tratamiento de la neutropenia (profilaxis antibiótica y factores estimulantes granulopoyéticos)
3. Tratamiento de la trombopenia (soporte transfusional y análogos de la trombopoyetina)
4. Tratamiento de la sobrecarga de hierro transfusional (quelación del hierro)
5. Apoyo psicológico y rehabilitación funcional y social

Recomendaciones del GESMD sobre el soporte transfusional con CH en SMD

1. En los pacientes con SMD el soporte transfusional debe ser individualizado.
2. Se deben evitar valores de Hb inferiores a 7 g/dL y para ello es recomendable transfundir siempre que la Hb sea inferior a 8 g/dL. En algunos pacientes con comorbilidad puede ser necesario subir este límite a 10 g/dL.
3. La dosis habitual recomendada es de 2 unidades de CH, con fenotipo eritrocitario lo más ajustado posible al receptor.
4. Los riesgos asociados a las transfusiones crónicas son conocidos. En los SMD es muy importante prestar atención a la sobrecarga férrica, sobre todo en pacientes de bajo riesgo.

Recomendaciones del GESMD sobre el uso de AEE en SMD

1. Una vez sentada la indicación de uso de AEE, y antes de iniciar el tratamiento se debe emplear el modelo predictivo de respuesta que incluye la dependencia transfusional (≥ 2 concentrados de hematíes al mes) y los niveles de eritropoyetina endógena (≥ 500 UI/L) para decidir el empleo de AEE. No se aconseja usar AEE en pacientes con los 2 factores adversos.
2. Se aconseja iniciar el tratamiento con dosis altas de entrada para optimizar el tratamiento. En el caso de epoetinas (EPO) se proponen dosis de 60.000-80.000 UI/semana (una vez por semana o repartida en 2 o 3 dosis) y en el caso de darbepoetina (DPO) 300 mcg/semana (dosis única). Debe descartarse la presencia de insuficiencia renal (en cuyo caso hay que reducir la dosis al 50%), y debe realizarse suplementación de hierro oral o intravenoso si procede (ferritina sérica inferior a 100 ng/mL y/o índice de saturación de transferrina $< 20\%$).

3. La evaluación de la respuesta se debe realizar a las 8-12 semanas, aunque sobre todo con el uso de dosis altas se recomienda un control preliminar a las 4 semanas. Se recomienda el empleo de los criterios de respuesta eritroide del IWG.
4. En caso de respuesta eritroide se debe ajustar el tratamiento a un mantenimiento con ajuste de dosis o frecuencia si fuera necesario, con el objetivo de conseguir una Hb estable no superior a 12 g/dL. Si se superase este límite se debe interrumpir el AEE y reiniciar cuando se sitúe en 11 g/dL.
5. En caso de falta de respuesta añadir G-CSF (300 mcg/semanales administrados en 1 a 3 dosis por semana), durante otras 8 semanas adicionales (se puede aumentar la dosis de AEE si se había empezado con dosis inferiores a las recomendadas). En pacientes con anemia refractaria sideroblástica, se recomienda utilizar el tratamiento combinado con EPO/DPO y G-CSF desde el inicio.
6. Si no hay respuesta hematológica a las 16-20 semanas se recomienda suspender el tratamiento.
7. Si en pacientes respondedores se observa una pérdida de la respuesta, se recomienda comprobar la ausencia de ferropenia, y en caso de presencia de ésta, iniciar ferroterapia y evaluar clínicamente. También debe descartarse un cambio en el estado de la enfermedad, mediante evaluación en sangre y/o médula ósea. Debe descartarse también la presencia de procesos clínicos u otras causas de anemia concomitantes.

Recomendaciones del GESMD sobre el tratamiento de la neutropenia en SMD

1. No se deben emplear antibióticos ni factores de crecimiento profilácticamente en pacientes neutropénicos con SMD, a menos que ello ayude a la prevención de cuadros infecciosos graves recidivantes, o pueda suponer una limitación a la administración de tratamientos activos, cuando estén indicados.

Recomendaciones del GESMD sobre el tratamiento de la trombopenia en SMD

1. El objetivo del tratamiento de la trombopenia es evitar o tratar las hemorragias graves.
2. El soporte transfusional debe ser restrictivo, debido al riesgo de alosensibilización y refractariedad plaquetar.
3. En pacientes en tratamiento de soporte, no se establece una cifra umbral de transfusión, que será realizada ante la presencia de sangrado o coexistencia de factores de riesgo para el mismo.
4. En pacientes en tratamiento activo, las recomendaciones de transfusión profiláctica son las mismas que en las leucemias agudas.
5. El uso de agentes trombopoyéticos como tratamiento de soporte en los SMD está todavía en desarrollo y no puede recomendarse su uso fuera de ensayo clínico.

Recomendaciones del GESMD sobre el tratamiento quelante del hierro

1. El parámetro más sencillo para la determinación de la sobrecarga férrica es el nivel de ferritina combinado con el índice de saturación de la transferrina y se recomienda como base de la monitorización cada 3 meses. La cuantificación por resonancia magnética hepática y cardíaca tienen indicación en el seguimiento, siendo aconsejable realizar una resonancia magnética hepática anualmente.
2. La recomendación actual es realizar quelación del hierro a los pacientes con SMD que reciben tratamiento transfusional periódico y tienen una expectativa de vida razonable (al menos un año) y en candidatos a trasplante hematopoyético.
3. El tratamiento quelante debe ser iniciado precozmente, una vez establecida la dependencia transfusional, y/o presencia de ferritina >1000 ng/ml con IST $> 60\%$, con el objetivo de mantener la ferritina <1500 ng/ml y el hierro hepático (medido por resonancia magnética) < 7 mg/gr (± 100 umol/gr).
4. Deferasirox es el fármaco de elección, ya que es un quelante oral eficaz, que tiene un perfil tóxico renal, cutáneo y digestivo bien conocido, y existe amplia experiencia clínica. La dosis recomendada es de 20-30 mg/kg/d con ferritina > 1000 ng/mL, aunque un inicio con dosis menores y escalado posterior de dosis puede conseguir una buena tolerancia digestiva y buena adherencia terapéutica.
5. El ajuste de dosis de deferasirox depende de los valores de ferritina y de hierro hepático (RM) y la tolerancia. Si la ferritina está entre 500-1000 ng/mL y el hierro hepático controlado, se puede ajustar la dosis de deferasirox a 10-20 mg/kg/día. Si la ferritina es < 500 ng/mL y el hierro hepático está controlado, se puede considerar la suspensión temporal, aunque si el paciente continúa en régimen transfusional y el IST es $> 60\%$ o el hierro hepático es > 7 mg/gr, puede ser mejor reducir la dosis antes que suspenderlo. Debe seguirse clínicamente al paciente, controlando los valores de creatinina y de perfil hepático, y vigilar la aparición de toxicidad cutánea o digestiva. Existen algoritmos de manejo de los perfiles de toxicidad habituales que se basan en la suspensión temporal y reinicio de tratamiento con ajuste de dosis, con los que es factible el control de los mismos.
6. La alternativa con deferoxamina tiene el inconveniente de una gran falta de adherencia terapéutica y con deferiprona existe poca experiencia y su perfil de toxicidad hematológica lo desaconseja en SMD. No hay experiencia en el uso combinado de fármacos quelantes en SMD.

2.5.1. MODELO PREDICTIVO PARA EL TRATAMIENTO CON AEE EN SMD

	0 puntos	1 punto
Necesidades transfusionales	< 2 CH/mes	≥ 2 CH/mes
EPO sérica	< 500 UI/L	≥ 500 UI/L
Puntuación	Respuesta	Duración de la respuesta
0 puntos (bueno)	74%	24 meses (3-116+)
1 punto (intermedio)	23%	23 meses (4-93)
2 puntos (malo)	7%	3 meses

Modificado de Hellström-Lindberg et al., Br J Haematol 2003 y Jädersten et al., Blood 2005.

2.5.2. RECOMENDACIONES DE LA TRANSFUSIÓN PROFILÁCTICA DE PLAQUETAS EN SMD CON TRATAMIENTO ACTIVO

Situación clínica del paciente	Nivel de cifra de plaquetas en que se recomienda transfusión de CP
Estable	<10 x 10 ⁹ /L
Inestable (infección, coagulopatía...)	<20 x 10 ⁹ /L
Hemorragia activa	<50 x 10 ⁹ /L
Procedimientos agresivos (punción lumbar, colocar catéter...)	<50 x 10 ⁹ /L

Rebulla et al, NEJM 1997.



3

ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA

3 ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DE LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

RECOMENDACIONES DEL GESMD PARA LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DE LOS SMD

1. El GESMD recomienda emplear en los SMD los índices pronósticos IPSS, WPSS e IPSS-R para establecer el pronóstico y seleccionar el tratamiento en el paciente individual pero adaptándolo a los conocimientos científicos actuales. En el caso de la LMMC, se recomienda el empleo del CPSS (ver sección dedicada a la LMMC).
2. De acuerdo a las premisas previas se recomienda diferenciar los siguientes dos grupos de riesgo en pacientes con SMD:
 - A. **Pacientes de alto riesgo** (mediana esperada de SG inferior a 30 meses)
 - IPSS de riesgo intermedio-2 y alto y/o WPSS y/o IPSS-R de riesgo alto y muy alto
 - IPSS intermedio-1 y/o WPSS y/o IPSS-R de riesgo intermedio **con 1 o más** de las siguientes características:
 - Anomalía citogenética de riesgo alto o muy alto del IPSS-R
 - Plaquetas $< 30 \times 10^9/L$
 - PMN $< 0,5 \times 10^9/L$
 - Mielofibrosis (grados 2-3 del consenso europeo)
 - B. **Pacientes de bajo riesgo** (mediana de SG superior a 30 meses)
 - Pacientes no incluidos en la definición anterior de alto riesgo

3.1. ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL (IPSS)

Variables pronósticas	0 puntos	0,5 puntos	1 punto	1,5 puntos	2 puntos
Blastos MO (%)	< 5%	5-10%		11-20	21-30
Cariotipo*	Bueno	Intermedio	Malo		
Citopenias	0-1	2-3			

***Cariotipo: Bueno:** Normal, -Y, del(5q), del(20q) como anomalías únicas; **Malo:** Complejo (≥ 3 anomalías) o anomalías del cromosoma 7; **Intermedio:** otras anomalías únicas o dobles.

Grupo de riesgo: Bajo riesgo (puntuación, 0; mediana SG, 5,7 años); Intermedio-1 (puntuación, 0,5 – 1; mediana SG, 3,5 años); Intermedio-2 (puntuación, 1,5 – 2; mediana SG, 1,1 años) y alto riesgo (puntuación, 2,5 – 3,5; mediana SG, 0,4 años).

Grupo de riesgo	Bajo	Intermedio-1	Intermedio-2	Alto
Puntuación	0	0,5 – 1	1,5 – 2	2,5 – 3,5
Mediana SG	5,7 años	3,5 años	1,1 años	0,4 años

Modificado de Greenberg et al. Blood 1997.

3.2. ÍNDICE PRONÓSTICO BASADO EN LA CLASIFICACIÓN OMS (WPSS)

Variable	0 puntos	1 punto	2 puntos	3 puntos
Categoría OMS	AR, ARSA, 5q-	CRDM, CRMD-SA	AREB-1	AREB-2
Cariotipo*	Bueno	Intermedio	Malo	
Requerimientos transfusionales**	No	Regular		

***CARIOTIPO:** Bueno: Normal, -Y, del(5q), del(20q); **Malo:** complejo, anomalías del cromosoma 7; **Intermedio:** otras anomalías.
****DEPENDENCIA TRANSFUSIONAL:** al menos una transfusión cada 8 semanas en un periodo de 4 meses.

Grupo de riesgo	Muy Bajo	Bajo	Intermedio	Alto	Muy Alto
Puntuación	0	1	2	3-4	5-6

AR: anemia refractaria; **ARSA:** anemia refractaria con sideroblastos en anillo; **CRDM:** citopenia refractaria con displasia multilinea; **CRDM-SA:** citopenia refractaria con displasia multilinea y sideroblastos en anillo; **AREB:** anemia refractaria con exceso de blastos. Modificado de Malcovati et al., J Clin Oncol 2007.

3.3. CATEGORÍAS DE RIESGO CITOGÉNÉTICO INCLUIDAS EN EL IPSS-R*

Subgrupo pronóstico	Anomalías citogenéticas
Muy bueno	-Y, del(11q) aisladas
Bueno	Normal, del(5q), del(12p) y del(20q) aisladas y anomalías dobles que incluyen del(5q)
Intermedio	del(7q), +8, +19, i(17q) aislada y cualquier otra anomalía única o doble independiente
Pobre	-7 e inv(3)/t(3q)/del(3q) aisladas, anomalías dobles que incluyen -7/del(7q) y anomalías complejas con 3 anomalías
Muy pobre	Anomalías complejas con >3 anomalías

*Categorías definidas por Schanz et al., J Clin Oncol 2012.

3.4. ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL REVISADO (IPSS-R)*

Característica	0 pts.	0,5 pts.	1 pto.	1,5 pts.	2 pts.	3 pts.	4 pts.
Grupo riesgo citogenético	Muy bueno		Bueno		Intermedio	Pobre	Muy pobre
Blastos MO, %	0 - 2		>2 - <5		5 - 10	>10	
Hemoglobina, g/dL	≥10		8 - <10	<8			
Plaquetas, x10⁹L	≥100	50 - 99	<50				
PMN, x10⁹L	≥0,8	<0,8					
Categorías de riesgo citogenético**	Riesgo	Anomalías citogenéticas					
	Muy bueno	-Y, del(11q) aisladas					
	Bueno	Normal, del(5q), del(12p) y del(20q) aisladas y anomalías dobles que incluyen del(5q)					
	Intermedio	del(7q), +8, +19, i(17q) aislada y cualquier otra anomalía única o doble independiente					
	Pobre	-7 e inv(3)/t(3q)/del(3q) aisladas, anomalías dobles que incluyen -7/del(7q) y anomalías complejas con 3 anomalías					
	Muy pobre	Anomalías complejas con >3 anomalías					
Grupo de riesgo	Muy bajo	Bajo	Intermedio	Alto	Muy alto		
Puntuación	0 - 1,5	>1,5 - 3	>3 - 4,5	>4,5 - 6	>6		

*Greenberg et al. Blood 2012. **Categorías definidas por Schanz et al., J Clin Oncol 2012.

3.5. NUEVAS PROPUESTAS DE FACTORES PRONÓSTICOS

FERRITINA SÉRICA

El desarrollo de sobrecarga de hierro, definida como **ferritina sérica** > 1000 ng/mL, afecta negativamente la supervivencia de los pacientes independientemente de la intensidad de las transfusiones tanto en series globales como en pacientes con anemia refractaria y anemia refractaria sideroblástica. Esos datos han sido confirmados por un estudio del GESMD evidenciando un efecto desfavorable no sólo en la SG sino en el riesgo de evolución a LMA, en pacientes tanto de bajo como de alto riesgo según la clasificación de la OMS y, además, independientemente del índice WPSS del paciente.

MIELOFIBROSIS

La existencia de **mielofibrosis** se ha reconocido durante largo tiempo como un factor desfavorable. La incidencia de fibrosis moderada o severa en pacientes con SMD está en torno al 17%) y varía según el subtipo de SMD, siendo más frecuente en casos de citopenia refractaria con displasia multilinea o anemia refractaria con exceso de blastos. La fibrosis, además, se asocia a displasia multilinea, altos requerimientos trasfusionales, trombopenia, citogenética adversa, presencia de progenitores mieloides inmaduros de localización atípica y más blastos en sangre periférica. La mielofibrosis moderada/grave (densa y difusa, con o sin formación de colágeno; grados 2-3 del consenso europeo) tiene influencia pronóstica en SG y riesgo de transformación a LMA en pacientes tanto de categorías de bajo riesgo como de alto riesgo de la OMS.

TROMBOCITOPENIA

La presencia de **trombocitopenia** (inferior a $100 \times 10^9/L$) es variable, 33-76% según las series, aunque las formas graves (inferior a $20-30 \times 10^9/L$), son infrecuentes, alrededor de un 8-16%. La trombocitopenia grave es más frecuente en IPSS de alto riesgo, pero también está presente en IPSS de bajo riesgo, y diversos estudios han puesto de manifiesto su impacto negativo en el pronóstico. Recientemente, el GESMD ha demostrado el valor pronóstico independiente de la trombocitopenia grave (plaquetas < $30 \times 10^9/L$) en la SG en pacientes de bajo riesgo (bajo e intermedio-1 del IPSS), relacionado con el riesgo de sangrado y mortalidad por hemorragia y peor SG en el análisis multivariante. Este dato también se ha reflejado en la elaboración del IPSS-R.

NEUTROPENIA

La **neutropenia grave** ($PMN < 0,5 \times 10^9/L$) también tiene un peso pronóstico independiente tanto en SG como en progresión a LMA en pacientes con SMD de bajo riesgo, y también se confirma su valor en el IPSS-R.

ANOMALÍAS CITOGÉNÉTICAS

El impacto pronóstico de las **anomalías citogenéticas** ha sido valorado en series muy amplias mejorando la categorización inicial del IPSS y WPSS, y se ha llegado a reconocer un peso al menos similar al de la proporción medular de blastos. Un estudio cooperativo de 2902 pacientes ha definido 5 grupos pronósticos que reconocen 19 categorías citogenéticas específicas, y han sido incorporados a la revisión del IPSS. Los casos con estudio citogenético no valorable (ausencia o mala calidad de las metafases) parecen tener peor pronóstico que los pacientes con cariotipo normal, y en ellos la dependencia transfusional tiene un gran valor pronóstico.

MUTACIONES GENÉTICAS ESPECÍFICAS Y CITOMETRÍA DE FLUJO

Los datos disponibles necesitan ser contrastados con estudios adicionales.



4

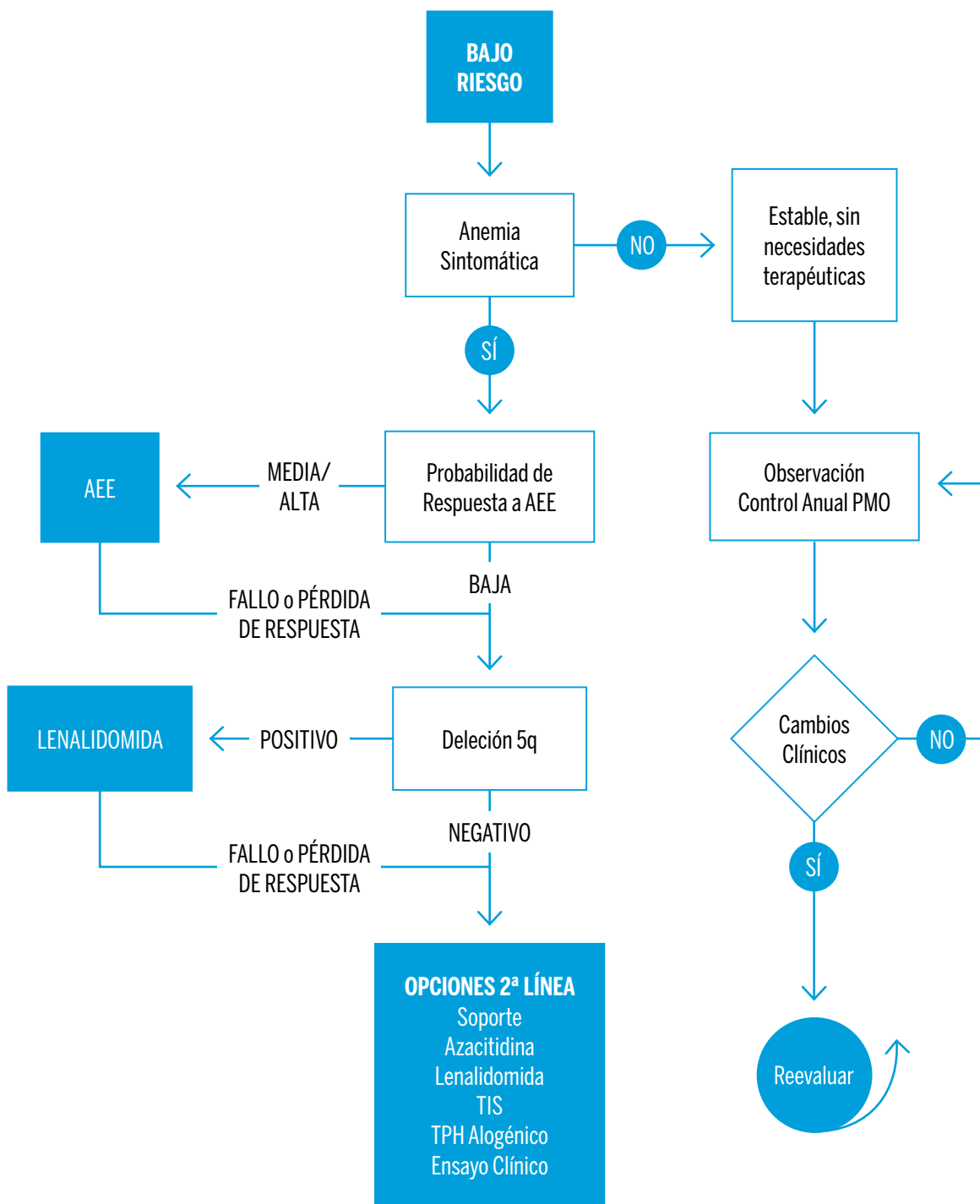
TRATAMIENTO DE LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS DE BAJO RIESGO

4 | TRATAMIENTO DE LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS DE BAJO RIESGO

El objetivo terapéutico es mejorar las citopenias y la sintomatología de los pacientes, en especial la anemia.

ALGORITMO DE TRATAMIENTO PARA SMD DE BAJO RIESGO

ABREVIATURAS PMO (Punción de Médula Ósea); AEE (Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis); TIS (Tratamiento Inmunosupresor); del(5q) (delección 5q) TPH (Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos)



REEVALUACIÓN SI PÉRDIDA DE RESPUESTA / ANUALMENTE

OPCIONES TERAPÉUTICAS EN PACIENTES CON SMD DE BAJO RIESGO

1. Soporte transfusional y tratamiento quelante
2. Agentes estimulantes de la eritropoyesis
3. Lenalidomida
4. Tratamiento inmunosupresor
5. Azacitidina
6. Quimioterapia tipo LMA
7. Trasplante alogénico

Recomendaciones del GESMD sobre el tratamiento con lenalidomida en SMD de bajo riesgo

1. La lenalidomida debería considerarse de elección en pacientes con SMD con delección 5q y dependencia transfusional con baja probabilidad de respuesta a AEE o en los que haya fracasado este tratamiento.
2. El uso de lenalidomida se puede considerar en casos seleccionados sin delección 5q.
3. La dosis recomendada es de 10 mg/día durante 21 días cada 28 días.
4. El tratamiento debe mantenerse un mínimo de 3 ciclos antes de considerar su suspensión, y en ausencia de respuesta, no debe prolongarse más allá de 4 ciclos.
5. La duración del tratamiento en los pacientes respondedores es indefinida, hasta fallo de respuesta o progresión.
6. Debe prestarse atención a las toxicidades, fundamentalmente hematológicas, y realizar ajuste de dosis en función de las mismas.
7. En caso de pérdida de respuesta se debe reevaluar al paciente para descartar progresión de la enfermedad.

Recomendaciones del GESMD sobre el tratamiento inmunosupresor en SMD de bajo riesgo

1. Las indicaciones del TIS en SMD de bajo riesgo son muy limitadas en la actualidad y debe reservarse a pacientes que han fracasado a otras líneas previas de tratamiento y presenten elevada probabilidad de respuesta.
2. El tratamiento inmunosupresor en los SMD de bajo grado se debe basar en el uso de ATG asociada o no a CsA.
3. Este tratamiento es complejo y tiene una importante toxicidad, por lo que únicamente debe ser administrado en centros con experiencia.

Recomendaciones del GESMD sobre el uso de azacitidina en SMD de bajo riesgo

1. Azacitidina podría considerarse en el tratamiento de los pacientes con SMD de bajo riesgo sin respuesta o tras fracaso a AEE, y pacientes con presencia de delección 5q no respondedores a lenalidomida.
2. La dosis de azacitidina en SMD de bajo riesgo no está definida. Además de la dosis recomendada en SMD de alto riesgo de 75 mg/m² x 7 días, el esquema de 5 días parece una opción razonable.
3. El manejo global de AZA es el mismo que en los pacientes de alto riesgo.

Recomendaciones del GESMD sobre el trasplante alogénico en SMD de bajo riesgo

1. En pacientes jóvenes se debe realizar un estudio HLA al paciente y sus hermanos en el momento del diagnóstico.
2. El trasplante no es una opción de primera línea. Sin embargo, debe considerarse individualmente en pacientes jóvenes refractarios a otros tratamientos.



5

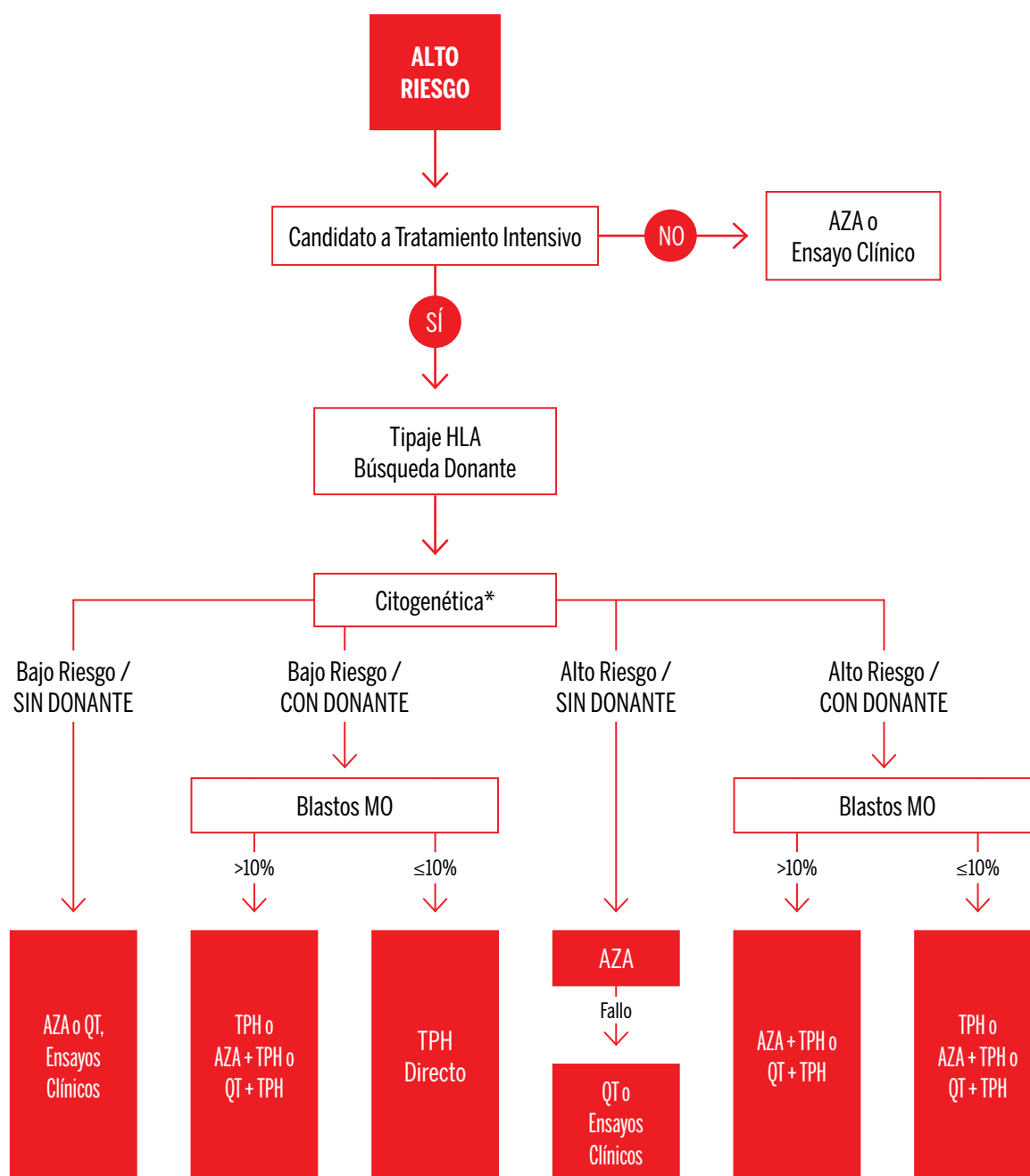
TRATAMIENTO DE LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS DE ALTO RIESGO

5 | TRATAMIENTO DE LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS DE ALTO RIESGO

El objetivo terapéutico es modificar el curso de la enfermedad, aumentar la supervivencia y reducir el riesgo de transformación a leucemia aguda. El tratamiento de la mayoría de pacientes con SMD de alto riesgo ni es satisfactorio ni se puede considerar estandarizado, por lo que se recomienda que participen en ensayos clínicos siempre que sea posible. Estos pacientes deben recibir el tratamiento que se estime apropiado sin demora.

ALGORITMO DE TRATAMIENTO PARA SMD DE ALTO RIESGO

ABREVIATURAS Abreviaturas: **TPH** (Trasplante Hematopoyético); **AZA** (Azacitidina); **QT** (Quimioterapia Tipo LMA); **MO** (Médula Ósea)



*Anomalías citogenéticas de alto riesgo: -7 e inv(3)/t(3q)/del(3q) aisladas, dos anomalías incluyendo -7/del(7q) y anomalías complejas (≥ 3 anomalías); de bajo riesgo: el resto.

OPCIONES TERAPÉUTICAS EN PACIENTES CON SMD DE ALTO RIESGO

1. Tratamiento de soporte.
2. Agentes hipometilantes (azacitidina y decitabina).
3. Quimioterapia intensiva tipo LMA.
4. Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.
5. Lenalidomida.
6. Nuevos agentes y combinaciones: limitado a resultados preliminares de ensayos fase I/II realizados en un número muy reducido de pacientes, por lo que es imposible establecer recomendaciones sobre su potencial eficacia.

Recomendaciones del GESMD sobre agentes hipometilantes en SMD de alto riesgo

1. Azacitidina (AZA) es preferible a decitabina (DEC) como agente hipometilante en el tratamiento de SMD de alto riesgo. Esta preferencia se debe a: 1) haber demostrado un beneficio sustancial en SG, 2) presentar menor toxicidad hematológica, y 3) estar autorizada en España en esta indicación.
2. AZA debe ser considerada como el tratamiento de primera línea en SMD de alto riesgo que no se consideren candidatos a tratamiento intensivo.
3. AZA debe ser considerada como tratamiento de primera línea en SMD de alto riesgo que siendo candidatos a tratamiento intensivo no dispongan de donante apropiado para TPH alogénico. En esta situación la selección del tratamiento inicial (AZA o QT tipo LMA) debe ser individualizada y basarse en factores del paciente (edad y comorbilidad) y de la enfermedad (categoría de riesgo citogenético). En los pacientes de edad superior a 65 años, con comorbilidad y en los que presentan citogenética de alto riesgo es recomendable emplear AZA como primera opción. En los restantes, la elección es incierta.
4. El esquema de dosis de AZA recomendado es 75 mg/m²/día por vía subcutánea durante 7 días consecutivos cada 28 días. En los casos en que este esquema no sea factible, por alguna circunstancia del paciente o del centro, parece razonable emplear esquemas alternativos que evitan el fin de semana (AZA 5-2-2 o AZA 5).
5. El número mínimo de ciclos de AZA que se debe administrar en ausencia de progresión para valorar eficacia es de 6 ciclos. En caso de respuesta a los 6 ciclos (mejoría hematológica, RP o RC) se recomienda administrar 6 ciclos adicionales. En los pacientes que mantienen o mejoran la respuesta a los 12 ciclos es razonable mantener el tratamiento hasta progresión. No fue posible establecer una recomendación de consenso sobre la duración del tratamiento en pacientes con enfermedad estable.
6. En ausencia de complicaciones graves, el intervalo de tiempo recomendado entre ciclos de AZA es de 28 días, especialmente en los 3 primeros ciclos y en pacientes de muy alto riesgo. Retrasos de 1 a 2 semanas en el inicio del ciclo pueden ser razonables en casos de neutropenia o trombopenia grave y prolongada claramente atribuible a AZA.
7. La vía endovenosa podría emplearse, sin modificación de dosis, en vez de la subcutánea en casos de reacciones locales graves o trombocitopenia grave.

8. Se recomienda realizar hemograma de control semanal, o más frecuentemente si se considera indicado, durante los primeros 3 ciclos de AZA. En los ciclos siguientes este control puede realizarse cada 2-4 semanas, o con más frecuencia si se considera clínicamente indicado.
9. Aunque no hay datos que avalen su beneficio, el uso de antibióticos y antifúngicos profilácticos y de G-CSF podría considerarse en situaciones especiales, como en pacientes con comorbilidades que favorezcan el desarrollo de infecciones graves, que hayan presentado infecciones en ciclos previos y con neutropenia grave y prolongada.

Recomendaciones del GESMD sobre QT intensiva tipo LMA en SMD de alto riesgo

1. El uso de QT intensiva tipo LMA puede ser apropiado como tratamiento de primera línea en pacientes con SMD de alto riesgo que, siendo candidatos a tratamiento intensivo, no dispongan de donante apropiado para TPH alogénico y tengan una edad inferior a 65 años, no tengan comorbilidades graves y presenten una citogenética de riesgo favorable.
2. El empleo de QT intensiva tipo LMA en pacientes candidatos a tratamiento intensivo sin donante apropiado para TPH alogénico no es recomendable si la edad es superior a 65 años, tienen comorbilidades graves o presentan citogenética de riesgo desfavorable.
3. No hay evidencia para recomendar un esquema específico de QT tipo LMA. Es deseable emplear esquemas con experiencia contrastada en SMD como FLAG-IDA (grupo GESMD), idarrubicina y citarabina (grupo PETHEMA) o ICE (grupo Cooperativo d' Estudi i Tractament de les Leucèmies Agudes i Mielodisplàsies-CETLAM).
4. El TPH autólogo en pacientes en RC tras QT tipo LMA no está indicado.
5. El uso de citarabina o de otros citostáticos a bajas dosis no está justificado.

Recomendaciones del GESMD sobre TPH alogénico en SMD de alto riesgo

1. Todos los pacientes definidos en esta Guía como de alto riesgo deben ser evaluados individualmente para definir si son candidatos a un tratamiento intensivo incluyendo TPH alogénico. En la actualidad no es posible establecer unos criterios objetivos absolutos de edad y comorbilidad para considerar un paciente como elegible para TPH alogénico.
2. El TPH alogénico es el tratamiento de elección para pacientes definidos en esta Guía como de alto riesgo y considerados candidatos al mismo.
3. En todos los candidatos a TPH alogénico deberá realizarse tipaje HLA al diagnóstico. En caso de no disponer de donante familiar HLA-idéntico se deberá iniciar de forma inmediata una búsqueda de DNE adulto y, simultáneamente, de unidades de SCU.
4. En los pacientes definidos como de alto riesgo en esta Guía el TPH alogénico se deberá realizar tan pronto se localice un donante apropiado.
5. En los pacientes definidos en esta Guía como de bajo riesgo pero pertenecientes al grupo IPSS de riesgo intermedio 1 o WPSS de riesgo intermedio o IPSS-R de riesgo intermedio que sean candidatos a tratamiento intensivo, con edad inferior a 55 años, intensa dependencia transfusional, refractariedad a otros tratamientos o exceso de blastos, se podría contemplar el TPH alogénico de entrada tras una evaluación individualizada. En los restantes pacientes candidatos a tratamiento intensivo el trasplante se debería realizar únicamente a la progresión.

6. El uso de AZA o QT tipo LMA para reducir enfermedad antes del TPH alogénico puede considerarse como una alternativa aceptable, aunque de eficacia no probada, en pacientes con o a la espera de un donante alogénico que presenten una proporción medular de blastos muy elevada (>10%) y/o citogenética de alto riesgo. El uso de AZA o QT tipo LMA en este contexto debería realizarse en el ámbito de estudios cuidadosamente diseñados, no existiendo en la actualidad evidencia suficiente para inclinarse de forma preferente por el uso de AZA o QT tipo LMA.
7. El uso de acondicionamiento mieloablatoivo estándar será considerado preferible en pacientes de edad inferior a 55 años y sin comorbilidades, especialmente si presentan una elevada proporción medular de blastos o citogenética adversa.
8. El uso de acondicionamiento de intensidad reducida es recomendable para pacientes de edad superior a 55 años o con comorbilidades.
9. Se considerará como donante apropiado para trasplante un hermano HLA-idéntico (o con incompatibilidad a un solo antígeno HLA), un DNE adulto HLA-idéntico (A, B, C y DRB1, 8 de 8) y una unidad de SCU con compatibilidad HLA 4 de 6 (A y B por ADN de baja resolución y DRB1 por ADN alta resolución).
10. Se recomienda limitar la búsqueda de DNE y unidades de SCU a pacientes de menos de 65 años, ya que la experiencia por encima de esa edad es muy limitada. Entre 55 y 65 años se considera preferible un DNE adulto a una unidad de SCU.
11. El trasplante con donantes alternativos se deberá realizar en centros con experiencia y programa de investigación activo en ese campo.
12. Los pacientes candidatos a trasplante con dependencia transfusional y sobrecarga de hierro deberán recibir tratamiento quelante del hierro.

Recomendaciones del GESMD sobre lenalidomida en SMD de alto riesgo

1. Se podría considerar el uso de lenalidomida en SMD de alto riesgo que presentasen delección 5q aislada y únicamente en dos circunstancias: a) para reducir enfermedad antes del TPH alogénico en pacientes que presenten una proporción medular de blastos superior al 10% y cifra de plaquetas superior a $100 \times 10^9/L$ y b) tras fracaso de AZA o QT tipo LMA.

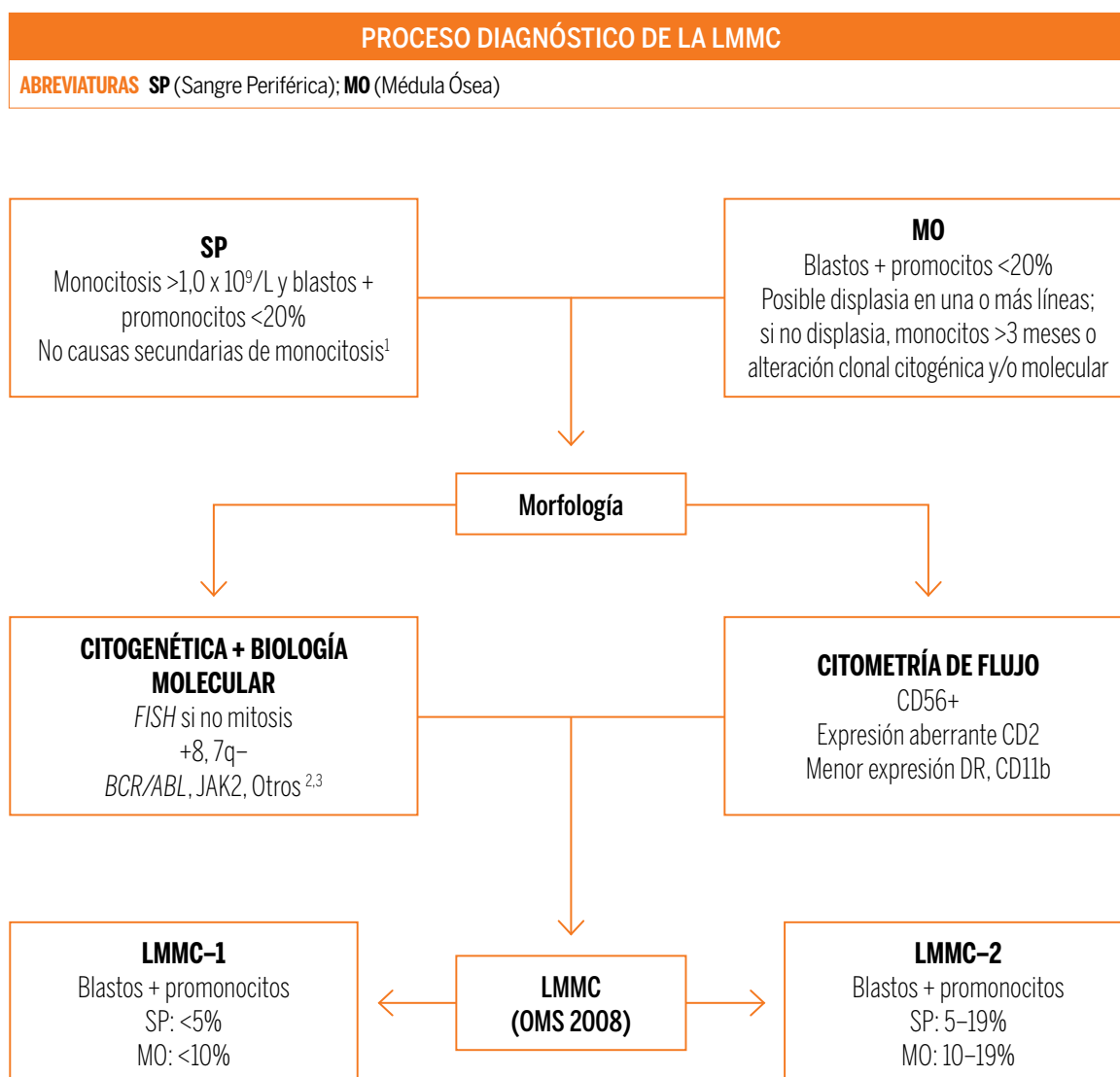


6

**LEUCEMIA
MIELOMONOCÍTICA
CRÓNICA (LMMC)**

6 | LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA (LMMC)

La leucemia mielomonocítica crónica es una hemopatía clonal caracterizada por monocitosis y displasia en sangre periférica y médula ósea y que presenta dos variedades, mielodisplásica y mieloproliferativa. El pronóstico depende principalmente de la cifra de leucocitos y blastos, la presencia de dependencia transfusional y de alteraciones citogenéticas específicas para esta entidad. El enfoque terapéutico de los pacientes de alto riesgo y de los de bajo riesgo con citopenias se asemeja al empleado en los síndromes mielodisplásicos, mientras que, la hidroxiurea es el tratamiento de elección de los pacientes de bajo riesgo con rasgos mieloproliferativos.



¹Diagnóstico diferencial: ver apartado 6.1.

²Si eosinofilia, descartar reordenamientos *PDGFRA*, *PDGFRB*.

³Investigacional: *RUNX1*, *RAS*, *TET2*, *CBL*, *ASXL1*.

OMS 2008: presencia de monocitosis persistente $> 1 \times 10^9/L$, ausencia de cromosoma Filadelfia y BCR-ABL y de reordenamientos de los genes *PDGFRA* y *PDGFRB* (descartar en casos de eosinofilia), cifra de blastos $< 20\%$ en SP y MO, y presencia de displasia en una o más líneas mieloides. En ausencia de displasia, presencia de una alteración clonal adquirida citogenética y/o molecular o persistencia de la monocitosis más de tres meses, excluidas otras causas de monocitosis.

FAB: variante mielodisplásica (MD), leucocitos $\leq 13 \times 10^9/L$; variante mieloproliferativa (MP) leucocitos $> 13 \times 10^9/L$.

6.1. CAUSAS DE MONOCITOSIS Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE NEOPLASIAS MIELODISPLÁSICAS/MIELOPROLIFERATIVAS

NO NEOPLÁSICAS | **Procesos hematológicos primarios:** neutropenia cíclica, agranulocitosis congénita
Fase de recuperación de la neutropenia
Infecciones crónicas: tuberculosis, endocarditis bacteriana subaguda, infecciones fúngicas, brucelosis, Kala-Azar, tripanosomiasis
Infecciones víricas: citomegalovirus, virus varicela-zóster
Enfermedades autoinmunes: artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, poliarteritis, colitis ulcerosa, sarcoidosis
Miscelánea: postesplenectomía; administración de glucocorticoides

NEOPLÁSICAS | Gástrica, ovario, linfoma no Hodgkin, linfoma de Hodgkin
 LMA con componente monocítico
 Neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas

Subtipo OMS	SP	MO
LMMC-1	Monocitos $>1 \times 10^9/L$ Blastos $<5\%$	Blastos $<10\%$, <i>BCR/ABL</i> negativo, <i>PDGFRA</i> y <i>PDGFRB</i> negativo
LMMC-2	Monocitos $>1 \times 10^9/L$ Blastos $5\%-19\%$	Blastos $10\%-19\%$, <i>BCR/ABL</i> negativo, <i>PDGFRA</i> y <i>PDGFRB</i> negativo
LMCa BCR/ABL negativo	Leucocitos $\geq 13 \times 10^9/L$ Blastos $<20\%$	<i>BCR/ABL</i> negativo, <i>PDGFRA</i> y <i>PDGFRB</i> negativo, precursores neutrófilos $\geq 10\%$, basófilos $<2\%$, monocitos $<10\%$
LMMC juvenil	Monocitos $>1 \times 10^9/L$ Blastos $<20\%$	Blastos $<20\%$, <i>BCR/ABL</i> negativo
Inclasificables	Leucocitos $\geq 13 \times 10^9/L$ o Plaquetas $\geq 450 \times 10^9/L$ o Blastos $<20\%$	Morfología de SMD, blastos $<20\%$, <i>BCR/ABL</i> negativo, <i>PDGFRA</i> , <i>PDGFRB</i> , <i>FGFR1</i> , del(5q), t(3;3)(q21;q26), inv(3)(q21q26) negativo

LMA: leucemia mieloblástica aguda; **SP:** sangre periférica; **MO:** médula ósea; **LMMC:** leucemia mielomonocítica crónica; **LMCa:** leucemia mielóide crónica atípica; **SMD:** síndrome mielodisplásico

6.2. CPSS (CMML PROGNOSTIC SCORING SYSTEM)*

Puntuación	0 puntos	1 punto	2 puntos
Categorías OMS	LMMC-1	LMMC-2	
Categorías FAB	LMMC-MD	LMMC-MP	
Dependencia transfusional	NO	SI	
Categoría citogenética[#]	Bajo riesgo	Riesgo intermedio	Alto riesgo

#Categoría citogenética (GESMD): Bajo: normal, -Y; Intermedio: otras alteraciones; Alto: +8, anomalías del cromosoma 7 y cariotipo complejo

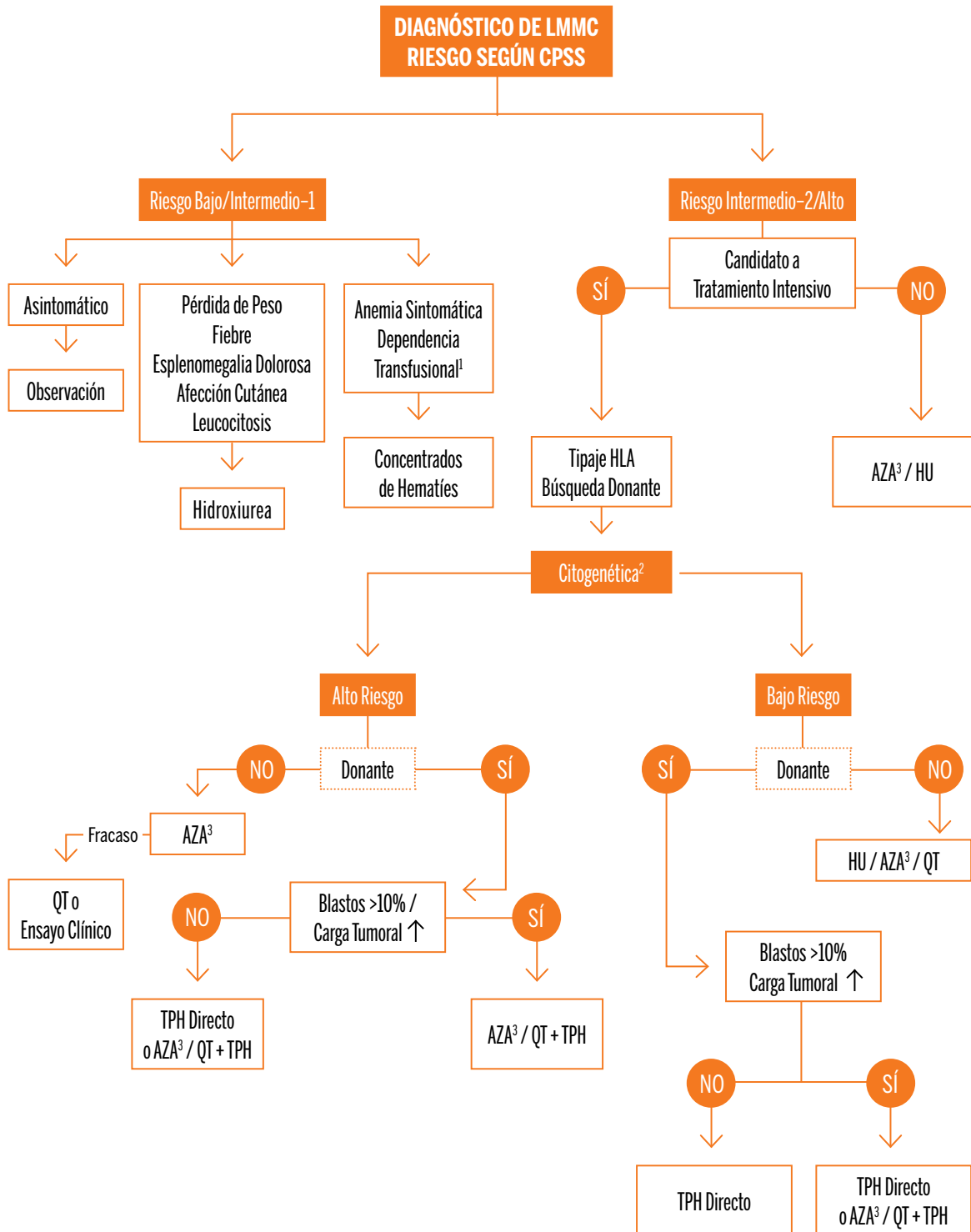
Grupos de riesgo: Bajo: 0 puntos; Intermedio-1: 1 punto; Intermedio-2: 2-3 puntos; Alto: 4-5 puntos

Grupo de riesgo	Bajo	Intermedio-1	Intermedio-2	Alto
Puntuación	0	1	2 - 3	4 - 5

OMS: Organización Mundial de la Salud; **LMMC:** leucemia mielomonocítica crónica; **FAB:** French-American-British Co-operative Leukaemia Group; **MD:** variante mielodisplásica; **MP:** variante mieloproliferativa; **GESMD:** Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos. *Such et al., Blood 2013, [#]Such et al., Haematologica 2011.

6.3. PROPUESTA DE ALGORITMO TERAPÉUTICO DE LA LMMC

ABREVIATURAS CPSS (CMML prognostic scoring system); **AZA** (Azacitidina); **HU** (Hidroxiurea); **TPH** (Transplante de Precusores Hemopoyéticos); **QT** (Quimioterapia Convencional)



¹Se podría considerar la utilización de agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE), aunque no hay datos sobre su eficacia.

²Clasificación citogenética de la LMMC (Such et al., Haematologica 2011).

³Indicación de AZA: LMMC con 10-29% de blastos no proliferativa. Utilizar la vía compasiva para casos fuera de indicación (valorar en LMMC-1 de alto riesgo y LMMC-MP de alto riesgo, previo tratamiento con HU para reducir leucocitosis).

Recomendaciones del GESMD para la estratificación pronóstica de LMMC

1. El GESMD recomienda emplear el índice pronóstico CPSS para establecer el pronóstico y seleccionar el tratamiento en le paciente individual pero adaptándolo a los conocimientos científicos actuales.
2. En los pacientes con LMMC se pueden establecer dos grupos de riesgo según el CPSS:
 - a. Pacientes de bajo riesgo (CPSS bajo e intermedio-1)
 - b. Pacientes de alto riesgo (CPSS intermedio-2 y alto)

Recomendaciones del GESMD sobre el tratamiento de la LMMC

1. El algoritmo terapéutico de la LMMC no está totalmente definido. En la medida de lo posible los pacientes deben ser incluidos en ensayos clínicos.
2. Los agentes estimulantes de la eritropoyesis podrían usarse en la LMMC mielodisplásica y anemia sintomática con los mismos criterios que se utilizan en los SMD.
3. Los pacientes con síntomas derivados de la afección extramedular y/o carga tumoral elevada podrían recibir hidroxiurea.
4. El TPH alogénico es de elección en pacientes de alto riesgo candidatos a tratamiento intensivo y con donante disponible.
5. El uso de agentes hipometilantes o QT tipo LMA antes del TPH alogénico parece razonable en pacientes con elevada carga tumoral (p.e. porcentaje medular de blastos >10%) y alteraciones citogenéticas desfavorables.
6. El empleo de fármacos hipometilantes, especialmente AZA, parece una opción razonable en pacientes con LMMC de alto riesgo que carecen de donante o no son candidatos a TPH alogénico.

AUTORES

Diagnóstico: Lourdes Florensa (Hospital del Mar, Barcelona), Leonor Arenillas (Hospital del Mar, Barcelona), Leonor Senent (Hospital Universitario La Fe, Valencia), Teresa Vallespí (Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona), Sara Álvarez (Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, Madrid), Mónica Ballesteros (Hospital Gregorio Marañón, Madrid), María José Calasanz (Universidad de Navarra, Pamplona), José Cervera (Hospital Universitario La Fe, Valencia), Juan Cruz Cigudosa (Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, Madrid), María Díez-Campelo (Hospital Universitario, Salamanca), Juan García-Talavera (Hospital Nuestra Sra. de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife), Javier Grau (Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona), Ángela Lemes (Hospital Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria), Laura López (Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona), Elisa Luño (Hospital Central de Asturias, Oviedo), Fuensanta Millá (Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona), Blanca Navarro (Hospital Clínico Universitario, Valencia), Josep Nomdedéu (Hospital Sant Pau, Barcelona), Francisco Ortuño (Hospital Morales Meseguer, Murcia), Silvia Saumell (Hospital del Mar, Barcelona), Francesc Solé (Hospital del Mar, Barcelona), Esperanza Such (Hospital Universitario La Fe, Valencia), Ana Isabel Vicente (Hospital Universitario de La Ribera, Alzira), Lourdes Zamora (Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona), Santiago Bonanad (Hospital Universitario de La Ribera, Alzira), Guillermo Sanz (Hospital Universitario La Fe, Valencia), David Valcárcel (Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona), Blanca Xicoy (Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona).

Evaluación de la Situación Basal y Tratamiento Soporte: Santiago Bonanad (Hospital Universitario de La Ribera, Alzira), Beatriz Arrizabalaga (Hospital Universitario Cruces, Barakaldo), Ángel Remacha (Hospital Sant Pau, Barcelona), Ana Villegas (Hospital Clínico San Carlos, Madrid), Esther Sancho (Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona), Joan Bargay (Hospital Son Llatzer, Palma de Mallorca), Regina García (Hospital Clínico Virgen de la Victoria, Málaga), Celina Benavente (Hospital Clínico San Carlos, Madrid), Asunción Mora (Hospital Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes), José Ángel Hernández Rivas (Hospital Infanta Leonor, Madrid), Lourdes Hermerosín (Hospital de Jerez, Jerez de la Frontera), Fernando Ramos (Hospital Virgen Blanca, León), José Sanchis (Hospital de la Plana, Villarreal), Reyes Sancho-Tello (Hospital Arnau de Vilanova, Valencia), María Jesús Arilla (Hospital de Sagunto, Sagunto), José Cervera (Hospital Universitario La Fe, Valencia), María Díez-Campelo (Hospital Universitario, Salamanca), Lourdes Florensa (Hospital del Mar, Barcelona), David Valcárcel (Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona), Blanca Xicoy (Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona), Guillermo Sanz (Hospital Universitario La Fe, Valencia).

Pronóstico: Guillermo Sanz (Hospital Universitario La Fe, Valencia), Francesc Solé (Hospital del Mar, Barcelona), Teresa Vallespí (Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona), Celina Benavente (Hospital Clínico San Carlos, Madrid), José Cervera (Hospital Universitario La Fe, Valencia), María Díez-Campelo (Hospital Universitario, Salamanca), Lourdes Florensa (Hospital del Mar, Barcelona), David Valcárcel (Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona), Blanca Xicoy (Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona), Santiago Bonanad (Hospital Universitario de La Ribera, Alzira).

Bajo Riesgo: David Valcárcel (Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona), Santiago Bonanad (Hospital Universitario de La Ribera, Alzira), Regina García (Hospital Clínico Virgen de la Victoria, Málaga), Ángel Remacha (Hospital Sant Pau, Barcelona), Teresa Bernal (Hospital Central de Asturias, Oviedo), Beatriz Arrizabalaga (Hospital Universitario Cruces, Barakaldo), Raquel de Paz (Hospital Universitario La Paz, Madrid), Patricia Font (Hospital Gregorio Marañón, Madrid), Elvira Gómez (Hospital del Sureste, Madrid), Bernardo González (Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife), Joaquín Sánchez-García (Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba), Asunción Mora (Hospital Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes), Rafael Andreu, (Hospital Doctor Peset, Valencia), Maribel Orts (Hospital de Sagunto, Sagunto), Gloria Pérez-Rus (Hospital Gregorio Marañón, Madrid), Esther Sancho (Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona), Ana Villegas (Hospital Clínico San Carlos, Madrid), Elisa Luño (Hospital Central de Asturias, Oviedo), Guillermo Sanz (Hospital Universitario La Fe, Valencia), José Cervera (Hospital Universitario La Fe, Valencia), Lourdes Florensa (Hospital del Mar, Barcelona), Blanca Xicoy (Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona), María Díez-Campelo (Hospital Universitario, Salamanca).

Alto Riesgo: Guillermo Sanz (Hospital Universitario La Fe, Valencia), David Valcárcel (Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona), Consuelo del Cañizo (Hospital Universitario, Salamanca), Javier de la Serna (Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid), María Díez-Campelo (Hospital Universitario, Salamanca), Mar Tormo (Hospital Clínico Universitario, Valencia), Salut Brunet (Hospital Sant Pau, Barcelona), Joan Bargay (Hospital Son Llatzer, Palma de Mallorca), María Luz Amigo (Hospital Morales Meseguer, Murcia), Valle Gómez (Hospital de la Princesa, Madrid), Teresa Bernal (Hospital Central de Asturias, Oviedo), Patricia Font (Hospital Gregorio Marañón, Madrid), María Jesús Arilla (Hospital de Sagunto, Sagunto), Mónica Ballesteros (Hospital Gregorio Marañón, Madrid), María Calbacho (Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid), Fernando Ramos (Hospital Virgen Blanca, León), Nuria Hernanz (Hospital Nuestra Sra. de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife), Santiago Bonanad (Hospital Universitario de La Ribera, Alzira), José Cervera (Hospital Universitario La Fe, Valencia), Lourdes Florensa (Hospital del Mar, Barcelona), Blanca Xicoy (Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona).

LMMC: Blanca Xicoy (Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona), Esperanza Such (Hospital Universitario La Fe, Valencia), Lurdes Zamora (Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona), Mónica Ballesteros (Hospital Gregorio Marañón, Madrid), Gloria Pérez-Rus (Hospital Gregorio Marañón, Madrid), Santiago Bonanad (Hospital Universitario de La Ribera, Alzira), José Cervera (Hospital Universitario La Fe, Valencia), María Díez-Campelo (Hospital Universitario, Salamanca), Lourdes Florensa (Hospital del Mar, Barcelona), David Valcárcel (Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona), Guillermo Sanz (Hospital Universitario La Fe, Valencia).

GLOSARIO

AAN	Anticuerpos antinucleares
ADE	Ancho de distribución eritrocitaria
AEE	Agentes estimulantes de la eritropoyesis
ALT	Alamina aminotransferasa
AR	Anemia refractaria
AREB	Anemia refractaria con exceso de blastos
AREB-T	Anemia refractaria con exceso de blastos en transformación
ARS	Anemia refractaria sideroblástica
ARSA	Anemia refractaria con sideroblastos anillados
AST	Aspartato aminotransferasa
ATG	Antithymocyte globulin
AZA	Azacitidina
Bb	Bilirrubina
CGH	Comparative genomic hybridization
CH	Concentrado de hematíes
CHCM	Concentración de hemoglobina corpuscular media
CMV	Citomegalovirus
CO	Monóxido de carbono
CPSS	CMML prognostic scoring system
CRDM	Citopenia refractaria con displasia multilínea
CRDM-SA	Citopenia refractaria con displasia multilínea y sideroblastos anillados
CRDU	Citopenia refractaria con displasia unilínea
CsA	Ciclosporina A
CTFH	Capacidad total de fijación de hierro de la transferrina
DEC	Decitabina

DLCO	Capacidad de difusión de monóxido de carbono
DNE	Donante no emparentado
DR	HLA-DR
EPO	Eritropoyetina
EPO/DPO	Eritropoyetina/Darbepoetina
FAB	French-American-British
FAG	Fosfatasa alcalina granulocitaria
FE	Fracción de eyección
FEV1	Volumen espiratorio forzado en un segundo
FISH	Fluorescent in situ hybridization / Hibridación in situ fluorescente
FLAG-IDA	Fludarabina-citarabina-idarubicina-GCSF
FR	Factor reumatoide
g	Gramo
G-CSF	Factor estimulante de colonias de granulocitos
g/dL	Gramos/decilitro
GESMD	Grupo español de síndromes mielodisplásicos
Hb	Hemoglobina
HCM	Hemoglobina corpuscular media
HCT-CI	Hematopoietic cell transplantation comorbidity index
HLA	Human leukocyte antigen
HPN	Hemoglobinuria paroxística nocturna
Hto	Hematocrito
HU	Hidroxiurea
IAM	Infarto agudo de miocardio
ICC	Insuficiencia cardíaca congestiva

ICE	Idarubicina-citarabina-etopósido
ICUS	Idiopathic cytopenia of undetermined significance / Citopenia idiopática de significado incierto
IMC	Índice de masa corporal
IPSS	International prognostic scoring system
IPSS-R	International prognostic scoring system-Revised
IST	Índice de saturación de transferrina
Kg	Kilogramo
L	Litro
LDH	Lactato deshidrogenasa
LLGG	Leucemia de linfocitos grandes granulares
LMA	Leucemia mieloblástica aguda
LMCa	Leucemia mieloide crónica atípica
LMMC	Leucemia mielomonocítica crónica
mcg	Microgramo
ml ó mL	Mililitro
MD	Variante mielodisplásica
MDS-CI	Myelodysplastic syndromes comorbidity index
MGG	May-Grünwald-Giemsa
MO	Médula ósea
MP	Variante mieloproliferativa
ng	nanogramos
OMS	Organización mundial de la salud
PAS	Periodic acid-Schiff
PETHEMA	Programa español de tratamientos en hematología
PMN	Polimorfonucleares

PMO	Punción de médula ósea
PSS	Prognostic scoring system
QT	Quimioterapia
R-TFRs	Receptor soluble de transferrina
RC	Respuesta completa
RP	Respuesta parcial
SCU	Sangre de cordón umbilical
SEHH	Sociedad Española de hematología y hemoterapia
SG	Supervivencia global
SMD	Síndromes mielodisplásicos
SNP	Single nucleotide polymorphism
SNP/CGH	Single nucleotide polymorphism/comparative genomic hybridization
SP	Sangre periférica
TIS	Tratamiento inmunosupresor
TPH	Trasplante de precursores hematopoyéticos
UI	Unidades Internacionales
VCM	Volumen corpuescular medio
VHB	Virus de la hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
VMN	Valor máximo de normalidad
VSN	Valor superior de normalidad
WHO	World health organization
WPSS	WHO classification-based prognostic scoring system

© 2013 GESMD

Reservados todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo la fotocopia, grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del propietario del Copyright.

Depósito Legal: B.21606-2013
ISBN: 978-84-695-8524-5

Editado por:

MÁRKETING FARMACÉUTICO & INVESTIGACIÓN CLÍNICA, S.L.

Secretari Coloma, 64-68, esc. B, entlo. 5^a

08024 Barcelona

Tel.: (34) 93 434 44 12

Fax.: (34) 93 253 11 68

Diseño y Maquetación:

Humberto da Silva



El contenido de la Guía es el resultado de la libre opinión científica de los miembros del Grupo de Trabajo que la suscriben.



sehh.es



gesmd.es



9 788469 585245