

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“NUEVO ABORDAJE TERAPEUTICO EN EL SINDROME
MIELODISPLASICO DE ALTO RIESGO”**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: MARIA DANIELA ALBÁN ZAMORA

DIRECTOR: DRA. KAROLA ADRIANA PUENTE MOSQUERA

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“NUEVO ABORDAJE TERAPEUTICO EN EL SINDROME
MIELODISPLASICO DE ALTO RIESGO”**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: MARIA DANIELA ALBÁN ZAMORA

DIRECTOR: DRA. KAROLA ADRIANA PUENTE MOSQUERA

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

María Daniela Albán Zamora portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0106071665**. Declaro ser el autor de la obra: **“Nuevo abordaje terapéutico en el Síndrome Mielodisplásico de Alto Riesgo”**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 16 de septiembre de 2024

F: *Daniela Albán*


María Daniela Albán Zamora

C.I. 0106071665

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "NUEVO ABORDAJE TERAPÉUTICO EN EL SÍNDROME MIELODISPLÁSICO DE ALTO RIESGO" realizado por ALBÁN ZAMORA MARÍA DANIELA con documento de identidad No. 0106071665, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 16 de septiembre de 2024


F.....
Dr. KAROLA ADRIANA PUENTE MOSQUERA
DIRECTOR / TUTOR

DEDICATORIA

A mis padres, que son mi mayor inspiración y me han apoyado a lo largo de toda mi carrera. El amor incondicional y todos los sacrificios que realizan han sido fundamentales para que hoy pueda cumplir con esta meta. Gracias por ser mi fuerza en los momentos difíciles. Esta victoria también es suya.

A mis hermanos Sofía y Julián, que son mis compañeros de vida y han logrado que este camino sea más agradable junto a ellos, sus risas y los momentos inolvidables que compartimos han sido reconfortantes en las situaciones difíciles. Su presencia ha llenado mis días de energía.

A mis abuelos, que han dejado una huella imborrable en mi vida, por ser la raíz de nuestra familia y transmitirnos los valores de la constancia y la dedicación. A ustedes que me recuerdan siempre la importancia de luchar por mis sueños, los agradezco por su amor y orgullo inmenso en cada uno de mis logros.

A mis tíos, primos y demás familiares, gracias por su amor incondicional y por estar siempre presentes en cada etapa de mi vida. Su cercanía y apoyo me han dado fuerzas para enfrentar los desafíos con valentía. Agradezco sus palabras de aliento y muestras de cariño, las cuales han sido un motor para seguir adelante.

A cada uno de ustedes, mi familia, mi gratitud es infinita.

María Daniela Albán Zamora

AGRADECIMIENTO

Agradezco a mi madre Cindy, a mi padre Xavier, ustedes son mis modelos a seguir y mis mayores defensores. Gracias por depositar su fe en mi, me han dado la confianza de perseguir mis sueños, cada logro conseguido es el reflejo de su amor y dedicación como padres.

Un especial agradecimiento a mi directora de tesis la Dra. Adriana Puente, por la constante guía, y paciencia que ha tenido. Agradezco su invaluable apoyo y dedicación a responder mis preguntas, para así lograr un correcto desarrollo de este trabajo, mejorando el enfoque y calidad de la investigación.

De igual manera doy gracias a todos los profesores de la universidad que han demostrado su pasión por la medicina y la docencia, que con sus actos se han encargado de enseñar como se debe ser y como no se tiene que ser, dejan una marca en mi formación.

Agradezco a mi Tía Yolanda y a toda mi familia que me han apoyado de todas las maneras posibles para conseguir mis metas, mi mas sincero agradecimiento a todos ustedes por su compañía a lo largo de estos años.

Un agradecimiento especial a mis compañeros de clase, que se convirtieron en amigos. Cada una de ustedes tiene una huella en mi corazón.

Por último, quiero agradecer a todas las personas que de cualquier forma han sido parte de este camino, sus palabras de aliento, consejos y muestras de afecto fueron el motor para seguir adelante y no rendirme, doy gracias a Dios por colocar en mi camino a las personas correctas en el momento adecuado.

RESUMEN

El síndrome mielodisplásico (SMD) es una enfermedad clonal adquirida de las células hematopoyéticas progenitoras de la médula ósea que afecta a una pequeña parte de la población alrededor de todo el mundo, su tratamiento se basa según el riesgo del paciente. El único abordaje terapéutico es el trasplante alogénico de células madre. El uso de fármacos hipometilantes es considerado una terapia puente para lograr la remisión completa del paciente, teniendo en cuenta que el **número** de pacientes refractarios a los hipometilantes es muy alto, es necesario buscar diferentes estrategias. El objetivo de esta revisión es conocer ¿Cuál es el nuevo abordaje terapéutico en el SMD de alto riesgo? Se describen las nuevas terapias disponibles del síndrome mielodisplásico de alto riesgo. El uso de terapias dirigidas, como los inhibidores de puntos de control inmunitario, han mostrado resultados prometedores. Magrolimab junto a azacitidina tiene resultados favorables con tasas de respuesta general de 91% y una remisión completa mayor al 50% en seis meses, los nuevos abordajes que buscan mecanismos de acción enfocados en citogenética del paciente, como es el caso del gen TP53, en donde se tiene un mal pronóstico para los pacientes. Venetoclax tiene una supervivencia general del 75% para pacientes con esta mutación. Se ha evidenciado que los diferentes blancos moleculares tienen un futuro prometedor, lamentablemente es necesario de más estudios clínicos por la falla a los Hipometilantes, o que estos sean usados en combinación con otros fármacos para mejorar el pronóstico en pacientes de alto riesgo.

Palabras clave: nuevo, mielodisplásico, riesgo, síndrome, tratamiento

ABSTRACT

Myelodysplastic syndrome (MDS) is an acquired clonal disease of the hematopoietic progenitor cells of the bone marrow that affects a small part of the population worldwide. Its treatment is based on the patient's risk. The only therapeutic approach is allogeneic stem cell transplantation. The use of hypomethylating drugs is considered a bridge therapy to achieve complete remission of the patient. Considering that the number of patients refractory to hypomethylating agents is very high, it is necessary to look for different strategies. This literature review aims to study the new therapeutic approach in high-risk MDS. The new therapies available for high-risk myelodysplastic syndrome are described. Target therapies, such as immune checkpoint inhibitors, have shown promising results. Magrolimab and azacitidine have positive results, with overall response rates of 91% and a complete remission higher than 50% in six months. New approaches that look for action mechanisms focused on the patient's cytogenetics, as in the case of the TP53 gene, in which there is a poor prognosis for patients. Venetoclax has an overall survival of 75% for patients with this mutation. Results showed that the different molecular targets have a promising future; unfortunately, more clinical studies are necessary due to the failure of Hypomethylation agents or their use in combination with other drugs to improve the prognosis in high-risk patients.

Keywords: new, myelodysplastic, risk, syndrome, treatment

INDICE

<i>RESUMEN</i>	7
<i>ABSTRACT</i>	8
<i>INTRODUCCIÓN</i>	10
<i>METODOLOGÍA</i>	12
<i>DESARROLLO DEL TRABAJO</i>	13
<i>FISIOPATOLOGÍA</i>	13
<i>PRESENTACIÓN CLÍNICA</i>	15
<i>EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO</i>	16
<i>TRATAMIENTO DEL SINDROME MIELODISPLASICO DE ALTO RIESGO</i>	17
<i>TRATAMIENTO EN PACIENTES CON SMD DE ALTO RIESGO REFRACTARIOS A HIPOMETILANTES</i>	21
<i>PRONÓSTICO</i>	23
<i>CONCLUSIONES</i>	25
<i>BIBLIOGRAFÍA</i>	26
<i>GLOSARIO</i>	31
<i>ANEXOS</i>	32

INTRODUCCIÓN

El síndrome mielodisplásico, (SMD) forma parte de un conjunto de enfermedades clonales heterogéneas, en el cual las células hematopoyéticas, progenitoras de la médula ósea, adquieren mutaciones específicas¹. La evolución de la enfermedad es diferente según el paciente y cada enfoque terapéutico tiene que relacionarse con la sintomatología de cada paciente y sus comorbilidades². Sus características principales son las alteraciones funcionales o morfológicas de las células madre, hematopoyesis ineficaz que produce citopenias periféricas y un riesgo elevado de desarrollar leucemia mieloide aguda¹.

Esta patología es un problema de salud pública al ser una enfermedad con un difícil diagnóstico, por lo cual es necesario una mayor comprensión de los mecanismos hematopoyéticos y al mismo tiempo como el microambiente de la médula ósea puede contribuir a un mejor tratamiento según el nivel de riesgo³. El SMD afecta a 4 de cada 100.000 habitantes en el año alrededor de todo el mundo su incidencia aumenta con la edad alcanzando a más 50 afectados por cada 100.000 habitantes que cuentan con una mayoría de edad de 60 años^{4,5}. En Ecuador un estudio realizado entre los años 2015 y 2020 se identificaron 138 casos que demuestran que la prevalencia aumenta con la edad, siendo la edad media los 65 años, no existe significancia importante en cuanto al sexo de los pacientes, el 9.42% progresa a tener una leucemia mieloide aguda. En la actualidad el único fármaco utilizado en nuestro país es la azacitidina, por lo que es necesario investigar diferentes abordajes terapéuticos que se puedan aplicar a estos pacientes, mejorando así su pronóstico de vida⁶.

Al hablar del pronóstico de vida en SMD se usa la escala IPSS-R (Revised International

Prognostic Scoring System) la cual clasifica 5 grupos de riesgo (muy bajo, bajo, intermedio, alto y muy alto) un valor $> 4.5 - 6$ es considerado de alto riesgo⁷.

En cuanto al abordaje terapéutico este debe ser estrictamente individualizado, una edad avanzada está asociada a mayor morbilidad secundaria al tratamiento, la terapia más efectiva es el trasplante alogénico de médula ósea^{8,9}. El uso de Hipometilantes es importante para mejorar el pronóstico y retardar la progresión a leucemia aguda sin embargo la gran mayoría de pacientes experimentan fracaso dentro de los primeros 2 años, por lo que el manejo de estos pacientes no es claro. Es esta la razón por la que investiga más sobre los diferentes blancos terapéuticos que existen¹⁰.

Al ser una patología que tiene vacíos en el abordaje terapéutico en nuestro país y presenta una ausencia de investigación sobre el tema, se suelen presentar casos en donde los pacientes no responden con la terapia de primera línea lo que hace necesario tener claro que existen nuevos tratamientos que se encuentran en investigación o que son utilizados en diferentes países.

Por esta razón es importante hacer una revisión bibliográfica sobre el tratamiento del SMD de alto riesgo y conocer **¿Cuál es el nuevo abordaje terapéutico en el síndrome mielodisplásico de alto riesgo?**

METODOLOGÍA

Diseño del estudio: Revisión bibliográfica tipo narrativa

Criterios de inclusión: Se incluirán artículos originales sin restricción de idiomas, artículos publicados entre 2018 hasta 2023, artículos originales, revisiones sistemáticas, metaanálisis, artículos con metodología cuantitativa, artículos cuya metodología sea clara.

Criterios de exclusión: tesis de grado, artículos con metodología cualitativa, artículos relacionados a tratamiento en el síndrome mielodisplásico de bajo riesgo.

Fuente de información: Las fuentes que se utilizarán, serán buscadores científicos disponibles en la web, con la finalidad de describir el nuevo abordaje terapéutico en el Síndrome Mielodisplásico de alto riesgo, los buscadores serán: Google Académico, Web of Science, ScienceDirect y Pubmed el periodo está comprendido entre enero del 2019 hasta mayo del 2023.

Estrategia de búsqueda: Se tomará en cuenta palabras clave como; nuevo, mielodisplásico, riesgo, síndrome, tratamiento; así mismo, se realizará la combinación de estas palabras mediante los operadores booleanos “and”, “or”, “not”, sin restricción de idiomas.

Proceso de recopilación y extracción de datos: La base de datos se obtendrá a partir de estudios actualizados, mediante una revisión exhaustiva con la finalidad de obtener información relevante y actualizada del tema.

DESARROLLO DEL TRABAJO

El síndrome mielodisplásico es establecido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una enfermedad hematológica que se caracteriza por una alteración clonal, en donde se evidencia la presencia de al menos 10% de displasia, en una o más líneas celulares¹¹, se caracteriza clínicamente por la presencia de citopenias en sangre periférica, siendo la principal sospecha en este síndrome, sumando a esto el riesgo aumentado de desarrollo de leucemia mieloide aguda¹

FISIOPATOLOGÍA

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) surgen del crecimiento y la diseminación de un clon somáticamente mutado de células hematopoyéticas que con frecuencia evolucionan hacia la leucemia mieloide aguda (LMA). En este proceso se pueden identificar diferentes fases, correspondientes a distintos cuadros clínicos¹². En la primera fase se produce una mutación conductora que inicia en la célula madre hematopoyética, generando un clon local compuesto por células madre mutantes, células progenitoras y precursoras hematopoyéticas anormales¹³.

La segunda fase es la hematopoyesis clonal de potencial indeterminado [CHIP] que se caracteriza por la migración de células madre mutantes y la propagación de la hematopoyesis clonal. Con el tiempo, las células madre mutantes migran a través de sangre periférica y se asientan en otros compartimentos de la médula ósea, formando clones locales. Cuando las células hematopoyéticas que portan la mutación somática representan al menos el 4 % de todas las células de la médula ósea, se define como CHIP. A diferencia de los pacientes con SMD, la mayoría de los pacientes con CHIP portan una mutación somática en un gen regulador epigenético (DNMT3A, TET2, o ASXL1) y solo

una minoría tiene una mutación en un gen relacionado con splicing (SF3B1, SRSF2, o U2AF1). Esto tiene relación con la hipótesis de que las personas con una mutación del espliceosoma tienen una progresión más rápida a SMD o citopenia clonal de significado indeterminado, mientras que aquellas con una mutación en un regulador epigenético pueden permanecer estables en la fase CHIP durante años¹³.

Las personas con hematopoyesis clonal de potencial indeterminado tienen mayor frecuencia y relación con mutaciones en TP53 o PPM1D. La tercera fase se caracteriza por dominancia clonal. La hematopoyesis clonal se expande progresivamente y se vuelve dominante en la médula ósea. Este proceso se asocia con la aparición de mutaciones somáticas adicionales; al inicio de la enfermedad clínica. Dependiendo de la extensión de la dominancia clonal, el grado de displasia morfológica y la ausencia o presencia y tipo de aberraciones citogenéticas, esta condición puede cumplir con los criterios diagnósticos para SMD o citopenia clonal de significado indeterminado¹³.

La cuarta fase se caracteriza por la selección clonal y la transformación leucémica. La adquisición de mutaciones conductoras adicionales o la aparición de otras mutaciones preexistentes conduce a la selección de subclones de células hematopoyéticas con una capacidad de diferenciación cada vez más deteriorada. Cuando la proporción de células blásticas aumenta al 20 % o más, se puede hacer un diagnóstico de LMA secundaria¹³.

La fisiopatología del SMD de alto riesgo, se relaciona con citogenética anormal. Estas alteraciones cromosómicas pueden afectar la expresión de genes involucrados en la regulación del crecimiento y la diferenciación celular, contribuyendo así a la progresión del SMD. Identificar las alteraciones citogenéticas más frecuentes en el SMD de alto

riesgo es esencial para el tratamiento y pronóstico de los pacientes. Los subtipos de del5q que están asociados con cariotipos complejos o mutaciones en TP53, deleción del cromosoma 7, 17, los genes DNMT3A, ASXL1, TP53 y los cariotipos complejos están relacionados con alto riesgo, con un pronóstico desfavorable, transformación a LMA y fallo en la respuesta al tratamiento¹⁴. Además de las alteraciones genéticas y cromosómicas, se han identificado diversos factores epigenéticos como: la metilación del ADN, modificaciones de las histonas, alteración en MicroARNs y la remodelación de la cromatina que pueden contribuir al desarrollo del SMD de alto riesgo. Estos cambios epigenéticos silencian la expresión de genes supresores de tumores o activan oncogenes, lo que contribuye al desarrollo y progresión del SMD¹³.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Una gran cantidad de pacientes presentan síntomas relacionados con citopenias. Su principal característica clínica es la anemia sin respuesta al tratamiento, esta es más común que la neutropenia o la trombocitopenia. Los pacientes suelen necesitar de transfusiones múltiples al diagnóstico⁷. Con frecuencia, más del 98% de los pacientes presentan niveles de anemia por debajo de 10 gr/dl. Además, más de la mitad de estos pacientes requerirán una transfusión sanguínea. Posteriormente, en un rango de frecuencia del 40-65%, se observa la presencia de trombocitopenia, con recuento de plaquetas inferior a $100 \times 10^9/L$. Esta condición se asocia con un pronóstico desfavorable, ya que aproximadamente una cuarta parte de los pacientes fallecen debido a sangrado. Enfermedades como el hipotiroidismo, la artritis reumatoide, la anemia perniciosa, el lupus eritematoso sistémico y la enfermedad de Behcet tienen relación con retrasos en el diagnóstico y se relacionan con un IPSS mayor⁷.

EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO

La edad media de diagnóstico es 76 años. Es necesario que existan escalas en las que se puedan estratificar el riesgo de los pacientes para tomar mejores decisiones al momento de la elección de la terapia¹⁵. Hablamos del IPSS que es de mayor importancia, se evalúa el porcentaje de blastos, el número de citopenias y la citogenética, esta escala ha permitido una valoración del pronóstico por más de 2 décadas, es muy sencillo de usar, pero a lo largo del tiempo ha presentado errores tales como la poca importancia en relación con la citogenética. Razón por la que se decide mejorar la escala y pasa a ser IPSS-R en donde se incluye una nueva puntuación citogenética del SMD, se puede considerar al IPSS-R como la herramienta estándar para evaluar el riesgo en estos pacientes¹⁵.

Desde que se usa el IPSS-R el conocimiento de biología y genética en SMD ha mejorado, ya que permite la identificación de mutaciones genéticas a lo largo de la evolución de la enfermedad, mismas que prometen un futuro mejor para el tratamiento del SMD de alto riesgo¹⁶. Se habla de pacientes con SMD de alto riesgo cuando el IPSS-R tiene un puntaje >4.5-6. Las características que se evalúan son: la citogenética del paciente, mientras más mutaciones, el riesgo aumenta, el porcentaje de los blastos >10, hemoglobina <8 gr/dl, las plaquetas si se encuentran <50.000 y los neutrófilos <0.8¹⁷.

Los ensayos de secuenciación de última generación que analizan subconjuntos de mutaciones genéticas asociadas con SMD a nivel de ADN (ácido desoxirribonucleico) ahora están ampliamente disponibles en la práctica clínica y se emplean con frecuencia en la evaluación diagnóstica¹⁸.

La evolución a LMA es un proceso de selección clonal en el que las mutaciones impulsan

la transformación leucémica, mismas que pueden estar ya presentes al inicio de la enfermedad clínica pero se expanden más tarde, normalmente los casos de SMD con combinaciones de genes mutados como SRSF2, U2AF1, RUNX1, STAG2, o IDH2 se caracterizan típicamente por exceso de blastos al inicio de la enfermedad clínica y progresan gradualmente a LMA, con una clara continuidad entre las fases mielodisplásica y leucémica, que se distinguen únicamente del 20% de blastos¹³.

TRATAMIENTO DEL SINDROME MIELODISPLASICO DE ALTO RIESGO

El tratamiento específico para el SMD es el trasplante alogénico de médula ósea ¹⁹ se ve enfocado en lograr una mayor supervivencia, mejoría de los síntomas y evitar la progresión a LMA. El hecho de que los pacientes sean mayores cuando presentan la enfermedad, disminuye la probabilidad de que respondan a los fármacos y sean candidatos a un trasplante, ya que la gran mayoría tienen comorbilidades ²⁰. En pacientes que son candidatos a un trasplante es necesario comenzar con una terapia puente, en donde se utilizan los hipometilantes. Los hipometilantes al ser el único agente previo al trasplante, han demostrado una falta de respuesta con un gran riesgo de recaídas, lo que hace indispensable investigar más terapias²⁰.

El blanco terapéutico busca la independencia de los antecedentes genéticos, Chokr N y sus colaboradores mencionan que se debe tener en cuenta que apuntar a una mutación específica como monoterapia puede ser una solución a corto plazo, ya que las células pueden desarrollar nuevos mecanismos de escape y mutaciones novedosas que provocan la pérdida de respuesta a la terapia de mutaciones específicas²¹.

La monoterapia con hipometilantes como azacitidina y decitabina ha demostrado la

capacidad de disminuir el progreso hacia una leucemia mieloide aguda (LMA), de igual manera hay riesgo de que los pacientes se vuelvan resistentes o no tengan una correcta respuesta a los fármacos hipometilantes, lo que impide una mejoría hematológica y progresión hacia LMA de riesgo adverso². Estos fármacos son responsables de la desmetilación del ADN en las células, esta metilación alterada es la causa de la transformación maligna y el silenciamiento de los genes supresores de tumores. Por lo tanto, estos medicamentos se utilizan como terapia puente a un trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas². La mayoría de los pacientes que tienen una correcta respuesta a la monoterapia de hipometilantes lo harán durante los primeros 6 ciclos, por lo que no se puede declarar a un paciente antes de ese tiempo como refractario, el tratamiento debe ser continuo. Se ha demostrado que la enfermedad progresa de una mejor manera con un tratamiento continuo y que las interrupciones del tratamiento producen más recaídas, que con el tiempo pueden producir resistencia en los pacientes hacia los hipometilantes². Bazinet A y Bravo GM en su artículo recomiendan que estos pacientes sean parte de ensayos clínicos en los que se usen las nuevas terapias experimentales²². La tabla 1 describe los artículos revisados y sus resultados en el tratamiento del SMD de alto riesgo (ANEXO).

De igual manera existen las terapias combinadas, en las que se ha revisado a la azacitidina junto con pevonedistat, siendo este el primer inhibidor de la enzima activadora de NEDD8, la misma que previene la degradación de los sustratos que son parte integral del crecimiento de las células tumorales, lo que lleva a la apoptosis de las células cancerosas. Cassanello G, Pasquale R, Barcellini W y Fattizzo B realizaron un estudio de fase II, en donde pevonedistat + azacitidina tuvo una mayor supervivencia. No se presentó una mielosupresión adicional, como es en el caso de monoterapia con azacitidina, con una

supervivencia libre de enfermedad de 20,2 a 14,8 meses, remisiones completas de 51,7% a 26,7% y una duración mayor de la respuesta de lo que tuvo la azacitidina sola, es importantes que los pacientes reciban hasta 13 ciclos de terapia para tener una mejor supervivencia general²³.

Venetoclax es un mimético de BH3 y un inhibidor de molécula pequeña de la proteína antiapoptótica del linfoma de células B2 (BCL2) se ha demostrado que las células madre de leucemia mieloide aguda depende de la proteína BCL2 para sobrevivir, este fármaco al ser un inhibidor conduce más rápido la apoptosis de estas²⁴. Gemici A y colaboradores realizaron un estudio en Turquía, retrospectivo en el año 2021, con un total de 60 pacientes en los que solo 6 fueron diagnosticados con SMD de alto riesgo con un cariotipo complejo y el resto con LMA. El mejor resultado se observó en pacientes que habían recibido venetoclax con azacitidina/decitabina los mismos que eran de reciente diagnóstico. En pacientes que recibieron venetoclax como una opción de rescate junto con azacitidina la tasa de respuesta general fue de 35%. En la mayoría de los pacientes se presentó toxicidad hematológica de un grado 2, neumonía en el 26,7% de los pacientes con fatiga y diarrea²⁴.

Azizi A y sus colaboradores, realizaron un análisis retrospectivo en el año 2020 con una cohorte de 20 pacientes, los cuales recibieron venetoclax junto con hipometilantes. La combinación fue más efectiva que los fármacos separados, la tasa de respuesta general del estudio fue del 75% más alto que tasas de respuesta previas con monoterapia de hipometilantes. Esto es muy importante para pacientes de alto riesgo o que presentan la mutación del gen TP53, siendo la más prevalente en este grupo de pacientes y con una gran tendencia a desarrollar LMA. En pacientes que ya han utilizado hipometilantes anteriormente, no se ha demostrado la misma eficacia que en aquellos que los usan por

primera vez en combinación. Es importante realizar estudios prospectivos para comprender mejor cómo actúa el venetoclax en estos pacientes. La mielosupresión es la principal toxicidad y desventaja que muestra el uso de estos medicamentos al mismo tiempo²⁵.

En pacientes que tienen una mutación en el gen TP53 se han demostrado resultados no muy eficaces con relación a las terapias disponibles, por lo que se ha logrado obtener fármacos como Eprenetapopt (APR-246) que inducen de manera selectiva la apoptosis de las células cancerosas relacionadas con el gen TP53²⁶. Sallman DA y sus colaboradores demuestran que el uso de azacitidina y Eprenetapopt tiene mayor citotoxicidad sinérgica al combinarlos, en su estudio de fase II, realizado en el año 2021, con una cohorte de 40 pacientes con SMD, la tasa de respuesta general fue del 71%, una remisión completa del 44% y con una supervivencia general de 10,4 meses. Se presentaron eventos adversos con una frecuencia >20% como mareos, neuropatía sensorial periférica, ataxia y temblor, los más graves y comunes fueron neutropenia febril (25%), infección pulmonar (20%), insuficiencia respiratoria (7%) y sepsis (7%), en conclusión, la combinación de estos medicamentos demostró ser bien tolerado y con altas tasas de remisión en pacientes con el gen TP53 y SMD de alto riesgo²⁶.

Magrolimab es un punto de control inmunitario de primera clase, que, al ser un inhibidor dirigido a CD47, envía una señal encargada de dar paso a la evasión inmune de los macrófagos mediante diferentes tipos de células tumorales, demostrando así que la expresión de CD47 tiene un peor pronóstico en los pacientes. Mediante la fagocitosis, este inhibidor va a eliminar las células encargadas de producir el tumor²⁷.

N. G. Daver y sus colaboradores realizaron un estudio clínico de fase I de la tolerabilidad

y eficacia del anticuerpo anti-CD47 Magrolimab combinado con azacitidina, en donde identificó una buena tolerabilidad y eficacia de estos anticuerpos, la tasa de respuesta general de esta combinación fue de un 91%, el 42% con remisión completa, a los 6 meses el 56% de remisión completa (RC)²⁸. Se usaron en terapias con presencia de TP53 donde este disminuyó significativamente con el tratamiento, con una toxicidad aceptada, no hubo cambios clínicos de gran relevancia, o que se relacionarán con el sistema inmunitario. Después de la primera dosis se puede observar una ligera disminución de la hemoglobina, con excepción de esto, la mayoría de los pacientes disminuyeron su dependencia de transfusiones. Esta combinación tiene un prometedor futuro para el SMD²⁷.

Un incremento en los receptores de punto de control inmunitario en pacientes refractarios a los hipometilantes, ofrece una justificación científica para combinar el bloqueo de estos puntos de control con Hipometilantes. El anticuerpo anti-TM Sabatolimab y el anticuerpo anti-CD70 Cusatuzumab, han demostrado resultados alentadores en combinación con hipometilantes, en pacientes recién diagnosticados y sin un tratamiento previo, es importante realizar estudios adicionales debido a que en gran parte se excluyeron a pacientes con tratamiento previo de hipometilantes²⁹.

TRATAMIENTO EN PACIENTES CON SMD DE ALTO RIESGO REFRACTARIOS A HIPOMETILANTES

Rigosertib es un ras mimético que ejerce actividad antitumoral, al interferir con los dominios de unión a RAS de las RAF, inhibiendo de esta manera las vías RAS y P13K³⁰. Navada SC con sus colaboradores realizaron un estudio de fase II con 39 pacientes sin tratamiento previo y un SMD de alto riesgo en el que Rigosertib oral se combinó con

azacitidina, las tasas de remisión completa fueron del 90% y del 34% en pacientes que tuvieron un fallo con el uso de hipometilantes, el efecto adverso más relevante fue la hematuria, la misma que se pudo manejar en la gran mayoría de pacientes³¹.

Lee S junto a sus colaboradores, realizaron un estudio preclínico de fase II en donde se evaluó la actividad de Eltanexor oral como monoterapia³². Es un fármaco nuevo inhibidor selectivo de la exportación nuclear, que ha mostrado eficacia. La cohorte fue de 20 pacientes refractarios a agentes hipometilantes, se inició con dos dosis, la primera de 20 mg y la segunda de 10 mg, las dosis usadas en los días 1 a 5 semanas de un ciclo de 28 días³². De los 20 pacientes 15 fueron estudiados por su eficacia y 20 por su seguridad. Siete pacientes consiguieron una remisión completa de la médula ósea y adicional a esto uno de ellos demostró tener una mejoría hematológica, la tasa de supervivencia general fue del 53.3%. En cuanto a las dosis, los pacientes con dosis de 20 mg tuvieron un paciente más con remisión completa y mejoras hematológicas. La supervivencia general esperada en los pacientes que se evaluó la eficacia fue de 9,86 meses³². Los principales eventos adversos se relacionan con náuseas, diarrea, disminución de apetito, fatiga y neutropenia. Eltanexor como monoterapia oral demostró ser seguro y bien tolerado por pacientes refractarias a hipometilantes con SMD de alto riesgo³².

En un estudio prospectivo de fase II realizado por Pierre P y sus colaboradores, se ha demostrado que el uso de la terapia intensificadora con CPX-351, una formulación liposomal de citarabina y daunorrubicina, supera a la quimioterapia tradicional en pacientes sin un tratamiento previo, con una tasa de remisión completa del 23%³³. Esta terapia es poco probable que sea tolerada una administración prolongada e intensiva por lo que normalmente es utilizada como un puente hacia el trasplante allogenico de medula

ósea²². Montalban-Bravo G y sus colaboradores en un estudio preclínico en fase I, evalúan el uso de este fármaco después de una falla de agentes hipometilantes, se incluyeron a 17 pacientes que mostró una tasa de supervivencia general del 71% y una mediana supervivencia general de 12,6 meses, 4 pacientes lograron tener un trasplante³⁴. La quimioterapia intensiva tradicional no es considerada una opción viable cuando se trata a pacientes mayores con comorbilidades importantes, disfunción orgánica o un estado funcional deficiente, estos pacientes presentan con mayor frecuencia los efectos adversos de la quimioterapia²⁴.

PRONÓSTICO

El síndrome mielodisplásico ha demostrado una variable puntuación pronóstica relacionada con un progreso a leucemia mieloide aguda y su supervivencia global, debido a la gran diversidad de su sintomatología y presentación clínica es necesario utilizar IPSS-R para un adecuado abordaje terapéutico a cada paciente³⁵. El pronóstico va a depender de cada subtipo, es más común que el mismo sea pobre con una supervivencia menor al 35% en 5 años⁷. Para identificar el pronóstico es importante usar el IPSS-R, este cuenta con cinco diferentes grupos de riesgo (muy bajo, bajo, intermedio, alto y muy alto) en donde se valoran parámetros como: grupo de riesgo citogenético, porcentaje de los blastos en la médula ósea, severidad de la citopenia (número de plaquetas, concentración de hemoglobina y conteo absoluto de los neutrófilos)⁷.

Un gran porcentaje de pacientes tiene complicaciones asociadas a la enfermedad tales como: leucemia mieloide aguda (47%), infección (27%), sangrado (10%) y un elevado nivel de hierro (3%)³⁴.

Tabla 2. Factores pronostico no relacionados con las escalas

PRONÓSTICO	
EDAD	<50 años, anemia no tan grave, mejoría en su funcionalidad y función renal e infiltrados de médula ósea disminuidos
GÉNERO	Los hombres presentan una sobrevida menor con relación a las mujeres (27.6% vs 33.6% en 5 años)
COMORBILIDADES	Al momento de realizar un trasplante de células madre hematopoyéticas, más del 90% de pacientes tienen uno o más riesgo de tener comorbilidades, las más frecuentes son las patologías cardíacas, diabetes y sus complicaciones.
MUTACIONES SOMÁTICAS	En relación con la respuesta a las diferentes terapias específicas, su pronóstico y con un mayor riesgo de que progrese a leucemia o haya una supervivencia menor

Un gran porcentaje de pacientes tiene complicaciones asociadas a la enfermedad tales como: leucemia mieloide aguda (47%), infección (27%), sangrado (10%) y un elevado nivel de hierro (3%)³⁶

CONCLUSIONES

En conclusión, esta revisión bibliográfica ha demostrado la importancia de explorar y describir nuevos abordajes terapéuticos. El tratamiento del SMD de alto riesgo se basa en el trasplante de médula ósea. Sin embargo, se ha evidenciado que existen nuevos enfoques en la terapia puente que pueden mejorar los resultados y la calidad de vida de los pacientes.

Uno de los hallazgos más relevantes es Magrolimab junto a azacitidina tiene resultados favorables con tasas de respuesta general de 91% y una remisión completa mayor al 50% en seis meses. Además, se ha destacado la importancia de los nuevos abordajes que buscan mecanismos de acción enfocados en citogenética del paciente, como es el caso del gen TP53 en donde se tiene un mal pronóstico para los pacientes. Venetoclax tiene una supervivencia general del 75% para pacientes con esta mutación, demostrando así una respuesta más alta que con una monoterapia de hipometilantes, su mayor desventaja es mielosupresión.

Se ha evidenciado que los diferentes blancos moleculares tienen un futuro prometedor, lamentablemente es necesario de más estudios clínicos por la falla a los Hipometilantes, o que estos sean usados en combinación con otros fármacos para mejorar el pronóstico en pacientes de alto riesgo. Es fundamental continuar con la investigación y desarrollo de estas terapias, con el fin de brindarles a los pacientes una atención médica cada vez más efectiva y personalizada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alfonso G, Arbelbide J, Basquiera AL, Belli C, Crisp R, De Dios Soler M, et al. Síndromes mielodisplásicos y síndromes de superposición mielodisplasia/neoplasia mieloproliferativa. Guías de Diagnóstico y Tratamiento. Sociedad Argentina de Hematología. 2017;667-96.
2. Bewersdorf JP, Carraway H, Prebet T. Emerging treatment options for patients with high-risk myelodysplastic syndrome. *Ther Adv Hematol*. 2020 Nov 11;11:2040620720955006.
3. Li AJ, Calvi LM. The microenvironment in myelodysplastic syndromes: Niche-mediated disease initiation and progression. *Exp Hematol*. 2017;55:3-18.
4. American Cancer Society. Estadísticas importantes sobre los síndromes mielodisplásicos. American Cancer Society. 2018. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/sindrome-mielodisplastico/acerca/estadisticas-clave.html>
5. Silverman LR. The myelodysplastic syndrome. *Holland-Frei Cancer Medicine*. 2017;122(7):465–9.
6. Feraud Pino AJ, Valverde Herrera MP. Prevalencia de síndrome mielodisplásico en pacientes del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo y Hospital SOLCA Matriz Guayaquil, desde enero del 2015 hasta enero 2020. UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL; 2021.
7. Cataño Pulgarín JC, Franco OA, Orduz YR. Síndrome mielodisplásico: aspectos básicos y abordaje diagnóstico. *Rev.Col.Hematol.Oncol*. 2021;8(1):90-106.
8. Arbelbide J. Tratamiento de síndromes mielodisplásicos de alto riesgo y

- leucemia mieloide aguda en mayores de 65 años. *RH*.2019;22(Extraordin):30-7.
9. Rahmé R, Adès L. An update on treatment of higher risk myelodysplastic syndromes. *Expert Rev Hematol*. 2019;12(1):61-70.
 10. Uy N, Singh A, Gore SD, Prebet T. Hypomethylating agents (HMA) treatment for myelodysplastic syndromes: alternatives in the frontline and relapse settings. *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18(12):1213-24.
 11. American Cancer Society. Tipos de síndromes mielodisplásicos. 2018. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/sindrome-mielodisplastico/acerca/tipos-de-sindromes-mielodisplasticos.htm>
 12. Chung SS, Park CY. Aging, hematopoiesis, and the myelodysplastic syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*;2017(1):73-8.
 13. Cazzola M. Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1358-74.
 14. Lavaut K, González S. Aspectos citogenéticos y moleculares en los síndromes mielodisplásicos. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2022;38(2): e1516.
 15. Montalban-Bravo G, Garcia-Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2018 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2018;93(1):129- 47.
 16. Nazha A, Narkhede M, Radivoyevitch T, Seastone DJ, Patel BJ, Gerds AT, et al. Incorporation of molecular data into the Revised International Prognostic Scoring System in treated patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 2016;30(11):2214-20.
 17. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012;120(12):2454-65.
 18. Steensma DP. How I use molecular genetic tests to evaluate patients who have or may

- have myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2018;132(16):1657-63.
19. Pan J, Altman D, Wilde L. Measurable Residual Disease-Guided Treatment to Prevent Relapse in Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome. *Front Oncol*. 2020;10:576924.
 20. Fernández DND. Síndromes mielodisplásicos: una mirada al último decenio. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* . 2016;32(4):423-37.
 21. Chokr N, Patel R, Wattamwar K, Chokr S. The Rising Era of Immune Checkpoint Inhibitors in Myelodysplastic Syndromes. *Adv Hematol*. 2018;2458679.
 22. Bazinet A, Bravo GM. New Approaches to Myelodysplastic Syndrome Treatment. *Curr Treat Options Oncol*. 2022;23(5):668-87.
 23. Cassanello G, Pasquale R, Barcellini W, Fattizzo B. Novel Therapies for Unmet Clinical Needs in Myelodysplastic Syndromes. *Cancers (Basel)*. 2022;14(19):4941.
 24. Gemici A, Ozkalemkas F, Dogu MH, Tekinalp A, Alacacioglu I, Guney T, et al. A Real-life Turkish Experience of Venetoclax Treatment in High-risk Myelodysplastic Syndrome and Acute Myeloid Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021;21(8):e686-e92.
 25. Azizi A, Ediriwickrema A, Dutta R, Patel SA, Shomali W, Medeiros B, et al. Venetoclax and hypomethylating agent therapy in high risk myelodysplastic syndromes: a retrospective evaluation of a real-world experience. *Leuk Lymphoma*. 2020;61(11):2700-7.
 26. Sallman DA, DeZern AE, Garcia-Manero G, Steensma DP, Roboz GJ, Sekeres MA, et al. Eprenetapopt (APR-246) and Azacitidine in TP53-Mutant Myelodysplastic Syndromes. *J Clin Oncol*. 2021;39(14):1584-94.
 27. Palacios-Berraquero ML, Alfonso-Piérola A. Current Therapy of the Patients with MDS: Walking towards Personalized Therapy. *J Clin Med*. 2021;10(10):2107.

28. Daver NG, Vyas P, Kambhampati S, Al Malki MM, Larson R, Asch A, et al. S132: TOLERABILITY AND EFFICACY OF THE FIRST-IN-CLASS ANTI-CD47 ANTIBODY MAGROLIMAB COMBINED WITH AZACITIDINE IN FRONTLINE PATIENTS WITH TP53-MUTATED ACUTE MYELOID LEUKEMIA: PHASE 1B RESULTS. *Hemasphere*. 2022 Jun 23;6(Suppl):33-4.
29. Bewersdorf JP, Zeidan AM. Management of patients with higher-risk myelodysplastic syndromes after failure of hypomethylating agents: What is on the horizon? *Best Pract Res Clin Haematol*. 2021;34(1):101245.
30. Chandhok NS, Lewis R, Prebet T. Hypomethylating agent based combinations in higher risk myelodysplastic syndrome. *Leuk Lymphoma*. 2020;61(5):1012-27.
31. Navada SC, Garcia-Manero G, Atallah EL, Rajeh MN, Shammo JM, Griffiths EA, et al; Phase II Study of Oral Rigosertib Combined with Azacitidine (AZA) As First Line Therapy in Patients (Pts) with Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes (HR- MDS). *Blood*. 2019; 134 (Supplement_1): 566.
32. Lee S, Mohan S, Knupp J, Chamoun K, de Jonge A, Yang F, et al. Oral eltanexor treatment of patients with higher-risk myelodysplastic syndrome refractory to hypomethylating agents. *J Hematol Oncol*. 2022;15(1):103.
33. Pierre P, Pascal T, Patrice C, Gourin M-P, Dumas P-Y, Thepot S, et al; CPX 351 As First Line Treatment in Higher Risk MDS. a Phase II Trial By the GFM. *Blood*. 2021; 138 (Supplement 1): 243.
34. Montalban-Bravo G, Jabbour EJ, Estrov ZE, Kadia TM, Ravandi F, Chien KS, et al; Updated Results of a Phase 1/2 Study of Lower Dose CPX-351 for Patients with Int-2 or High Risk IPSS Myelodysplastic Syndromes and Chronic Myelomonocytic Leukemia after Failure to Hypomethylating Agents. *Blood*. 2021; 138 (Supplement 1): 3674.

35. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*. 2011;117(19):5019-32.
36. Zeidan AM, Shallis RM, Wang R, Davidoff A, Ma X. Epidemiology of myelodysplastic syndromes: Why characterizing the beast is a prerequisite to taming it. *Blood Rev*. 2019;34:1-15.

GLOSARIO

- SMD: Síndrome mielodisplásico
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- IPSS-R: Revised International Prognostic Scoring System
- IPSS: Sistema Internacional de Puntuación Pronóstica
- LMA: Leucemia Mieloide Aguda
- CHIP: hematopoyesis clonal de potencial indeterminado
- ADN: ácido desoxirribonucleico
- BCL2: inhibidor de molécula pequeña de la proteína antiapoptótica del linfomade células B2

ANEXOS

Tabla 1. Tabla de contingencia de los principales resultados de los estudios

AUTORES	AÑO	TIPO DE ESTUDIO	TRATAMIENTO	N	RESULTADOS
<i>Cassanello G, Pasquale R, Barcellini W, Fattizzo B²³.</i>	2022	Estudio clínico de fase II	Pevonedistat + azacitidina	120	Supervivencia libre de enfermedad de 20,2 a 14, 8 meses, remisiones completas de 51,7% a 26,7% y una duración mayor de la respuesta de lo que tuvo la azacitidina sola. Hasta 13 ciclos de terapia para tener una mejor supervivencia general. No hay mielosupresión
<i>Gemici A, et al²⁴.</i>	2021	Estudio Retrospectivo	Venetoclax + azacitidina/decitabina	60	Mejor resultado en pacientes de reciente diagnóstico, como opción de rescate la tasa de respuesta general fue de 35%. Toxicidad hematológica de un grado 2 en la mayoría de los pacientes, neumonía en el 26,7% de los pacientes con fatiga y diarrea.
<i>Azizi A, et al²⁵.</i>	2020	Estudio Retrospectivo	Venetoclax + hipometilantes	20	La combinación fue más efectiva que los fármacos separados, la tasa de respuesta general fue del 75%, La mielosupresión es la principal toxicidad y desventaja.
<i>Sallman DA, et al²⁶.</i>	2021	Estudio clínico de fase II	Eprenetapopt + azacitidina	40	Tasa de respuesta general fue 71%, remisión completa del 44% y con una sobrevida general de 10,4 meses. Los eventos adversos más graves y comunes fueron neutropenia febril, infección pulmonar, insuficiencia respiratoria y sepsis.
<i>N. G. Daver, et al²⁸.</i>	2020	Estudio clínico de fase I	Magrolimab + azacitidina	33	La tasa de respuesta general fue de un 91%, el 42% con remisión completa, a los 6 meses el 56% de remisión completa, los pacientes disminuyeron su dependencia de transfusiones

TRATAMIENTO EN PACIENTES CON SMD DE ALTO RIESGO REFRACTARIOS A HIPOMETILANTES					
<i>Navada SC, et al³¹.</i>	2019	Estudio clinico de fase II	Rigosertib oral + azacitidina	39	Tasas de remisión completa del 90% y del 34% en pacientes con falla con el uso de hipometilantes, Efecto adverso más relevante: hematuria
<i>Lee S, et al³².</i>	2022	Estudio preclínico de fase II	Eltanexor oral	20	Siete pacientes consiguieron una remisión completa de la médula ósea, la tasa de supervivencia general fue del 53.3% La supervivencia general esperada en los pacientes que se evaluó la eficacia fue de 9,86 meses.
<i>Pierre P, et al³³.</i>	2021	Estudio prospectivo de fase II	Citarabina + daunorrubicina	30	Supera a la quimioterapia tradicional en pacientes sin un tratamiento previo, con una tasa de remisión completa del 23%, es poco probable que sea tolerada una administración prolongada e intensiva
<i>Montalban-Bravo G, et al³⁴.</i>	2021	Estudio preclínico en fase I	Citarabina y daunorrubicina	17	Tasa de supervivencia general del 71% y una mediana supervivencia general de 12,6 meses. 4 pacientes lograron tener un trasplante

**AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL
REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

María Daniela Albán Zamora portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0106071665**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del Proyecto de Titulación **“Nuevo abordaje terapéutico en el síndrome mielodisplásico de alto riesgo”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, **5 de Septiembre de 2024**

F: Daniela Albán.....

MARÍA DANIELA ALBÁN ZAMORA

C.I. 0106071665