



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**COMPARACIÓN DE LUSPATERCEPT Y
ERITROPOYETINA EN EL TRATAMIENTO DE
PACIENTES CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO DE
BAJO RIESGO: REVISIÓN SISTEMÁTICA**

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

AUTORES: KEVIN EDUARDO BETANCOURTH SANMARTÍN

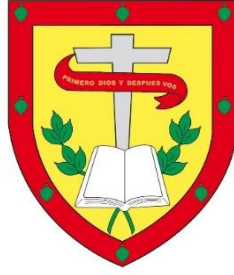
KARLA NICOLE MÉNDEZ MENDOZA

DIRECTOR: DRA. KAROLA ADRIANA PUENTE MOSQUERA

CUENCA - ECUADOR

2026

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**COMPARACIÓN DE LUSPATERCEPT Y
ERITROPOYETINA EN EL TRATAMIENTO DE
PACIENTES CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO DE
BAJO RIESGO: REVISIÓN SISTEMÁTICA**

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

AUTORES: KEVIN EDUARDO BETANCOURTH SANMARTÍN

KARLA NICOLE MÉNDEZ MENDOZA

DIRECTOR: DRA. KAROLA ADRIANA PUENTE MOSQUERA

CUENCA – ECUADOR

2026

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Kevin Eduardo Betancourth Sanmartín portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **1104890395** y **Karla Nicole Méndez Mendoza** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0106480502**. Declaramos ser los autores de la obra: “**Comparación de Luspatercept y eritropoyetina en el tratamiento de pacientes con síndrome mielodisplásico de bajo riesgo: revisión sistemática**”, sobre la cual nos hacemos responsables sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaramos que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximimos a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaramos finalmente que nuestra 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 nos responsabilizamos y eximimos a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 07 de agosto del 2026



F:

Kevin Eduardo Betancourth Sanmartín

C.I. 1104890395



F:

Karla Nicole Méndez Mendoza

C.I. 0106480502

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "**Comparación de Luspatercept y eritropoyetina en el tratamiento de pacientes con síndrome mielodisplásico de bajo riesgo: revisión sistemática**" realizado por **Kevin Eduardo Betancourth Sanmartín** con documento de identidad **No. 1104890395**, y por **Karla Nicole Méndez Mendoza** con documento de identidad **No. 0106480502** 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, 07 de agosto del 2026



F:

Dra. Karla Adriana Puente Mosquera

DIRECTOR / TUTOR

DEDICATORIA

A Dios, fuente inagotable de vida, sabiduría y fuerza. A él, que ha iluminado cada paso, incluso en los momentos más difíciles, guiándome con su amor y dándome el coraje para soñar y persistir.

A mi madre Vichita, quien, con amor incondicional, su entrega absoluta y su sacrificio silencioso sacrificio, me acogió desde mis primeros pasos como a un hijo. Me enseñó que el verdadero amor no necesita títulos, y que la fe, la perseverancia y la dignidad son los pilares de una vida con propósito. Su fortaleza incansable y su inmenso corazón han sido faro y sostén en mi camino. Gracias, mamá, por ser el alma que me inspira y el refugio que me impulsa a seguir.

A mi madre Paulina, por su amor presente y constante, por sus palabras de aliento, sus gestos de cuidado y su fe inquebrantable en mí. Su presencia ha sido un pilar fundamental y cálido a lo largo de este recorrido. Y a mi querida tía Mari, por su compañía serena y su respaldo incondicional, siempre presente con amor y sencillez.

A mis amigos, hermanos del alma. A Diego, y de forma muy especial a Roxana, por acompañarme en la enfermedad, la tristeza y la debilidad. Su amor y apoyo incondicional me sostuvieron cuando más vulnerable me sentí. Gracias por recordarme que la familia también se elige. Los quiero con todo mi corazón.

A mi compañera de tesis Karla, por su apoyo generoso, su inteligencia compartida y su amistad sincera. Gracias por caminar conmigo este trayecto.

A mis compañeros fieles, mis mascotas Spirit y Frida, aunque ya no estén físicamente a mi lado, viven eternamente en mi memoria. Su amor puro, su compañía silenciosa y su lealtad incondicional fueron para mí un refugio de paz y consuelo en días de soledad.

A quienes despertaron en mí el amor por la medicina –a los docentes y médicos que me mostraron que sanar es un acto de compasión–, gracias de corazón. Y a cada persona que dejó una huella en este camino, les dedico este logro como testimonio de fe, esperanza y del poder de quienes creen en nosotros, incluso cuando dudamos de nosotros mismos.

Atentamente,

Kevin Eduardo Betancourth Sanmartín.

DEDICATORIA

En primer lugar, quiero agradecer a Dios por darme la vida, la salud y por permitirme culminar este gran sueño de convertirme en profesional de la salud. Él ha sido el fundamento de mi existencia, mi guía en momentos de incertidumbre y mi fuerza en las adversidades, su amor infinito me ha sostenido día a día, iluminando mi camino.

A mis padres, Carlos y Yolanda, mi agradecimiento eterno por su confianza, amor y apoyo incondicional. A mi padre, por enseñarme con su ejemplo, la importancia de trabajar duro para cumplir mis metas, por sus bromas que me hicieron muy feliz. A mi madre, gracias por formarme con amor y carácter fuerte, por inculcarme la responsabilidad y el compromiso.

A mis hermanos, pilares esenciales en mi vida, gracias por acompañarme en cada etapa de este camino. A mi hermana María José, mi compañera de vida, por enseñarme a disfrutar de los pequeños momentos y a ver la vida con alegría. A mis hermanos Mauricio y Carlos, por inspirarme a ser mejor persona, por su cariño sincero, y por llenar mi vida de alegría con sus ocurrencias y anécdotas inolvidables. También a mi abuelita Panchita, por siempre alegrar mis días, a mi tía Evita y a mi primo Glubis, gracias por su preocupación constante, su cariño genuino y su apoyo.

A mis padrinos de fe, Luz Calle y Padre Santiago Cabrera, quienes desde el cielo me cuidan e interceden por mí. A mi tía Gladys, quien fue como una abuelita para mí, gracias por su inmenso cariño, por abrirme las puertas de su hogar con amor y alegría, y quien ahora, convertida en una estrella, me sigue acompañando desde el cielo.

A mi fiel compañero Groot, quien, con sus abrazos sinceros, su lealtad incondicional y su alegría desbordante, fue mi consuelo en noches de desvelo y mi compañía en los momentos de soledad.

A mi compañero de tesis, Kevin, gracias por tu dedicación, esfuerzo y compromiso en este proyecto tan importante. Agradezco también tu amistad, tu paciencia en los momentos de cansancio y tu creatividad para encontrar soluciones.

Atentamente,

Karla Nicole Méndez Mendoza.

AGRADECIMIENTO

A la Universidad Católica de Cuenca, por abrirme las puertas y brindarme la oportunidad de formarme como profesional, inculcándome los valores y conocimientos que hoy cimientan mi vocación.

A la Dra. Adriana Puente, mi tutora, por su invaluable guía, dedicación y apoyo constante a lo largo de la realización de este trabajo. Su paciencia, compromiso y vasto conocimiento han sido pilares esenciales en mi crecimiento académico y personal.

Al Dr. Juan Fernando Coronel, por su infinita paciencia y por cada consejo preciso y oportuno que me ha ofrecido en cada etapa de esta investigación, guiándome con generosidad y sabiduría en este importante trayecto de mi formación.

Atentamente,

Kevin Eduardo Betancourth Sanmartín.

AGRADECIMIENTO

Expreso mi más sincero agradecimiento a la Universidad Católica de Cuenca por abrirme las puertas y brindarme el espacio académico necesario para formarme como profesional de la salud. Agradezco profundamente a sus docentes, profesionales altamente capacitados y comprometidos, quienes impartieron cátedras de gran calidad, compartiendo su conocimiento, experiencia y vocación de servicio.

A la doctora Adriana Puente, mi tutora de tesis, le extiendo un especial reconocimiento y gratitud por su valioso acompañamiento durante todo este proceso. Su orientación experta y su disposición para apoyarnos en cada etapa de la investigación fueron claves para la elección del tema, el enfoque de nuestro trabajo y el desarrollo de nuestras habilidades investigativas. Su paciencia, compromiso y pasión por la enseñanza no solo enriquecieron nuestro proyecto, sino que también nos dejaron enseñanzas que llevaremos para toda la vida.

Al doctor Juan Fernando Coronel, mi más profundo agradecimiento por su infinita paciencia, por su acompañamiento cercano en la elaboración de la metodología y en cada apartado de la investigación. Gracias por brindarnos siempre su tiempo, su asesoría detallada, su comprensión ante nuestras dudas y su constante estímulo para alcanzar un trabajo riguroso y de calidad. Su apoyo desinteresado y su entrega al proceso formativo marcaron una diferencia importante en la culminación de esta tesis.

Atentamente,

Karla Nicole Méndez Mendoza.

RESUMEN

Título: Comparación de Luspatercept y eritropoyetina en el tratamiento de pacientes con síndrome mielodisplásico de bajo riesgo: revisión sistemática.

Objetivo: sintetizar la evidencia científica disponible sobre la eficacia de luspatercept frente a eritropoyetina en el tratamiento del SMD de bajo riesgo.

Metodología: se realizó una revisión sistemática conforme a los lineamientos PRISMA 2020. Se accedió a las bases de datos PubMed, Taylor & Francis y Scopus, seleccionando investigaciones publicadas entre 2020-2025. Se incluyó ensayos clínicos aleatorizados y estudios observacionales que evaluaron la respuesta eritroide, independencia transfusional y efectos adversos. El riesgo de sesgo se valoró mediante las RoB 2 y JBI.

Resultados: se incluyeron 16 estudios. Luspatercept mostró mayor eficacia que eritropoyetina, con tasas de respuesta eritroide de hasta 74,5% e independencia transfusional en pacientes refractarios a AEE. Los efectos adversos fueron leves o moderados, sin mayor incidencia de progresión a leucemia mieloide aguda.

Discusión: pese a la variabilidad en la metodología y riesgo de sesgo moderado, los resultados fueron consistentes. Luspatercept demostró superioridad clínica frente a eritropoyetina en escenarios refractarios.

Conclusión: luspatercept representa una alternativa eficaz frente a eritropoyetina en SMD de bajo riesgo, con perfil de seguridad aceptable, beneficiando particularmente a pacientes refractarios o con mutaciones como SF3B1.

Palabras clave: Síndromes Mielodisplásicos, Eritropoyetina, Luspatercept.

ABSTRACT

Title: Comparison of Luspatercept and Erythropoietin in the Treatment of Patients with Low-Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS): A Systematic Review.

Objective: To synthesize the available scientific evidence on the efficacy of luspatercept versus erythropoietin in the treatment of low-risk MDS.

Methodology: A systematic review was conducted following the PRISMA 2020 guidelines. The databases PubMed, Taylor & Francis, and Scopus were searched for studies published between 2020 and 2025. Randomized clinical trials and observational studies evaluating erythroid response, transfusion independence, and adverse effects were included. The risk of bias was assessed using the RoB 2 and JBI tools.

Results: Sixteen studies were included. Luspatercept showed greater efficacy than erythropoietin, with erythroid response rates of up to 74.5% and transfusion independence in patients refractory to ESAs. Adverse events were mild to moderate, with no significant increase in progression to acute myeloid leukemia.

Discussion: Despite methodological variability and a moderate risk of bias, results were consistent. Luspatercept demonstrated clinical superiority over erythropoietin in refractory settings.

Conclusion: Luspatercept represents an effective alternative to erythropoietin in the treatment of low-risk MDS, with an acceptable safety profile, particularly benefiting patients who are refractory or carry mutations such as SF3B1.

Keywords: Myelodysplastic Syndromes, Erythropoietin, Luspatercept.

ÍNDICE

RESUMEN	9
ABSTRACT	10
INTRODUCCIÓN	14
Objetivos.....	16
Objetivo General	16
Objetivos Específicos	16
MeTODOLOGÍA	17
RESULTADOS	21
DISCUSIÓN.....	38
CONCLUSIONES	41
CONFLICTO DE INTERESES.....	42
BIBLIOGRAFÍA.....	43
ANEXOS	48

INTRODUCCIÓN

El síndrome mielodisplásico (SMD) constituye un conjunto de trastornos hematopoyéticos clonales adquiridos que afectan a las células madre de la médula ósea, generando una hematopoyesis ineficaz caracterizada por citopenias periféricas y un riesgo variable de progresión a leucemia mieloide aguda (LMA) (1). Se presentan principalmente en adultos mayores, con una incidencia que aumenta significativamente después de los 65 años (2). A nivel mundial, la prevalencia se estima en aproximadamente 20 casos por cada 100,000 habitantes, con una mayor frecuencia en hombres en edades avanzadas (3).

Desde el punto de vista fisiopatológico, el SMD se origina por la proliferación anormal de un clon patogénico de células madre hematopoyéticas, el cual acumula mutaciones genéticas y epigenéticas que conducen a una alteración en la diferenciación y maduración celular. En las etapas iniciales, predomina un fenómeno de apoptosis excesiva, lo que conlleva a una médula ósea hipercelular con citopenias progresivas en sangre periférica. Mutaciones en genes como RAS, TP53 y TET2 incrementan la inestabilidad genética y pueden favorecer la transformación leucémica. Además, el desbalance en la metilación del ADN y otros mecanismos epigenéticos desempeña una función crucial en la progresión de la enfermedad (4–6).

Clínicamente, se clasifica según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en subtipos basados en la morfología celular, las alteraciones citogenéticas y el porcentaje de blastos en la médula ósea (7). Para su evaluación pronóstica se emplea el International Prognostic Scoring System (IPSS) desarrollada en 1997 misma que ha sido modificada en 2012 desarrollando el IPSS-R (Revisado), que estadifica a los pacientes en bajo, intermedio o alto riesgo de evolucionar a LMA (8). Los pacientes con SMD de bajo riesgo suelen presentar anemia como manifestación predominante, lo que repercute significativamente en su calidad de vida y puede aumentar la necesidad de transfusiones (9).

En cuanto al manejo de la anemia en el SMD de bajo riesgo ha dependido históricamente de la administración de agentes estimulantes de eritropoyesis (AEE), como la eritropoyetina, que tiene la finalidad de disminuir la dependencia de transfusiones y mejorar los síntomas asociados a la anemia (10,11). Este tratamiento se recomienda principalmente en pacientes con niveles séricos de eritropoyetina menores a 500 mU/mL, dado que este valor se asocia con una mayor probabilidad de respuesta terapéutica (12). La eritropoyetina (EPO) es el tratamiento de primera línea y se administra en dosis

iniciales de 30,000 a 40,000 UI semanales, con la posibilidad de aumentar hasta 60,000 UI si no hay respuesta (13,14). Sin embargo, no todos los pacientes responden adecuadamente a este tratamiento, lo que ha impulsado la búsqueda de alternativas terapéuticas.

En ese sentido, luspatercept ha surgido como una opción innovadora, siendo una proteína de fusión recombinante que regula la señalización de TGF- β y la vía de la activina, promoviendo la maduración de los eritroblastos y reduciendo la sobreexpresión de factores inhibidores de la eritropoyesis, lo que mejora la producción de glóbulos rojos funcionales (15–17). Su eficacia ha sido demostrada particularmente en pacientes que no responden adecuadamente a los AEE, ayudando a mejorar la eritropoyesis ineficaz y disminuyendo la necesidad de transfusiones. Ambos tratamientos mejoran la hemoglobina y reducen la necesidad de transfusiones sin afectar la progresión a LMA (18).

Dado que el SMD afecta principalmente al linaje eritroide, resulta crucial optimizar el aumento en la producción de eritrocitos para mejorar la anemia y reducir la necesidad de transfusiones. Tanto la EPO como el luspatercept representan estrategias terapéuticas complementarias para abordar esta patología. Por ello, nos surge la siguiente pregunta de investigación: ¿Es el luspatercept más eficaz y seguro en comparación con la eritropoyetina en el tratamiento del síndrome mielodisplásico de bajo riesgo?

OBJETIVOS

Objetivo General

Sintetizar la evidencia científica sobre la eficacia de luspatercept frente a eritropoyetina en el tratamiento del síndrome mielodisplásico de bajo riesgo.

Objetivos Específicos

- Analizar el impacto de luspatercept y eritropoyetina en la respuesta hematológica y la reducción de la necesidad de transfusiones en pacientes con síndrome mielodisplásico de bajo riesgo.
- Identificar los efectos adversos asociados al tratamiento con luspatercept y eritropoyetina en pacientes con SMD de bajo riesgo.

METODOLOGÍA

Esta revisión sistemática se desarrolló conforme a los lineamientos determinados en la declaración PRISMA 2020 “Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses” del año 2020 (19). Asimismo, se verificó que el tema no estuviera registrado previamente en PROSPERO “International prospective register of systematic reviews”. La elaboración de la pregunta de investigación se estructuró empleando la estrategia PICO, cuyo desglose se registra en la tabla 1.

Tabla 1. Pregunta PICO.

COMPONENTES		DESCRIPCIÓN
P	Pacientes o población	Pacientes con síndrome mielodisplásico de bajo riesgo
I	Intervención	Tratamiento con luspatercept
C	Comparación	Tratamiento con eritropoyetina
O	Resultados	Eficacia

Por lo que se realizó la siguiente pregunta de investigación: ¿Es el luspatercept más eficaz y seguro en comparación con la eritropoyetina en el tratamiento del síndrome mielodisplásico de bajo riesgo?

Criterios de elegibilidad

Se establecieron los siguientes criterios de elegibilidad:

Criterios de inclusión:

- Artículos científicos publicados entre los años 2020 hasta el 2025.
- Estudios redactados en idioma inglés o español, efectuados en humanos.
- Diseños metodológicos correspondientes a ensayos clínicos aleatorizados o estudios observacionales.
- Publicaciones de acceso libre y con disponibilidad del texto completo.

Criterios de exclusión:

- Literatura que carece de fundamento científico.
- Estudios que incluyan pacientes con síndrome mielodisplásico de riesgo intermedio o alto.

- Población pediátrica.
- Artículos de información incompleta o sin acceso total al contenido.

Fuentes de información

La búsqueda de artículos se empleó entre el 20 de marzo de 2025 hasta el 26 de marzo de 2025, en las siguientes bases de datos PubMed, Taylor & Francis y Scopus.

Estrategias de búsqueda

Las palabras clave fueron seleccionadas a partir del tesauro “Descriptores en Ciencias de la Salud DeCS/MeSH”, descritas en la tabla 2.

Tabla 2. Términos DeCS/MeSH

FUENTE	PALABRA CLAVE	TÉRMINOS ALTERNATIVOS
MeSH	Myelodysplastic Syndromes	-
MeSH	Erythropoietin	-
MeSH	Luspatercept	RAP-536; ACE-536; Reblozyl; Luspatercept-aamt

Los términos de búsqueda fueron combinados utilizados los operadores booleanos “AND y OR”, lo que permitió elaborar los algoritmos específicos empleados en cada base de datos consultada. Estos algoritmos se encuentran descritos en la tabla 3.

Tabla 3. Ecuaciones de búsqueda.

BASE DE DATOS	ALGORITMO DE BÚSQUEDA
PubMed, Taylor & Francis y Scopus	(Myelodysplastic Syndromes) AND (Erythropoietin)
	(Myelodysplastic Syndromes) AND (Luspatercept)
	(Myelodysplastic Syndromes) AND ((Erythropoietin) OR (Luspatercept))

Proceso de selección de estudios

Los estudios fueron seleccionados por ambos autores en dos etapas. En la primera, se examinó el título y el resumen de cada artículo con el fin de excluir los que no estaban vinculados con el tema o que correspondían a duplicados. En la segunda etapa, se

evaluaron los textos completos de los estudios restantes para determinar su adecuación a los criterios de elegibilidad previamente establecidos.

Proceso de extracción de los datos

Los datos fueron extraídos de manera independiente por ambos autores, registrándose la información en una base estructurada previamente mediante el programa Microsoft Excel. En los casos que presentaron discrepancias durante la selección o extracción de los datos, estas fueron resueltas mediante la intervención del asesor principal.

Lista de datos

- Desenlaces: eficacia, efectos adversos, tolerancia, adherencia, transfusiones sanguíneas.
- Otras variables: base de datos, título del artículo, autor del estudio, año, país y URL o DOI.

Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales

Para el análisis del riesgo de sesgo se empleó Risk of Bias Tool, es una herramienta creada por Cochrane con el propósito de evaluar el sesgo en ensayos clínicos aleatorizados, considerando factores como la aleatorización, el ocultamiento de la asignación, el cegamiento, la gestión de datos incompletos y la presentación selectiva de resultados. En 2019, se actualizó la versión RoB 2, que incorpora dominios específicos y preguntas orientadas para mejorar su aplicación. Asimismo, para estudios no aleatorizados se ha desarrollado la herramienta RoB 2, la cual ha demostrado un nivel moderado de fiabilidad y validez en su uso. Estas herramientas evalúan la calidad metodológica en revisiones sistemáticas y metaanálisis (20).

Cada dominio se evalúa mediante una serie de preguntas orientadas que llevan a una puntuación de riesgo de sesgo bajo, con algunas preocupaciones o alto. Estas categorías significan respectivamente: riesgo bajo, cuando no hay preocupaciones importantes sobre sesgo, con algunas preocupaciones, cuando hay elementos que generan incertidumbres y finalmente riesgo alto cuando existen problemas metodológicos importantes que probablemente comprometen la validez de los resultados (21,22).

La herramienta de evaluación crítica desarrollada por el Instituto Joanna Briggs (JBI) (23), constituye un instrumento metodológico fundamental para apreciar la validez y constancia de los estudios primarios incluidos en revisiones sistemáticas. Su finalidad es

detectar sesgos metodológicos y garantizar la solidez de la evidencia utilizada en la toma de decisiones clínicas y científicas. Esta herramienta dispone de lista de verificación específica para distintos tipos de diseño de estudio, entre ellos ensayos controlados aleatorizados, estudios de cohorte, estudios de casos y controles, investigaciones cualitativas y revisiones sistemáticas, lo que permite una evaluación adaptada al enfoque metodológico de cada investigación (23).

En su más reciente actualización, este instrumento fue revisado con el propósito de optimizar su aplicabilidad, claridad y uniformidad entre los evaluadores. Las modificaciones incluyeron la armonización del lenguaje empleado, la incorporación de fundamentos metodológicos actualizados y la alineación con marcos contemporáneos de evaluación del riesgo de sesgo. Esta mejora fortalece su utilidad en procesos de síntesis de evidencia, permitiendo discriminar estudios de alta calidad metodológica y respaldar la formulación de políticas públicas en salud (24).

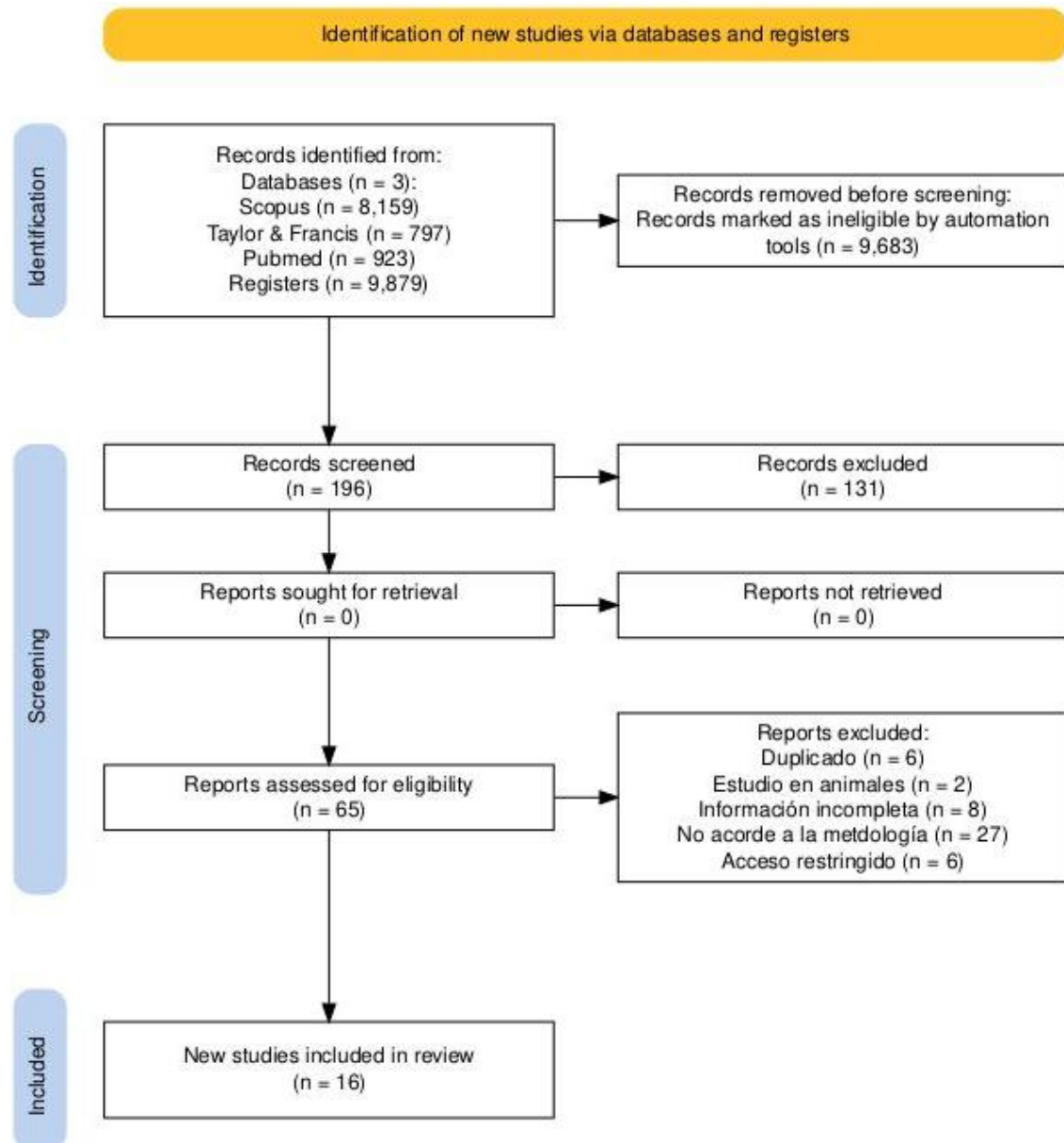
Los artículos incluidos son observacionales transversales, los cuales fueron analizados por la herramienta JBI que consta de 8 preguntas descritas en la siguiente tabla:

	Si	No	Poco claro	No aplicable
¿Se definieron claramente los criterios de inclusión en la muestra?				
¿Se describieron detalladamente los sujetos del estudio y el entorno?				
¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?				
¿Se utilizaron criterios objetivos y normalizados para medir la afección?				
¿Se identificaron las estrategias para abordar los factores de confusión?				
¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?				
¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?				

RESULTADOS

Selección de estudios

Figura 1. Proceso de selección de estudios.



Características de los estudios

Los estudios seleccionados para esta revisión sistemática se desglosan en la tabla 4.

Tabla 4. Artículos incluidos en la revisión sistemática.

N	BASE DE DATOS	TÍTULO	AUTOR	AÑO	PAIS	URL O DOI
1	PubMed	Long-Term Efficacy and Safety of Luspatercept for Anemia Treatment in Patients With Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes: The Phase II PACE-MDS Study (25).	Platzbecker et al.	2022	Alemania	10.1200/JCO.21.02476
2	PubMed	A phase 2 clinical trial of luspatercept in non-transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes (26).	Kosugi et al.	2024	Japón	10.1007/s12185-024-03872-3
3	PubMed	Improved benefit of continuing luspatercept therapy: sub-analysis of patients with lower-risk MDS in the MEDALIST study (27).	Germing et al.	2023	Alemania, Francia, Italia, Canadá, España y Estados Unidos	10.1007/s00277-022-05071-8

4	Scopus	Longer-term benefit of luspatercept in transfusion-dependent lower-risk myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts (28).	Zeidan et al.	2022	Alemania, Francia, Italia, Canadá, España, Estados Unidos, Bélgica, Países Bajos, Reino Unido, Australia, Japón	https://doi.org/10.1182/blood.2022016171
5	Scopus	Luspatercept for myelodysplastic syndromes/myeloproliferative neoplasm with ring sideroblasts and thrombocytosis (29).	Komrokji et al.	2022	América del Norte, Europa y Asia	https://doi.org/10.1038/s41375-022-01521-4
6	Scopus	Health-related quality of life outcomes in patients with myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts treated with luspatercept in the MEDALIST phase 3 trial (30).	Oliva et al.	2021	Alemania, Francia, Italia, Estados Unidos y Reino Unido	https://doi.org/10.3390/jcm11010027
7	Scopus	Luspatercept in patients with lower-risk Myelodysplastic Syndromes (31).	Fenaux et al.	2020	América del Norte, Europa y Asia	10.1056/NEJMoa1908892

8	Scopus	ASXL1 mutations with serum EPO levels predict poor response to darbepoetin alfa in lower-risk MDS: W-JHS MDS01 trial (32).	Morita et al.	2022	Japón	https://doi.org/10.1007/s12185-022-03414-9
9	Scopus	Response to luspatercept can be predicted and improves overall survival in the real-life treatment of LR-MDS (33).	Consagra et al.	2025	América del Norte, Europa y Asia	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/hem3.70086?getft_integrator=scopus&src=getftr&utm_source=scopus
10	Scopus	Real Word practices of luspatercept at an academic medical center (34).	Koons et al.	2023	Estados Unidos	https://journals.sagepub.com/doi/epdf/10.1177/10781552231203721?src=getftr&utm_source=scopus&getft_integrator=scopus
11	Scopus	Experience with luspatercept therapy in patients with transfusion-dependent low-risk myelodysplastic syndromes in real-world clinical practice: exploring the positive effect of combination with erythropoietin alfa (35).	Jonasova et al.	2024	República Checa	https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2024.1398331/full
12	Scopus	Treatment of Vietnamese patients diagnosed with myelodysplastic neoplasm: Practical experience in a developing country (36).	Nguyen et al.	2025	Vietnam	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213048924000803?pes=vor&utm_source=scopus&getft_integrator=scopus

13	Scopus	Clinical Outcomes and Healthcare Resource Utilization for Patients With Low-Risk Myelodysplastic Syndromes Treated With Erythropoiesis-Stimulating Agents (37).	Garcia-Manero et al.	2024	Estados Unidos	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2152265024001782?pes=vor&utm_source=scopus&getft_integrator=scopus
14	Scopus	Outcomes and effect of somatic mutations after erythropoiesis stimulating agents in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes (38).	Caballero et al.	2023	España	https://journals.sagepub.com/doi/epdf/10.1177/20406207231218157?src=getftr&utm_source=scopus&getft_integrator=scopus
15	Scopus	Long-Term Efficacy of Erythropoiesis-Stimulating Agents in Patients with Low-Risk or Intermediate-1-Risk Myelodysplastic Syndrome: Multicenter Real-Life Data (39).	Aslaner et al.	2023	Turquía	https://jag.journalagent.com/tjh/pdfs/TJH_40_2_92_100.pdf
16	Scopus	Prediction of Response to Erythropoiesis Stimulating Agents in Low-Risk Myelodysplastic Syndromes (40).	Hattakitpanitchakul et al.	2021	Tailandia	https://journal.waocp.org/article_89909.html

Riesgo de sesgo de los estudios individuales

Se examinó el riesgo de sesgo de cada uno de los estudios considerados en esta revisión sistemática. Se incluyeron 8 artículos en revisión. De los cuales 1 presentó riesgo moderado y 7 presentaron bajo riesgo, como se ilustra en la figura 2.

Figura 2. Riesgo de sesgo mediante la herramienta RoB 2.

	Risk of bias domains					
	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Platzbecker et al	-	+	+	+	+	-
Kosugi et al	+	+	+	+	+	+
Germinig et al	+	+	+	+	+	+
Zeidan et al	+	+	+	+	+	+
Morita et al	+	+	+	+	+	+
Komrokji et al	+	+	+	+	+	+
Oliva et al	+	+	+	+	+	+
Fenaux et al	+	+	+	+	+	+

Study

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
- Some concerns
+ Low

Se evaluó el riesgo de cada uno de los artículos incluidos en la revisión sistemática. Se incluyeron 8 estudios observacionales. De entre ellos 4 representaron moderado y 4 un riesgo bajo, se describe en la figura 3.

Figura 3. Riesgo de sesgo mediante la herramienta JBI.

Pregunta	Consagra et al	Hao et al	Koons et al	Garcia et al	Jonasova et al	Caballero et al	Stimule et al	Hattakitpanitchakul et al
1	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
2	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
3	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
4	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
5	Sí	No	No	No	No	Sí	Sí	Sí
6	Sí	No	No	No	No	Sí	Sí	Sí
7	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
8	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí

Resultados de los estudios individuales

Los resultados principales de cada uno de los estudios revisados se exponen en la tabla 5, 6, 7 y 8.

Tabla 5. Resultados de la eficacia de luspatercept.

ARTÍCULO	EFICACIA
Long-Term Efficacy and Safety of Luspatercept for Anemia Treatment in Patients With Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes: The Phase II PACE-MDS Study (25).	Mejoría hematológica eritroide en 53.7% de los pacientes (IC 95%: 43.8% - 63.3%). Independencia transfusional ≥ 8 semanas se alcanzó en el 43.8% (IC 95%: 32.2% - 56.0%) de los pacientes dependientes de transfusiones. Los pacientes con sideroblastos en anillo presentaron una mayor tasa de respuesta eritroide con el 67.7% (IC 95%: 54.7% a 79.1%) y dependencia transfusional 52.4% (IC 95%: 3.6% a 68.0%) en comparación con los sin sideroblastos en anillo con una respuesta eritroide de 36.4% (IC 95%: 22.4 a 52.2%) y dependencia transfusional ≥ 8 semanas: 34.5% (IC 95%: 17.9% a 54.3%).
A phase 2 clinical trial of luspatercept in non-transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes (26).	Pacientes no dependientes de transfusión: A las 24 semanas, el 47.6% de los pacientes alcanzó una mejoría hematológica eritroide (HI-E), definida como un aumento ≥ 1.5 g/dL en hemoglobina mantenido por al menos 8 semanas sin necesidad de transfusiones, con un intervalo de confianza del 95% de 25.7% a 70.2% ($p < 0.0001$). Esta tasa superó ampliamente el umbral preespecificado del 10% considerado como una tasa mínima de respuesta esperada con tratamientos estándar. A la semana 48, la tasa de HI-E aumentó al 57.1% (IC 95%: 34.0-78.2).
Improved benefit of continuing luspatercept therapy: sub-analysis of patients with lower-risk MDS in the MEDALIST study (27).	Durante las semanas 1 a 24 del tratamiento, el 38% de los pacientes tratados con luspatercept alcanzaron independencia transfusional (RBC-TI) por al menos 8 semanas, en comparación con solo el 13% en el grupo placebo ($p < 0.001$). En pacientes que no alcanzaron RBC-TI durante esta primera fase (“no respondedores iniciales”, $n=68$), se evaluó la eficacia de continuar el tratamiento más allá de la semana 24. Entre las semanas 25 y 48, el 16% (11 de 68) de estos pacientes logró independencia transfusional ≥ 8 semanas, y el 60% presentó una reducción $\geq 50\%$ en la carga transfusional acumulada. El 46% alcanzó una mejoría hematológica eritroide (HI-E), y se registró un aumento promedio de hemoglobina de +1.3 g/dL. En cuanto al consumo transfusional, los pacientes respondedores con baja carga basal mostraron una mediana acumulada de 4.7 unidades a las 48 semanas (IC95%: 3.5-6.3), en contraste con 22.8 unidades de los no respondedores (IC95%: 20.1: 20.1-25.8).

	Estos resultados apoyan el beneficio clínico de mantener la terapia con luspatercept, incluso en ausencia de respuesta temprana, especialmente al permitir la titulación a la dosis máxima recomendada de 1.75 mg/kg.
Longer-term benefit of luspatercept in transfusion-dependent lower-risk myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts (28).	Pacientes con síndromes mielodisplásicos de bajo riesgo con sideroblasto en anillo, dependientes de transfusión: Durante las semanas 1 a 48, el 45.1% de los pacientes tratados con luspatercept alcanzó independencia transfusional por al menos 8 semanas ($\text{RBC-TI} \geq 8$ semanas), frente al 15.8% de los tratados con placebo ($p < 0.0001$). Además, un 28.1% logró independencia transfusional sostenida por ≥ 16 semanas, en comparación con solo el 6.6% en el grupo placebo, con un Odds ratio de 5.97 (IC95%: 2.23-16.02; $p < 0.0001$). La mejoría eritroide modificada (mHI-E) también fue significativamente superior con luspatercept (58.8% vs 17.1%; $p < 0.001$). Estos resultados confirman el beneficio clínico prolongado del tratamiento con luspatercept, tanto en pacientes con baja como alta carga transfusional.
Luspatercept for myelodysplastic syndromes/myeloproliferative neoplasm with ring sideroblasts and thrombocytosis (29).	Independencia transfusional durante las semanas de 1 al 24 con luspatercept fue de 64.3% durante al menos 8 semanas, en comparación con el 22.2% del grupo placebo ($p < 0.028$). El 71.4% logró mejoría eritroide frente al 11.1% placebo ($p = 0.006$). Beneficio clínico global (independencia transfusional y mejoría eritroide): el 78.6% tratados con luspatercept mostraron respuesta en contraste con el 33.3% del grupo control ($p = 0.034$).
Health-related quality of life outcomes in patients with myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts treated with luspatercept in the MEDALIST phase 3 trial (30).	Independencia transfusional ≥ 8 semanas durante las semanas 1 a 24 fue significativamente mayor en el grupo tratado con luspatercept (38%) en comparación al placebo (13%). Independencia transfusional ≥ 12 semanas, alcanzada por el 28% de los pacientes tratados con luspatercept frente al 8% con placebo ($p < 0.001$). El 39% de pacientes tratados con luspatercept reportó mejoría en la calidad de vida diaria relacionada con la menor carga transfusional. Estos hallazgos demuestran una eficacia clínica significativa de luspatercept en la disminución de la carga transfusional en pacientes con SMD de bajo riesgo, respaldando su uso como alternativa terapéutica aquellos que han fallado o no son candidatos a tratamientos con agentes estimulantes de eritropoyetina.
Luspatercept in patients with lower-risk Myelodysplastic Syndromes (31).	Pacientes con SMD de bajo riesgo con sideroblastos en anillo, dependientes de transfusiones y con enfermedad refractaria o no candidata a agentes estimulantes de la eritropoyesis: Un total de 229 pacientes fueron aleatorizados en una proporción 2:1 para recibir luspatercept ($n = 153$) o placebo ($n = 76$). El criterio principal de valoración fue la independencia transfusional durante ≥ 8 semanas entre las semanas 1 a 24. Este objetivo se alcanzó en el 38% de los pacientes tratados con luspatercept, en comparación con el 13% en el grupo placebo ($p < 0.001$), con una Odds ratio (OR) de 5.07 e IC 95% de 2.28 a 11.26. La independencia transfusional durante ≥ 12 semanas se logró en el 28% de los pacientes tratados con luspatercept entre las semanas 1 a 24, y en el 33% en el análisis extendido hasta la semana 48, en comparación con el 8% y 12% respectivamente en el grupo placebo ($p < 0.001$ para ambas

	comparaciones). Estos resultados demuestran una eficacia clínica significativa de luspatercept para reducir la dependencia transfusional en esta población de pacientes con SMD de bajo riesgo.
Response to luspatercept can be predicted and improves overall survival in the real-life treatment of LR-MDS (33).	En una cohorte de 331 pacientes con síndrome mielodisplásico de bajo riesgo (LR-MDS), tratados en centros europeos y norteamericanos, se observó una respuesta eritroide en el 50.2% de los casos. Entre los pacientes no dependientes de transfusiones (NTD), el 81% alcanzó una mejora de la hemoglobina ≥ 1.5 g/dL. En los pacientes con baja carga transfusional (LTB), un 32.5% logró independencia transfusional (TI) acompañada de un aumento de hemoglobina, un 17.5% alcanzó TI sin aumento de hemoglobina, y un 7.1% presentó reducción $\geq 50\%$ en requerimientos transfusionales. En el grupo con alta carga transfusional (HTB), el 41.8% presentó alguna forma de respuesta. La mediana de duración del tratamiento fue de 35 semanas, con una mediana de tiempo hasta la respuesta de 11 semanas, en los respondedores, la duración media de la respuesta fue de 65 semanas. Además, se evidenció que los pacientes respondedores a luspatercept tuvieron una mediana de supervivencia global no alcanzada al corte del estudio, mientras que para los no respondedores fue de 24 meses (HR 0.25; IC95% 0.14-0.44; $p < 0.001$), lo cual indica un beneficio clínico significativo en términos de eficacia y supervivencia asociada.
Real World practices of luspatercept at an academic medical center (34).	En esta cohorte de 17 pacientes con síndrome mielodisplásico (SMD) tratados en un centro médico académico, se observó que el 83.3% de los pacientes tratados en la sede con revisión farmacéutica prospectiva alcanzaron independencia transfusional, en comparación con el 27.3% en la sede principal dicha revisión ($p < 0.39$). Estos resultados sugieren que la optimización de dosis conforme a la ficha técnica, particularmente cuando es supervisada por un farmacéutico clínico, puede mejorar sustancialmente la respuesta terapéutica en términos de reducción de requerimientos transfusionales. La proporción de dosis fuera de dicha técnica fue significativamente mayor en la sede sin intervención farmacéutica (29.6% frente a 2.4%; $p < 0.003$), lo cual podría haber influido negativamente en los resultados clínicos observados.
Experience with luspatercept therapy in patients with transfusion-dependent low-risk myelodysplastic syndromes in real-world clinical practice: exploring the positive effect of combination with erythropoietin alfa (35).	El tratamiento con luspatercept demostró una eficacia considerable en pacientes con síndrome mielodisplásico de bajo riesgo dependientes de transfusiones. De los 51 pacientes evaluados (tratados ≥ 8 semanas), el 62.7% alcanzó independencia transfusional (TI) durante al menos 8 semanas, el 60.7% por ≥ 12 semanas, el 56.8% por ≥ 16 semanas, y el 49% por ≥ 24 semanas. Además, un 11.7% logró mejoría hematológica (HI) sin alcanzar TI, resultado en una tasa de respuesta global (TI+HI) del 74.5%. La respuesta fue superior en pacientes con menos carga transfusional previa (79% de TI en el grupo LTB frente al 50% en HTB), así como en aquellos con sideroblastos en anillo (RS+) y mutación SF3B1 positiva. El uso simultáneo de epoetina alfa potenció la respuesta en 55.2% de los respondedores, destacando la utilidad de esta combinación terapéutica en casos con respuesta subóptima a luspatercept en monoterapia.

Tabla 6. Respuesta eritroide, dependencia de transfusiones y efectos adversos de luspatercept.

ARTÍCULO	RESPUESTA ERITROIDE	DEPENDENCIA DE TRANSFUSIONES	EFECTOS ADVERSOS
Long-Term Efficacy and Safety of Luspatercept for Anemia Treatment in Patients With Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes: The Phase II PACE-MDS Study (25).	Tasa de respuesta eritroide (HI-E) del 53.7% (IC 95%: 43.8%-63.3%), siendo más elevada en pacientes con sideroblastos en anillo (67.7%).	El 43.8% de los pacientes transfusión-dependientes lograron independencia transfusional (RBC-TI $\geq$ 8 semanas) con luspatercept (32/73; IC 95%: 32.2-56.0). Fue mayor en pacientes con sideroblastos en anillo (52.4%) frente a los no RS (34.5%). Además, la independencia transfusional fue más frecuente en pacientes con carga transfusional baja (71.4%).	El 48.4% de los pacientes con RS y en el 36.4% de los sin RS ($p=0.11$), presentaron fatiga, hipertensión, diarrea y cefalea. Solo un paciente progresó a LMA.
A phase 2 clinical trial of luspatercept in non-transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes (26).	Se evidenció tanto en los criterios clásicos (HI-E) como en una versión modificada (mHI-E). En la semana 24, la tasa de respuesta mHI-E fue del 57.1% (IC 95%: 34.0-78.2), y aumentó a 66.7% en la semana 48 (IC 95%: 43.0 - 85.4). La duración media estimada de la respuesta HI-E fue de 35.4 semanas (IC 95%: 21.1-61.0), mientras que la respuesta mHI-E tuvo una duración de 65.1 semanas (IC95%: 32.7- 137.4).	El 81.0% de los pacientes se mantuvo sin requerir sideroblasto de glóbulos rojos a las 24, 48 y 72 semanas de seguimiento.	Hipertensión, hiperuricemia, hipertrigliceridemia e hipofosfatemia, cada uno con una incidencia del 4.8%.
Improved benefit of continuing luspatercept therapy: sub-analysis of patients with lower-risk MDS in the MEDALIST study (27).	Durante las primeras 24 semanas de tratamiento, el 53% de la población, se evidenció el incremento de hemoglobina $\geq$ 1.5 g/dL sin transfusiones o por la reducción de $\geq$ 4 unidades de glóbulos rojos cada 8 semanas. En pacientes que no lograron la respuesta inicial y continuaron el tratamiento a partir de la semana 25 el 49% logró un incremento de hemoglobina de hasta 1.3 g/dL.	En la fase inicial (semanas 1-24), el 38% de los pacientes lograron independencia transfusional por al menos 8 semanas. Sin respuesta inicial, pero continuaron el tratamiento hasta la semana 48, un 60% logró una reducción $\geq$ 50% en su carga transfusional, y un 16% alcanzó independencia transfusional posteriormente.	No se registran datos.

Longer-term benefit of luspatercept in transfusion-dependent lower-risk myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts (28).	Respuesta eritroide modificada (mHI-E) en el 58.8% de los pacientes, frente al 17.1% con placebo, demostrando una eficacia significativa en la estimulación de la producción de glóbulos rojos.	45.1% de los pacientes tratados con luspatercept alcanzaron independencia transfusional ≥ 8 semanas (OR: 5.97; IC 95%: 2.23-16.02). 34.6% de los pacientes experimentó una reducción $\geq 75\%$ en la carga transfusional durante al menos 24 semanas.	Fatiga (30.1%), diarrea (28.1%), astenia (25.5%), edema periférico (24.2%), mareos (22.2%), náuseas (22.2%) y disnea (19.0%).
Luspatercept for myelodysplastic syndromes/myeloproliferative neoplasm with ring sideroblasts and thrombocytosis (29).	Se observe una tasa de independencia transfusional de ≥ 8 semanas en el 64.3% de los pacientes tratados con luspatercept frente al 22.2% con placebo. El 71.4% alcanzó una mejoría hematológica eritroide modificada (mHI-E) comparado con solo el 11.1% con placebo.	En baja carga, el 83.3% logró RBC-TI ≥ 8 semanas y el 66.7% mHI-E ($p = 0.046$). En pacientes con alta carga, el 50.0% alcanzó independencia transfusional y el 75.0% logró mHI-E con una tendencia positiva ($p = 0.063$).	Mareo (50%), náuseas y astenia (42.9%), y diarrea (42.9%).
Health-related quality of life outcomes in patients with myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts treated with luspatercept in the MEDALIST phase 3 trial (30).	No se registran datos.	La proporción de pacientes que reportaron una mejora en su calidad de vida por menor carga transfusional fue del 39% en el grupo luspatercept, frente a solo 22% en el grupo placebo.	No se registran datos.
Luspatercept in patients with lower-risk Myelodysplastic Syndromes (31).	Durante las primeras 24 semanas de tratamiento, el 53% de los pacientes tratados con luspatercept presentaron una respuesta eritroide. En las semanas 1 a 48, el 41% de los pacientes tratados con luspatercept alcanzaron un aumento sostenido de hemoglobina ≥ 1.0 g/dL.	El 38% de los pacientes alcanzaron independencia transfusional por al menos 8 semanas frente al 13% con placebo (OR: 5.07; IC 95%: 2.28-11.26; $P < 0.001$).	Fatiga (27%), diarrea (22%), astenia (20%), náuseas (20%) y mareo (20%). Los efectos adversos de grado 3 o 4 ocurrieron en el 42% de los pacientes.
Response to luspatercept can be predicted and improves overall survival in the real-life treatment of LR-MDS (33).	El 50.2% de los pacientes alcanzaron una respuesta eritroide definida como incremento ≥ 1.5 g/dL de hemoglobina sostenida por al menos 8 semanas o independencia transfusional (RBC-TI).	El 23.9% de los pacientes lograron independencia transfusional acompañada de aumento en hemoglobina ≥ 1.5 g/dL. Además, el 16.6% logró independencia transfusional sin aumento significativo de Hb, y el	No se relacionan con el fármaco.

	En pacientes no dependientes de transfusiones (NTD), el 81% logró respuesta, mientras que en aquellos con baja carga transfusional (HBT), la respuesta eritroide se alcanzó en el 41.8%. La mediana de tiempo hasta la respuesta fue de 11 semanas (rango intercuilificado 8.71-21.86), con una duración mediana de la respuesta de 65 semanas (IQR 26.5-114).	9.7% tuvo una reducción > 50 % en la necesidad transfusional. En el subgrupo HTB, el 17.9% alcanzó independencia transfusional sin aumento de Hb y el 12.5% logró reducción del 50% de transfusiones.	
Real World practices of luspatercept at an academic medical center (34).	Solo el 11.8% de los pacientes alcanzaron un incremento sostenido de hemoglobina > 1 g/dL durante el tratamiento.	El 47.1% de los pacientes alcanzaron independencia transfusional durante el tratamiento con luspatercept. Esta proporción fue significativamente mayor en el centro con revisión farmacéutica (83.3%) en comparación con el centro sin dicha revisión (27.3%), aunque sin significancia estadística ($p = 0.389$).	Mareos, cefalea y confusión. El 17.7% de los pacientes suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos, entre ellos fatiga intensa, palpitaciones y sospecha de aumento en riesgo trombótico.
Experience with luspatercept therapy in patients with transfusion-dependent low-risk myelodysplastic syndromes in real-world clinical practice: exploring the positive effect of combination with erythropoietin alfa (35).	No se registran datos.	No se registran datos.	No se registran datos.

Tabla 7. Eficacia de eritropoyetina.

ARTÍCULO	EFICACIA
ASXL1 mutations with serum EPO levels predict poor response to darbepoetin alfa in lower-risk MDS: W-JHS MDS01 trial (32).	A las 16 semanas de tratamiento con darbepoetina alfa en pacientes con SMD de bajo riesgo la tasa de respuesta hematológica eritroide fue de: 70.9% en la población total (IC95% 60.1 a 79.7). En pacientes no dependientes de transfusión 73.4% (IC95% 35.7 a 80.2). El porcentaje de pacientes dependientes de transfusión que lograron una respuesta hematológica mayor con retiro completo de transfusiones por ≥ 56 días fue del 46.7% (IC95% 24.8 a 69.9). Mientras aquellos con respuesta menor reducción ≥ 50 en volumen de transfusiones fueron 60.0% (IC 95% 35.7 a 82.2). En el análisis multivariable, los factores asociados con menor probabilidad de respuesta con DA fueron: Niveles de Eritropoyetina ≥ 100 mlU/mL Odds ratio: 0.146 (IC95% 0.042 a 0.503 p=0.0023) Mutación del gen ASXL1: Odds ratio: 0.175 (IC95% 0.033 a 0.928; p=0.0406). Análisis por subgrupos, tasas de respuesta según los niveles de EPO y presencia de mutación de ASXL1 EPO < 100 mlU/mL sin mutación de ASXL1: 88.6%; EPO < 100 mlU/mL con mutación ASXL1: 80%; EPO ≥ 100 mlU/mL, sin mutación ASXL1: 60%; EPO ≥ 100 mlU/mL con mutación de ASXL1: 0%. El tratamiento con DA resultó eficaz en la mayoría de los pacientes con SMD de bajo riesgo especialmente en aquellos con bajos niveles de EPO y sin mutación ASXL1.
Treatment of Vietnamese patients diagnosed with myelodysplastic neoplasm: Practical experience in a developing country (36).	La tasa de respuesta eritroide (HI-E) del 69.2% lo que representa una mejoría significativa en los niveles de hemoglobina y en la calidad de vida. Además, el 61.5% de los pacientes alcanzó mejoría hematológica total, definida como la recuperación de las tres líneas celulares (eritrocitos, plaquetas y neutrófilos).
Clinical Outcomes and Healthcare Resource Utilization for Patients With Low-Risk Myelodysplastic Syndromes Treated With Erythropoiesis-Stimulating Agents (37).	Solo el 26% (37 de 142) logró una mejoría hematológica eritroide (HI-E) según los criterios del International Working Group (IWG 2006), definida como un aumento de hemoglobina ≥ 1.5 g/dL sostenido por ≥ 8 semanas. Además, el 65% de los pacientes que fueron tratados repetidamente con AEE experimentaron fracaso primario del tratamiento. Entre los pacientes que eran dependientes de transfusiones al inicio, el 50% no logró independencia transfusional durante el seguimiento.
Outcomes and effect of somatic mutations after erythropoiesis stimulating agents in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes (38).	La tasa de respuesta eritroide (ER) en pacientes tratados con AEE fue del 64.8%, con una duración mediana de 1.8 años. Un nivel sérico de eritropoyetina < 200 U/L fue el único predictor independiente de mayor tasa de respuesta (Odds ratio: 2.45; IC 95%: 1.06-5.64; p = 0.036). La mediana de supervivencia global fue de 6.7 años en pacientes tratados con AEE frente a 3.1 años con cuidados de soporte (p < 0.001). Además, los pacientes con ≥ 3 genes mutados presentaron una menor tasa de respuesta y peor pronóstico, con una razón de riesgo (HR) para mortalidad de 2.8 (IC 95%: 1.22-6.43; p = 0.015).
Long-Term Efficacy of Erythropoiesis-Stimulating Agents in Patients with Low-Risk or Intermediate-1-Risk	Epoetina alfa mostró una eficacia superior en comparación con darbepoetina alfa en varios puntos de seguimiento. A los 36 y 48 meses, los pacientes tratados con epoetina alfa alcanzaron niveles de hemoglobina

Myelodysplastic Syndrome: Multicenter Real-Life Data (39).	significativamente más altos ($p = 0.025$ y $p = 0.022$, respectivamente) y necesitaron menos transfusiones a los 24 meses ($p = 0.012$). Las tasas de respuesta al tratamiento (definida como aumento ≥ 1.5 g/dL de hemoglobina) fueron más altas en el grupo con epoetina alfa (27.1% a los 48 meses) que con darbepoetina alfa (16.5%).
Prediction of Response to Erythropoiesis Stimulating Agents in Low-Risk Myelodysplastic Syndromes (40).	La tasa global de respuesta eritroide a AEE fue del 46.8% (22 de 47 pacientes). Los pacientes respondedores presentaron una mejor supervivencia global a 5 años (75%) frente a los no respondedores (60.9%; $p = 0.008$). Además, los niveles de EPO fueron significativamente menores en los respondedores (27.7 U/L) en comparación con los no respondedores (59.1 U/L; $p = 0.02$).

Tabla 8. Respuesta eritroide, dependencia de transfusiones y efectos adversos de eritropoyetina.

ARTÍCULO	RESPUESTA ERITROIDE	DEPENDENCIA DE TRANSFUSIONES	EFECTOS ADVERSOS
ASXL1 mutations with serum EPO levels predict poor response to darbepoetin alfa in lower-risk MDS: W-JHS MDS01 trial (32).	Aumento de ≥ 1.5 g/dL de hemoglobina o reducción ≥ 4 unidades de transfusión de GR/8 semanas. En pacientes dependientes de transfusión: Respuesta mayor (suspensión de transfusiones ≥ 56 días + $\uparrow$ Hb ≥ 1 g/dL): 46.7%. Respuesta menor (reducción $\geq 50\%$ de transfusiones): 60.0%.	15 de 79 pacientes (19.0%) eran transfusión-dependientes al inicio. Se observó tendencia a mejor respuesta en pacientes no dependientes (73.4% vs 60.0%). La transfusión fue menos predictiva de respuesta en el análisis multivariable que los niveles de EPO y mutación ASXL1.	Anemia (41.8%), neutropenia (30.4%), trombocitopenia (23.4%), leucopenia (20.3%) y linfopenia (19.0%). También se reportaron casos de hiperglucemia (5.9%), hipoalbuminemia (3.1%) y elevación de aspartato AST (1.3%).
Treatment of Vietnamese patients diagnosed with myelodysplastic neoplasm: Practical experience in a developing country (36).	El 69.2% de los pacientes alcanzaron mejoría hematológica eritroide (HI-E), mientras que el 61.5% lograron mejoría hematológica total (HIs), definida como la mejoría en las tres series celulares (eritrocitos, plaquetas y neutrófilos).	No se registran datos.	No se registran datos.
Clinical Outcomes and Healthcare Resource Utilization for Patients With Low-Risk Myelodysplastic Syndromes Treated With Erythropoiesis-Stimulating Agents (37).	El 26% de los pacientes lograron una mejoría hematológica eritroide (HI-E), definida como un aumento sostenido de hemoglobina ≥ 1.5 g/dL por al menos 8 semanas según los criterios del IWG 2006.	Entre los pacientes que eran dependientes de transfusiones al inicio del estudio (48/120), el 50% no logró alcanzar la independencia transfusional. En el subgrupo de pacientes que inicialmente eran independientes de transfusiones (n = 54), el 48% se volvieron dependientes de transfusiones durante el seguimiento.	No se registran datos.
Outcomes and effect of somatic mutations after erythropoiesis stimulating agents in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes (38).	En cuanto a los niveles de hemoglobina, los pacientes que respondieron presentaban un valor mediano de 9.8 g/dL al inicio, frente a 9.2 g/dL en los no respondedores (p = 0.033). La única variable significativa asociada a una	Menor tasa de respuesta eritroide y peor supervivencia. En el subanálisis genético, el 92.9% de los no respondedores dependían de transfusiones, frente al 47.8% de los respondedores (p < 0.001), se asoció con	Solo se reportaron eventos adversos en 10 pacientes, de los cuales 3 fueron clasificados como graves (trombocitopenia, sangrado mucocutáneo y caída accidental).

	mayor tasa de respuesta fue un nivel de eritropoyetina sérica < 200 U/L (OR: 2.45; IC 95%: 1.06-5.64; p = 0,036).	una menor duración de la respuesta (HR: 3.53; IC 95%: 1.04-12.0; p = 0.043).	
Long-Term Efficacy of Erythropoiesis-Stimulating Agents in Patients with Low-Risk or Intermediate-1-Risk Myelodysplastic Syndrome: Multicenter Real-Life Data (39).	Incremento ≥ 1.5 g/dL en hemoglobina, fue observada en el 43.0%; 33.6% y 27.1% de los pacientes tratados con epoetina alfa a los 24, 36 y 48 meses. Los niveles de hemoglobina aumentaron significativamente desde los valores basales (media de 8.8 g/dL) hasta alcanzar 10.4 g/dL al mes 12 con epoetina alfa (p < 0.001).	En el grupo con epoetina alfa, la necesidad de transfusiones disminuyó significativamente desde el inicio hasta los 12, 24, 36 y 48 (p < 0.001 en todos los casos). A los 24 meses, la proporción de pacientes con necesidad transfusional fue del 13.5%, en comparación con el 29% en el grupo con darbepoetina alfa (p = 0.012).	No se registran datos.
Prediction of Response to Erythropoiesis Stimulating Agents in Low-Risk Myelodysplastic Syndromes (40).	Aumento de ≥ 1.5 g/dL en hemoglobina o una reducción de al menos de 4 unidades de transfusión de glóbulos rojos en un período de 8 semanas. Los niveles de hemoglobina aumentaron significativamente en los respondedores a las 4 semanas (10.3 g/dL) y 8 semanas (10.9 g/dL).	Disminución de al menos 4 unidades de glóbulos rojos en 8 semanas, reflejando un impacto positivo directo del tratamiento en la carga transfusional.	No se registran datos.

DISCUSIÓN

La presente revisión sistemática comparó la eficacia y seguridad de luspatercept y agentes estimulantes de la eritropoyesis (EPO/AEE) en pacientes con síndromes mielodisplásicos de bajo riesgo (LR-MDS). Los resultados mostraron que luspatercept ofrece tasas superiores de mejoría eritroide (HI-E) y de independencia transfusional (RBC-TI), incluso en pacientes refractarios a AEE.

El estudio de Platzbecker et al. (25) evidenció una mejoría eritroide (HI-E) en el 53.7% de los pacientes tratados con luspatercept, y una independencia transfusional ≥ 8 semanas en el 43.8%. Esta eficacia fue particularmente notoria en pacientes con sideroblastos en anillo, lo cual fue respaldado por Kosugi et al. (26), quienes reportaron tasas de HI-E de hasta 57.1% en pacientes no dependientes de transfusión. Estos hallazgos fueron corroborados por Germing et al. (27), quienes observaron que incluso aquellos pacientes que no respondieron inicialmente al tratamiento lograron beneficio clínico sostenido con la prolongación del mismo.

Zeidan et al. (28) profundizaron en esta evidencia al documentar independencia transfusional sostenida en el 45.1% de los pacientes tratados con luspatercept, frente al 15.8% con placebo. Este beneficio también se reflejó en parámetros de calidad de vida, tal como lo demostró Oliva et al. (30), quienes identificaron una mejoría subjetiva en la carga transfusional en el 39% de los pacientes bajo luspatercept, sin impacto negativo en su funcionalidad diaria.

Adicionalmente, Komrokji et al. (29) exploraron la utilidad de luspatercept en un subgrupo de pacientes con neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas con sideroblastos en anillo y trombocitosis, obteniendo tasas de independencia transfusional del 64.3% y mejoría eritroide en el 71.4%, lo que sugiere un potencial beneficio incluso en fenotipos mixtos. Fenaux et al. (31), mediante su estudio confirmaron estas cifras al demostrar una Odds ratio de 5.07 para independencia transfusional ≥ 8 semanas con luspatercept versus placebo.

La respuesta a luspatercept también fue analizada desde una perspectiva predictiva por Consagra et al. (33), quienes mostraron que los pacientes respondedores no solo mejoraban los parámetros hematológicos, sino que también presentaban una mayor supervivencia global. Koons et al. (34), por su parte, subrayaron la importancia de la

adherencia a las dosis recomendadas y la supervisión farmacéutica, ya que la tasa de respuesta alcanzo el 83.3% en centros con seguimiento prospectivo.

Jonasova et al. (35), introdujeron una perspectiva innovadora al evaluar la combinación de luspatercept con epoetina alfa, observando una respuesta global del 74.5% siendo más favorable en pacientes con mutación SF3B1 positiva o menor carga transfusional. Estos resultados apoyan el potencial sinérgico de ambas terapias, especialmente en pacientes con respuesta subóptima a monoterapia.

En cuanto a los AAE, el ensayo de Morita et al. (32) identificó una tasa de HI-E del 70.9% con darbepoetina alfa, aunque estas se redujeron drásticamente a 0% en pacientes con niveles de EPO ≥ 100 mIU/mL y mutación ASXL1, lo cual limita su aplicabilidad en contextos de alto riesgo biológico. Nguyen et al. (36) reportaron una mejoría hematológica total del 6.1% con eritropoyetina, pero sin especificar la sostenibilidad de esta respuesta.

García-Manero et al. (37), destacaron una tasa de HI-E modesta del 26% en pacientes tratados con AEE, con alta frecuencia de fracaso terapéutico primario (65%) y pérdida de respuesta durante el seguimiento. Por su parte, Caballero et al. (38) observaron una duración de la respuesta más corta y un pronóstico desfavorable en pacientes con ≥ 3 mutaciones somáticas tratadas con AEE. En la misma línea, Aslaner et al. (39) concluyeron que epoetina alfa ofrece una eficacia discretamente superior a darbepoetina, aunque las tasas de respuesta fueron limitadas a largo plazo. Finalmente, Hattakitpanitchakul et al. (40) confirmaron que la respuesta a AEE se asocia a niveles bajos de EPO sérica (< 200 mIU/mL), con una tasa global de HI-E del 46.8%.

La evidencia comparativa respalda que luspatercept proporciona una mayor tasa de respuesta eritroide, independencia transfusional y beneficio sostenido incluso en pacientes con mutaciones adversas o refractarios a AEE. Su uso podría optimizarse mediante la integración de marcadores moleculares y evaluación individualizada de carga transfusional. Aunque la eritropoyetina sigue siendo útil en pacientes seleccionados, su eficacia parece más limitada, especialmente en presencia de factores de mal pronóstico genético o niveles elevados de EPO.

En términos de seguridad, luspatercept presentó un perfil de tolerancia favorable, con efectos adversos leves a moderados como fatiga, diarrea, cefalea y mareo, sin incremento

significativo en la progresión a leucemia mieloide aguda, según Platzbecker et al. (25) y Fenaux et al. (31) destacaron que estos eventos no requirieron la suspensión del tratamiento en la mayoría de los estudios. A diferencia de, los agentes estimulantes de la eritropoyesis, especialmente darbepoetina alfa, mostraron mayor frecuencia de toxicidad hematológica, incluyendo anemia, neutropenia y trombocitopenia como lo reportaron Morita et al. (32) y Caballero et al. (38).

Una de las fortalezas del presente análisis fue la inclusión de estudios multicéntricos de alta calidad, tanto ensayos clínicos como datos del mundo real, lo que permitió una evaluación integral. Además, se consideraron variables moleculares (SF3B1, ASXL1) y clínicas (carga transfusional, EPO sérica). Sin embargo, una limitación relevante fue que varios artículos no eran de acceso libre, lo que limitó el análisis metodológico exhaustivo. Adicionalmente, la heterogeneidad en los criterios de respuesta y duración de seguimiento entre estudios dificultó la comparación directa de los resultados.

Es prioritario el diseño de ensayos comparativos directos entre luspatercept y AEE, con estratificación por mutaciones y niveles de EPO. Deben explorarse también combinaciones terapéuticas (luspatercept + AEE) en pacientes con respuesta parcial, como lo sugirió el estudio de Jonasova et al. (35). Además, se requiere evaluar la progresión a leucemia mieloide aguda a largo plazo (LMA), aunque los datos actuales son tranquilizadores.

CONCLUSIONES

La síntesis de la evidencia científica disponible demuestra que luspatercept representa una alternativa terapéutica más eficaz que la eritropoyetina en el manejo de pacientes con síndrome mielodisplásico de bajo riesgo. Este agente ha demostrado resultados superiores en términos de respuesta eritroide sostenida e independencia transfusional, incluso en subgrupos de pacientes con características adversas como alta carga transfusional o mutaciones genéticas desfavorables. En conjunto, estos hallazgos respaldan su incorporación como una opción preferente en escenarios clínicos donde la eritropoyetina ha resultado insuficiente.

Luspatercept ha demostrado una tasa significativamente mayor de mejoría hematológica, especialmente en la respuesta eritroide y en la disminución de la dependencia transfusional, en comparación con los agentes estimulantes de la eritropoyesis. Este beneficio se ha mantenido incluso en pacientes refractarios a eritropoyetina o con mutaciones como SF3B1, y ha sido respaldado tanto por ensayos clínicos como por estudios en vida real. Estos datos consolidan el valor clínico de luspatercept como un fármaco que optimiza el control de la anemia en el contexto del SMD de bajo riesgo.

En relación con el perfil de seguridad, luspatercept ha evidenciado una buena tolerancia, con efectos adversos leves a moderados que rara vez requirieron la suspensión del tratamiento. Su perfil de toxicidad fue comparable al de la eritropoyetina, sin aumento significativo en el riesgo de progresión a leucemia mieloide aguda. Esta seguridad, junto con su eficacia superior, refuerza su utilidad clínica en el manejo integral del SMD de bajo riesgo, brindando un equilibrio favorable entre beneficio terapéutica y riesgo.

Esta revisión sistemática respalda el uso de luspatercept como una opción terapéutica eficaz y segura frente a eritropoyetina en pacientes con síndromes mielodisplásicos de bajo riesgo. Su superioridad en la respuesta eritroide y la reducción transfusional, incluso en casos refractarios o con mutaciones adversas, reafirma su valor clínico. Además, su perfil de seguridad comparable al de los AEE justifica su consideración como tratamiento de primera línea, alentando nuevas investigaciones que optimicen su aplicación en escenarios específicos.

CONFLICTO DE INTERESES

No existen conflictos personales, financieros o de otro tipo entre los autores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arbelbide G, Basquiera J, Cismondi AL, Crisp V, Soler RDD, Flores M, et al. Síndromes mielodisplásicos y síndromes de superposición mielodisplasia / neoplasia mieloproliferativa Coordinadoras: Autores [Internet]. 2019. Disponible en: https://www.sah.org.ar/docs/2019/Sindromes_Mielodisplasicos_y_Sindromes_de_Superposicion_Mielodisplasia_Neoplasia_Mieloproliferativa.pdf
2. Kornblihtt L, Arbelbide J. Síndromes Mielodisplásicos: Aspectos epidemiológicos [Internet]. Vol. 14. 2010 p. 79-85. Disponible en: https://www.hospitalitaliano.org.ar/multimedia/archivos/servicios_attachs/6982.pdf
3. Crisp R, Bestach Y, Kornblihtt L, Lazzarino C, Iastrebnier M, Gonzalez J, et al. ARTÍCULO ORIGINAL PREFERENCIAS Y LIMITACIONES DE LOS HEMATÓLOGOS PARA AFRONTAR LA COMPLEJIDAD DE LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS. 2019;79:174-84. Disponible en: <https://www.medicinabuenosaires.com/indices-de-2010-a-2019/volumen-79-ano-2019-no-3-indice/preferencias-y-limitaciones/>
4. Rodríguez MTC, Arias R de P, Maraver DH, Navarro FH. Síndromes Mielodisplásicos. Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado [Internet]. noviembre de 2004;9(21):1325-31. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0211344904702039>
5. Cabañas-Perianes V, Salido-Fiérrez E, García-Candel F, Jiménez JMM. Síndromes mielodisplásicos. Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado [Internet]. noviembre de 2012;11(21):1280-8. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304541212704511>
6. Figueroa ME, Skrabanek L, Li Y, Jiemjit A, Fandy TE, Paietta E, et al. MDS and secondary AML display unique patterns and abundance of aberrant DNA methylation. Blood [Internet]. octubre de 2009;114(16):3448-58. Disponible en: <https://ashpublications.org/blood/article/114/16/3448/26260/MDS-and-secondary-AML-display-unique-patterns-and>
7. Catalá P, Yandian M, Carreras DM, Fariña DM. Síndromes mielodisplásicos Definición [Internet]. Vol. 34, Arch Med Interna. 2012 p. 2-09. Disponible en: <https://biblat.unam.mx/hevila/Archivosdemedicinainterna/2012/vol34/supl2/1.pdf>
8. Borjas-Gutiérrez C, Domínguez-Cruz MD, González-García JR. La citogenética de los síndromes mielodisplásicos y su impacto como factor pronóstico* [Internet]. 2017. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=457751260023>
9. Stauder R, Valent P, Theurl I. Anemia at older age: etiologies, clinical implications, and management [Internet]. 2018. Disponible en: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/131/5/505/1465633/blood746446.pdf>

10. Fenaux P, Haase D, Santini V, Sanz GF, Platzbecker U, Mey U. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†☆. *Annals of Oncology* [Internet]. febrero de 2021;32(2):142-56. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753420431291>
11. Killick SB, Ingram W, Culligan D, Enright H, Kell J, Payne EM, et al. British Society for Haematology guidelines for the management of adult myelodysplastic syndromes. *British Journal of Haematology* [Internet]. julio de 2021;194(2):267-81. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.17612>
12. Greenberg PL, Attar E, Bennett JM, Bloomfield CD, Borate U, Castro CMD, et al. Myelodysplastic Syndromes Clinical Practice Guidelines in Oncology [Internet]. Vol. 11, JNCCN-Journal of the National Comprehensive Cancer Network |. 2013. Disponible en: <https://jnccn.org/view/journals/jnccn/11/7/article-p838.xml>
13. Balleari E, Filiberti RA, Salvetti C, Allione B, Angelucci E, Bruzzzone M, et al. Effects of different doses of erythropoietin in patients with myelodysplastic syndromes: A propensity score-matched analysis. *Cancer Medicine* [Internet]. diciembre de 2019;8(18):7567-76. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cam4.2638>
14. Gascón P, Krendyukov A, Mathieson N, Aapro M. Epoetin alfa for the treatment of myelodysplastic syndrome-related anemia: A review of clinical data, clinical guidelines, and treatment protocols. *Leukemia Research* [Internet]. junio de 2019;81:35-42. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0145212619300529?via%3Dihub>
15. Suragani R, Cadena S, Cawley S, Sako D, Mitchell D, Li R, et al. Transforming growth factor-β superfamily ligand trap ACE-536 corrects anemia by promoting late-stage erythropoiesis. *Nature Medicine* [Internet]. abril de 2014;20(4):408-14. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nm.3512>
16. Garcia-Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American Journal of Hematology* [Internet]. agosto de 2023;98(8):1307-25. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.26984>
17. Fenaux P, Kiladjian JJ, Platzbecker U. Luspatercept for the treatment of anemia in myelodysplastic syndromes and primary myelofibrosis. *Blood* [Internet]. febrero de 2019;133(8):790-4. Disponible en: <https://ashpublications.org/blood/article/133/8/790/260592/Luspatercept-for-the-treatment-of-anemia-in>
18. Fenaux P, Santini V, Spiriti MAA, Giagounidis A, Schlag R, Radinoff A, et al. A phase 3 randomized, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of epoetin-α in anemic patients with low-risk MDS. *Leukemia* [Internet]. diciembre de

2018;32(12):2648-58. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41375-018-0118-9>

19. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews [Internet]. Vol. 372, The BMJ. BMJ Publishing Group; 2021. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/bmj/372/bmj.n71.full.pdf>

20. Kim SY, Park JE, Lee YJ, Seo HJ, Sheen SS, Hahn S, et al. Testing a tool for assessing the risk of bias for nonrandomized studies showed moderate reliability and promising validity. *Journal of Clinical Epidemiology* [Internet]. 2013;66(4):408-14. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0895435612003228>

21. Crocker TF, Lam N, Jordão M, Brundle C, Prescott M, Forster A, et al. Risk-of-bias assessment using Cochrane's revised tool for randomized trials (RoB 2) was useful but challenging and resource-intensive: observations from a systematic review. *Journal of Clinical Epidemiology* [Internet]. septiembre de 2023;161:39-45. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0895435623001634>

22. Nejadghaderi SA, Balibegloo M, Rezaei N. The Cochrane risk of bias assessment tool 2 (RoB 2) versus the original RoB: A perspective on the pros and cons. *Health Science Reports* [Internet]. junio de 2024;7(6). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hsr2.2165>

23. CHECKLIST FOR SYSTEMATIC REVIEWS AND RESEARCH SYNTHESSES Critical Appraisal tools for use in JBI Systematic Reviews [Internet]. 2020. Disponible en: https://jbi.global/sites/default/files/2020-08/Checklist_for_Systematic_Reviews_and_Research_Syntheses.pdf

24. Barker TH, Stone JC, Sears K, Klugar M, Leonardi-Bee J, Tufanaru C, et al. Revising the JBI quantitative critical appraisal tools to improve their applicability: an overview of methods and the development process. *JBI Evidence Synthesis* [Internet]. marzo de 2023;21(3):478-93. Disponible en: https://journals.lww.com/jbisrir/fulltext/2023/03000/revising_the_jbi_quantitative_critical_appraisal.4.aspx

25. Platzbecker U, Götze KS, Kiewe P, Germing U, Mayer K, Radsak M, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Luspatercept for Anemia Treatment in Patients With Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes: The Phase II PACE-MDS Study. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. noviembre de 2022;40(33):3800-7. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.21.02476>

26. Kosugi H, Fujisaki T, Iwasaki H, Shinagawa A, Iida H, Jo T, et al. A phase 2 clinical trial of luspatercept in non-transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes. *International Journal of Hematology* [Internet]. enero de 2025;121(1):68-78. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12185-024-03872-3>

27. Germing U, Fenaux P, Platzbecker U, Buckstein R, Santini V, Díez-Campelo M, et al. Improved benefit of continuing luspatercept therapy: sub-analysis of patients with lower-risk MDS in the MEDALIST study. *Annals of Hematology* [Internet]. febrero de 2023;102(2):311-21. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00277-022-05071-8>
28. Zeidan AM, Platzbecker U, Garcia-Manero G, Sekeres MA, Fenaux P, DeZern AE, et al. Longer-term benefit of luspatercept in transfusion-dependent lower-risk myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts. *Blood* [Internet]. noviembre de 2022;140(20):2170-4. Disponible en: <https://ashpublications.org/blood/article/140/20/2170/485816/Longer-term-benefit-of-luspatercept-in-transfusion>
29. Komrokji RS, Platzbecker U, Fenaux P, Zeidan AM, Garcia-Manero G, Mufti GJ, et al. Luspatercept for myelodysplastic syndromes/myeloproliferative neoplasm with ring sideroblasts and thrombocytosis. *Leukemia* [Internet]. mayo de 2022;36(5):1432-5. Disponible en: <https://ashpublications.org/blood/article/140/20/2170/485816/Longer-term-benefit-of-luspatercept-in-transfusion>
30. Oliva EN, Platzbecker U, Garcia-Manero G, Mufti GJ, Santini V, Sekeres MA, et al. Health-Related Quality of Life Outcomes in Patients with Myelodysplastic Syndromes with Ring Sideroblasts Treated with Luspatercept in the MEDALIST Phase 3 Trial. *Journal of Clinical Medicine* [Internet]. diciembre de 2021;11(1):27. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2077-0383/11/1/27>
31. Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, Garcia-Manero G, Buckstein R, Santini V, et al. Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. *New England Journal of Medicine* [Internet]. enero de 2020;382(2):140-51. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1908892>
32. Morita Y, Nannya Y, Ichikawa M, Hanamoto H, Shibayama H, Maeda Y, et al. ASXL1 mutations with serum EPO levels predict poor response to darbepoetin alfa in lower-risk MDS: W-JHS MDS01 trial. *International Journal of Hematology* [Internet]. noviembre de 2022;116(5):659-68. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12185-022-03414-9>
33. Consagra A, Lanino L, Ali NHA, Aguirre L, Xie Z, Chan O, et al. Response to luspatercept can be predicted and improves overall survival in the real-life treatment of LR-MDS. *HemaSphere* [Internet]. febrero de 2025;9(2). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hem3.70086>
34. Koons M, Signorelli JR, Bell C, Rowen B. Real world practices of luspatercept at an academic medical center. *Journal of Oncology Pharmacy Practice* [Internet]. octubre de 2023; Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/10781552231203721>
35. Jonasova A, Sotakova S, Belohlavkova P, Minarik L, Stopka T, Jonas JJ, et al. Experience with luspatercept therapy in patients with transfusion-dependent low-risk

myelodysplastic syndromes in real-world clinical practice: exploring the positive effect of combination with erythropoietin alfa. *Frontiers in Oncology* [Internet]. 2024;14. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2024.1398331/full>

36. Nguyen QH, Vu MP, Kieu HT, Vu DB, Nguyen HT, Bach QK. Treatment of Vietnamese patients diagnosed with myelodysplastic neoplasms: Practical experience in a developing country. *Leukemia Research Reports* [Internet]. enero de 2025;23. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213048924000803?via%3Dihub>

37. Garcia-Manero G, Matsuno RK, McBride A, Mohammed H, Idryo D, Broome R, et al. Clinical Outcomes and Healthcare Resource Utilization for Patients With Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes Treated With Erythropoiesis-Stimulating Agents. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* [Internet]. septiembre de 2024;24(9):e283-92. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2152265024001782>

38. Caballero JC, Dávila J, López-Pavía M, Such E, Bernal T, Ramos F, et al. Outcomes and effect of somatic mutations after erythropoiesis stimulating agents in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *Therapeutic Advances in Hematology* [Internet]. enero de 2024;15. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/20406207231218157>

39. Ak MA, Gedük A, Acar İH, Polat MG, Sunu C, Bolaman AZ, et al. Long-Term Efficacy of Erythropoiesis-Stimulating Agents in Patients with Low-Risk or Intermediate-1-Risk Myelodysplastic Syndrome: Multicenter Real-Life Data. *Turkish Journal of Hematology* [Internet]. 2023;40(2):92-100. Disponible en: https://jag.journalagent.com/tjh/pdfs/TJH_40_2_92_100.pdf

40. Hattakitpanitchakul S, Kobbuaklee S, Wudhikarn K, Polprasert C. Prediction of Response to Erythropoiesis Stimulating Agents in Low-Risk Myelodysplastic Syndromes. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* [Internet]. 2021;22(12):4037-42. Disponible en: https://journal.waocp.org/article_89909.html

ANEXOS

https://ucacueedu-my.sharepoint.com/personal/karla_mendez_02_est_ucacue_edu_ec/_layouts/15/onedrive.aspx?id=%2Fpersonal%2Fkarla%5Fmendez%5F02%5Fest%5Fucacue%5Fedu%5Fec%2FDocuments%2FArticulos%20incluidos%20tesis&ga=1

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Kevin Eduardo Betancourth Sanmartín portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **1104890395** y **Karla Nicole Méndez Mendoza** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0106480502**. En calidad de autores y titulares de los derechos patrimoniales del Proyecto de Titulación “**Comparación de Luspatercept y eritropoyetina en el tratamiento de pacientes con síndrome mielodisplásico de bajo riesgo: revisión sistemática**” de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconocemos 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. Autorizamos 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, 07 de agosto del 2026



Firmado electrónicamente por:
**KEVIN EDUARDO
BETANCOURTH
SANMARTIN**

F:

Kevin Eduardo Betancourth Sanmartín

C.I. 1104890395



Validar electrónicamente en FirmasC.
Firmado electrónicamente por:
**KARLA NICOLE MENDEZ
MENDOZA**

F:

Karla Nicole Méndez Mendoza

C.I. 0106480502