



UNIVERSIDAD  
CATÓLICA  
DE CUENCA

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**“ABORDAJE DEL SÍNDROME DE SUPERPOSICIÓN EN  
NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS”**

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

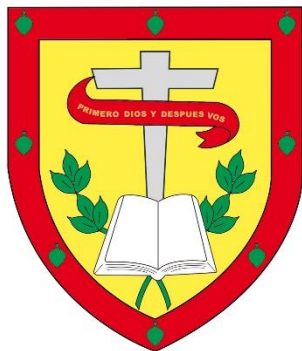
**AUTOR: LUIS CARLOS CARRERA ZAMBRANO**

**DIRECTOR: DR. ESTEBAN ADRIAN REIBAN ESPINOZA**

**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**

**“ABORDAJE DEL SÍNDROME DE SUPERPOSICIÓN EN  
NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS”**

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

**AUTOR: LUIS CARLOS CARRERA ZAMBRANO**

**DIRECTOR: DR. ESTEBAN ADRIAN REIBAN ESPINOZA**

**CUENCA - ECUADOR**

**2024**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**

## DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

**Luis Carlos Carrera Zambrano** portador de la cédula de ciudadanía N° **0957308521**. Declaro ser el autor de la obra: “**Abordaje del síndrome de superposición en neoplasias mieloproliferativas crónicas**”, 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, 23 de julio del 2024.

F: 

**Luis Carlos Carrera Zambrano**

**C.I. 0957308521**

## CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "**Abordaje del síndrome de superposición en neoplasias mieloproliferativas crónicas**" realizado por **Luis Carlos Carrera Zambrano** con documento de identidad No. **0957308521**, 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.

*Dr. Estebán Reibán Espinoza*  
Cédula Profesional CMA2144  
Hematología



F: .....

**Dr. Esteban Adrián Reiban Espinoza**

**DIRECTOR / TUTOR**

**DEDICATORIA**

A Dios, mi madre y mi familia...aquí yace el amor, la confianza, el apoyo y el sacrificio que han hecho durante varios años para poder cumplir mi objetivo, los amo tanto.

*Luis Carlos Carrera Zambrano.*

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a Dios, quien no me ha dejado solo en ningún momento, desde la simpleza de llegar salvo a casa, hasta darme su fortaleza y claridad en los momentos más difíciles de la carrera; a mi madre, quien nunca dijo “no puedo” y sigue dando todo por nosotros, trabajando duro, llorando en silencio y soportando dolores; a mi familia quienes aceptaron, brindaron su consejo y apoyaron mis decisiones desde que empecé a estudiar e hicieron entre todos, el esfuerzo para poder permanecer aquí. De igual manera, agradezco a la Universidad Católica de Cuenca quien me brindó quien a través de sus docentes me ha formado durante estos años de la carrera, otorgando las mejores herramientas para un aprendizaje claro y eficaz; así mismo, mi mayor gratitud a mi director de tesis, el Dr. Esteban Reibán, quien me ha orientado y guiado en la realización de este trabajo y a la Dra. Rosana Córdova, quien me motivó a escoger el área de hematología como tema para mi trabajo de titulación, gracias a sus clases y conocimiento. Finalmente agradezco a la vida misma, la cual nos coloca en lugares o momentos precisos, acercando y alejando personas en el camino, fallando, aprendiendo, ganando y perdiendo; a veces injusta, a veces ecuánime, sencillamente vida...por lo que fuimos, por lo que somos y seremos.

*Luis Carlos Carrera Zambrano.*

## **RESUMEN**

Los síndromes de superposición representan un desafío diagnóstico y terapéutico dentro del área de hematología, sobre todo en patologías que afectan a la célula madre hematopoyética, tales como las neoplasias mieloproliferativas (NMP) y los síndromes mielodisplásicos (SMD). De esta manera, surge una nueva categoría de neoplasias conocidas como SMD/NMP superpuestos, el cual comprende cinco patologías, siendo la que más destaca, la leucemia monomiocítica crónica; de la cual, provienen los otros cuatro subtipos restantes: la monocitosis clonal de significancia indeterminada, la leucemia mieloide crónica atípica, el SMD/NMP con trombocitosis y el SMD/NMP inespecífico; cuyas variaciones radican en las mutaciones genéticas presentadas. Debido a esta serie de alteraciones tanto citogenéticas como moleculares, se planea la realización de una revisión bibliográfica de la literatura, que organice y sintetice la información más actualizada sobre los SMD/NMP superpuestos, con la finalidad de explicar las características diagnósticas y el abordaje terapéutico empleado en este grupo de patologías.

**Palabras clave:** neoplasias, mielodisplásico, mieloproliferativo, perspectivas, síndrome de superposición.

**ABSTRACT**

Overlap syndromes represent a diagnostic and therapeutic challenge within the field of hematology, especially in pathologies affecting the hematopoietic stem cell, such as myeloproliferative neoplasms (MPN) and myelodysplastic syndrome (MDS). Thus, a new category of neoplasms known as superimposed MDS/MPN has emerged, which includes five pathologies, the most outstanding being chronic monomyelocytic leukemia, from which the other four subtypes are derived: clonal monocytosis of undetermined significance, atypical chronic myeloid leukemia, MDS/MPN with thrombocytosis, and unclassifiable MDS/MPN. Their variations lie in the genetic mutations they present. Due to this series of cytogenetic and molecular alterations, a literature review is projected to organize and synthesize the most updated information on superimposed MDS/MPN to explain the diagnostic characteristics and the therapeutic approach used in these pathologies.

**Keywords:** neoplasms, myelodysplastic, myeloproliferative, perspectives, overlap syndrome.

## ÍNDICE

|  |           |
|--|-----------|
| <b>RESUMEN</b> .....   | <b>7</b>  |
| <b>ABSTRACT</b> .....  | <b>8</b>  |
| <b>INTRODUCCIÓN</b> .....  | <b>10</b> |
| <b>MÉTODOLÓGÍA</b> .....   | <b>11</b> |
| <b>DESARROLLO DEL TRABAJO</b> .....                                      | <b>13</b> |
| <b>1. Leucemia Monomielocítica Crónica (LMMC)</b> .....                  | <b>13</b> |
| 1.1. Diagnóstico del LMMC .....  | 13        |
| 1.2. Tratamiento para LMMC .....   | 14        |
| 1.3. Pronóstico para pacientes con LMMC .....                            | 15        |
| <b>2. Monocitosis Clonal de Significancia Indeterminada (MCSI)</b> ..... | <b>15</b> |
| 2.1. Diagnóstico de MCSI .....   | 15        |
| 2.2. Tratamiento del MCSI.....   | 16        |
| 2.3. Pronóstico del MCSI .....   | 16        |
| <b>3. Leucemia Mieloide Crónica Atípica (LMCA)</b> .....                 | <b>16</b> |
| 3.1. Diagnóstico de la LMCA.....   | 16        |
| 3.2. Tratamiento de la LMCA .....  | 17        |
| 3.3. Pronóstico de la LMCA.....  | 18        |
| <b>4. SMD/NMP con Trombocitosis</b> .....                                | <b>18</b> |
| 4.1. Diagnóstico del SMD/NMP con Trombocitosis.....                      | 18        |
| 4.2. Tratamiento del SMD/NMP con Trombocitosis .....                     | 19        |
| 4.3. Pronóstico del SMD/NMP con Trombocitosis .....                      | 20        |
| <b>5. SMD/NMP Inespecífico</b> .....                                     | <b>20</b> |
| 5.1. Diagnóstico del SMD/NMP Inespecífico .....                          | 20        |
| 5.2. Tratamiento del SMD/NMP Inespecífico .....                          | 21        |
| 5.3. Pronóstico del SMD/NMP inespecífico .....                           | 22        |
| <b>CONCLUSIONES</b> .....  | <b>23</b> |
| <b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....  | <b>24</b> |
| <b>ANEXOS</b> .....  | <b>29</b> |

## INTRODUCCIÓN

Las neoplasias mieloproliferativas consisten en una serie de alteraciones clonales que afectan a la célula madre hematopoyética, produciendo un exceso de células mieloides maduras (1); a su vez, los síndromes de superposición son una categoría heterogénea de neoplasias malignas que comparten rasgos tanto del síndrome mielodisplásico (SMD) como de las neoplasias mieloproliferativas (NMP) (2).

En el año 2022, la Organización Mundial de la Salud (OMS), estableció una clasificación del SMD/NMP superpuestos, con el fin de obtener datos que contribuyan al diagnóstico de este grupo de patologías (3), cuya incidencia y prevalencia al día de hoy no cuentan con datos específicos, siendo catalogados como atípicos (4). Dentro de los trastornos que abarcan los SMD/NMP superpuestos, el de mayor incidencia es la leucemia monomiocítica crónica (LMMC) en una relación de 0,6 por cada 100 mil habitantes en Estados Unidos (5), y del cual surgen otros trastornos debido a mutaciones genéticas que desencadenan variantes como la monocitosis clonal de significancia Indeterminada (MCDI) representando entre un 0,5 – 0,11 los casos de citopenias indeterminadas (6), la leucemia mieloide crónica atípica (LMCa) constituyendo 2 de cada 100 casos de LMC (7), el SMD/NMP con Trombocitosis representando 41 de 293 casos de SMD/NMP (8) y el SMD/NMP inespecífico registrándose únicamente 29 casos recopilados de 8 centros médicos en Estados Unidos (9).

En el campo de la investigación, el abordaje del síndrome de superposición ha sido orientado hacia citogenética y biología molecular (10); de manera que, se pueda recopilar la mayor cantidad de datos para el manejo clínico y terapéutico, los cuales en los últimos años han pasado una serie de modificaciones y actualizaciones (11).

La importancia de conocer el abordaje del síndrome de superposición en neoplasias mieloproliferativas crónicas, radica en la poca incidencia y difícil diagnóstico que presentan; de igual manera, este estudio se halla dentro de las prioridades de investigación del Ministerio de Salud Pública, motivo por el cual se realiza la presente revisión bibliográfica.

## **MÉTODOLÓGÍA**

Para la siguiente revisión bibliográfica, se realizó una búsqueda de artículos desde el 20 de julio del 2023 hasta el 10 de abril del 2024, utilizando únicamente la base de datos “PubMed”, aplicando las siguientes palabras claves consultados a través del DeCS/MeSH: “overlap syndromes”, “neoplasms”, “Myelodysplastic”, “myeloproliferative”, “myeloid “, “classification”, “clinical observation”, “high-risk”, “diagnosis”, “perspectives” y “challenges”; de igual manera, se aplicaron operadores booleanos como “AND” y “NOT” para realizar las siguientes sentencias de búsqueda: [“myeloproliferative neoplasms” AND “challenges” AND “perspectives” NOT“ diagnosis”], [“myelodysplastic/myeloproliferative syndromes” AND “overlap neoplasms” AND “diagnosis”], [“myeloid neoplasms” AND “clinical observation” AND “high-risk”] y [“myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms” AND “classification”]. Se obtuvo inicialmente un total de 206 artículos, de los cuales se removieron 153 aplicando los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

### **Criterios de inclusión:**

- Artículos originales que cuenten con argumentación científica relacionada al tema en cuestión.
- Artículos que cuenten con DOI.
- Artículos que hayan sido publicados máximo con 5 años de antigüedad, desde la presente fecha (20 de julio del 2023).
- Artículos en idioma inglés.
- Artículos de acceso libre.

### **Criterios de exclusión:**

- Bibliografía gris.
- Artículos con información insuficiente.
- Artículos que abarquen otras temáticas.
- Artículos que no cumplan con los criterios de búsqueda.

Tras la aplicación de los criterios, se obtuvo 53 artículos que cumplían las bases para ser analizados; de los cuales, se incluyeron 38 de ellos en la investigación final, quedando excluidos 15 artículos que abarcaban otras temáticas, tenían información insuficiente y no cumplían los criterios de búsqueda pese a la aplicación de los filtros. En la siguiente ilustración, se resumen los métodos para la selección.

## DESARROLLO DEL TRABAJO

El síndrome de superposición entre el síndrome mielodisplásico (SMD) y las neoplasias mieloproliferativas (NMP) aluden a un grupo de patologías caracterizadas por la presencia de manifestaciones clínicas y genéticas de ambas enfermedades en un mismo paciente (12), abarcando una serie trastornos heterogéneos cuyo diagnóstico y tratamiento representan al día de hoy, un reto en el área de la salud (13).

En el año 2022, el Consenso Internacional de Neoplasias Mieloides y Leucemias Agudas, estableció una clasificación para los síndromes de superposición entre SMD/NMP, basado en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (14), destacando la leucemia monomiocítica crónica (LMMC), monocitosis clonal de significancia indeterminada (MCSI), leucemia mieloide crónica atípica (LMCa), SMD/NMP con trombocitosis y el SMD/NMP inespecífico (15).

### 1. LEUCEMIA MONOMIELOCÍTICA CRÓNICA (LMMC)

Representa el trastorno con mayor incidencia dentro de los SMD/NMP superpuestos, siendo su edad promedio de diagnóstico los 75 años y caracterizada por la presencia de mutaciones en genes de empalme y modificadores epigenéticos, los cuales son típicos de los trastornos clonales (16).

#### 1.1. Diagnóstico del LMMC

Pueden existir casos de LMMC donde se encuentre displasia en lugar de clonalidad asociada (17), de manera que, se deben tomar en cuenta los siguientes criterios diagnósticos recopilados en la tabla 1.

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos para Leucemia Monomiocítica Crónica.

| <b>Principales hallazgos en exámenes de laboratorio para LMMC</b>                                   |
|---|
| Presencia de monocitosis ( $\geq 0.5 \times 10^9/L$ ) y $\geq 10\%$ del conteo de glóbulos blancos. |
| Citopenia similar a la producida en el síndrome mielodisplásico.                                    |
| Presencia de blastos en $< 20\%$ de células sanguíneas y médula ósea.                               |

---

Presencia de hiper celularidad y monocitosis en examen de médula ósea.

---

Presencia de mutaciones de tipo SRSF2, TET2 o ASXL1.

---

Ausencia de mutaciones de tipo BCR-ABL1.

---

**Fuente:** elaboración propia en base a referencia (17).

## 1.2. Tratamiento para LMMC

El abordaje terapéutico para los pacientes con LMMC, consiste en el alotrasplante de células madres (ACM) (18). Con la introducción del acondicionamiento de intensidad reducida y la aparición de fuentes de donantes alternativas, un mayor número de pacientes pueden acceder al trasplante sin importar si la edad del paciente es muy avanzada (19).

Si bien el acondicionamiento de intensidad reducida se correlaciona con una menor mortalidad sin recaída, las tasas de recaída de la enfermedad son más altas en comparación con los regímenes mieloablativos (20). De manera similar, la terapia citorreductora se suele administrar antes del ACM o antes de un acondicionamiento de intensidad reducida (21). Se prefiere también el uso de hipometilantes como la azacitidina en pacientes con citopenia y con más del 10% de blastos en médula ósea (21). En la siguiente tabla se recopilan resultados de los tratamientos empleados en la LMMC según los autores citados previamente.

**Tabla 2.** Resultados hallados en tratamiento de LMMC.

| Referencia                  | Método                | Resultados   |
|-----------------------------|-----------------------|--|
| Moreno et al. (18)          | Estudio retrospectivo | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacientes con LMMC recibieron un ACM con previo tratamiento de azacitidina, obteniendo una supervivencia general de 87,6 meses.</li> <li>- Pacientes con LMMC no trasplantados tuvieron una supervivencia general de 20,6 meses.</li> </ul> |
| Vittayawacharin et al. (19) | Estudio retrospectivo | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Supervivencia general a tres años en pacientes únicamente tratados con azacitidina fue del 32%.</li> <li>- Supervivencia general a tres años con tratamiento con hipometilantes + ACM fue del 50%.</li> </ul>                               |

---

---

|                     |                        |   |
|---------------------|------------------------|---|
| D'Souza et al. (20) | Estudio<br>prospectivo | <ul style="list-style-type: none"> <li>- La tasa de mortalidad en los primeros 100 días tras el trasplante autólogo fue de un 2%.</li> <li>- La tasa de mortalidad en los primeros 100 días tras ACM fue del 6%.</li> </ul> |
|---------------------|------------------------|---|

---

**Fuente:** elaboración propia en base a referencias (18-20).

### 1.3. Pronóstico para pacientes con LMMC

Existe un sistema específico para el pronóstico de LMMC, el cual establece cuatro variables para determinar un riesgo bajo, intermedio o elevado, valorando la supervivencia en meses; de manera que, se toman en cuenta los siguientes parámetros (22):

- Presencia de mutaciones de tipo ASXL1, NRAS y SETBP1.
- $\geq 5\%$  de blastos en médula ósea.
- $\geq 13 \times 10^9$  de leucocitos y requerimiento de transfusión de glóbulos rojos.

Dependiendo de la cantidad de parámetros encontrados, se puede estimar el riesgo del paciente, siendo: bajo riesgo (ningún parámetro), riesgo intermedio I (un parámetro), riesgo intermedio II (dos a tres) y alto riesgo (cuatro o más) (22).

## 2. MONOCITOSIS CLONAL DE SIGNIFICANCIA INDETERMINADA (MCSI)

Es considerada como un subtipo de LMMC (23) la cual precede al desarrollo de MCSI, sobre todo cuando existe una neoplasia mieloide (24); sin embargo, no cumple todos los criterios correspondientes a una LMMC, por lo cual se la reconoce como una nueva categoría en los SMD/NMP superpuestos, actualmente se la suele considerar como una monocitosis clonal de importancia clínica (25).

### 2.1. Diagnóstico de MCSI

El diagnóstico de este tipo particular de trastorno, representa un reto al compartir características con la LMMC (26), por cual es importante tomar en cuenta los criterios diagnósticos que orientan a una MCSI, recopilados en la tabla 3.

**Tabla 3.** Criterios diagnósticos para Monocitosis Clonal de Significancia Indeterminada.

---

### **Principales hallazgos en exámenes de laboratorio para MCSI**

---

Presencia de monocitosis ( $\geq 0.5 \times 10^9/L$ ) y  $\geq 10\%$  del conteo de glóbulos blancos.

---

Presencia o ausencia de citopenia.

---

Presencia de mutaciones asociadas a neoplasias mieloides.

---

Aumento de blastos y criterios de LMMC sin displasia en examen de médula ósea.

---

**Fuente:** elaboración propia en base a referencia (26).

#### **2.2. Tratamiento del MCSI**

En cuanto al tratamiento, este no se encuentra establecido plenamente en la actualidad, puesto que no cumple con todas las características de una LMMC, no se pueden establecer indicaciones específicas, más que un manejo expectante en caso de indicadores de malignidad (27).

#### **2.3. Pronóstico del MCSI**

En pacientes con monocitosis clonal y leucemia monomiocítica crónica, las mutaciones somáticas son indicadores de una progresión de la enfermedad; un estudio realizado por el servicio de diagnóstico de malignidades hematológicas, en el año 2018 estableció que de los 65 pacientes usados para el estudio, cerca del 40% de ellos presentaba mutaciones con una alta frecuencia de carga clonal, indicando un estadio más avanzado, lo que permite tomar una mejor postura para el abordaje terapéutico (28).

### **3. LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA ATÍPICA (LMCA)**

Este tipo de leucemia por su parte representa un desafío en su diagnóstico por su semejanza con la LMMC, caracterizada por la presencia de neutrofilia displásica en ausencia de eosinofilia y monocitosis (29); además, actualmente se han podido establecer ciertas diferencias tales como la carencia del cromosoma Filadelfia (gen BCR-ABL1) (30).

#### **3.1. Diagnóstico de la LMCA**

Una de las principales características de este tipo de leucemia, es la notable disgranulopoyesis junto con células mieloides inmaduras (31). Los demás criterios para el diagnóstico se recopilan en la tabla 4.

**Tabla 4.** Criterios diagnósticos para Leucemia Mieloide Crónica Atípica.

| <b>Principales hallazgos en exámenes de laboratorio para LMCA</b>                              |
|--|
| Presencia de leucocitosis ( $\geq 13 \times 10^9/L$ ) con aumento de neutrófilos.              |
| Monocitosis absoluta o mínima.   |
| Citopenia similar a la producida en el síndrome mielodisplásico.                               |
| Presencia de blastos en $< 20\%$ de células sanguíneas y médula ósea.                          |
| Disgranulopoyesis (hipo/hiperpigmentación de neutrófilos) con o sin aglomeración de cromatina. |
| Ausencia de eosinofilia.   |
| Hiperplasia de médula ósea con proliferación granulocítica.                                    |
| Presencia de mutaciones de tipo SETBP1 y ASXL1.  |
| Ausencia de mutaciones de tipo BCR-ABL1.   |

**Fuente:** elaboración propia en base a referencia (30).

### 3.2. Tratamiento de la LMCA

El abordaje terapéutico se realiza en torno al riesgo que los pacientes presenten; es decir, si el paciente presentase características proliferativas o síntomas constitucionales se puede manejar con hidroxiurea; el trasplante alogénico de células madres, es la medida más usada para los pacientes; sin embargo, se contraindica a pacientes muy adultos por las comorbilidades asociadas; de manera que, son los factores de riesgo individuales que presenten los pacientes, los que influyen su supervivencia (29). Los resultados en base al tratamiento se recopilan en la siguiente tabla:

**Tabla 5.** Resultados hallados en tratamiento de LMCA.

| <b>Referencia</b>       | <b>Método</b>       | <b>Resultados</b>  |
|-------------------------|---------------------|--|
| Patnaik y Tefferi. (29) | Estudio prospectivo | <ul style="list-style-type: none"> <li>- La supervivencia libre de recaída para pacientes con ACM fue del 36%.</li> <li>- El 40% restante de los pacientes sufrieron una recaída de la enfermedad.</li> <li>- El 24% restante tuvieron un aumento de la mortalidad sin recaída.</li> </ul> |

|            |                       |  |
|------------|-----------------------|--|
| Zhang (30) | Estudio retrospectivo | <ul style="list-style-type: none"> <li>- La mediana de supervivencia de los pacientes ronda entre los 11 y 40 meses.</li> <li>- La presencia de más de 4 mutaciones acorta la supervivencia de los pacientes por tratamientos ineficaces.</li> </ul> |
|------------|-----------------------|--|

**Fuente:** elaboración propia en base a referencias (29-30).

### 3.3. Pronóstico de la LMCA

La estratificación de riesgo de este tipo de leucemia se da en base al desarrollado por Mayo Clinic en el año 2017, donde se establecen los siguientes factores de riesgo: edad mayor a 67 años, hemoglobina menor a 10 g/dl y presencia de mutaciones en el gen TET2; con el fin de diferenciar dos categorías de riesgo: bajo (ningún o un factor) y alto (dos o más factores) (29). Sin embargo, el conceso no resulta claro debido a que la mediana de supervivencia general es de 10 a 29 meses, teniendo que realizar un pronóstico independiente a cada paciente (29).

## 4. SMD/NMP CON TROMBOCITOSIS

Es generado a raíz de la presencia de sideroblastos en anillos o mutaciones en el gen SF3B1, los cuales producen trombocitosis ( $>450 \times 10^9/L$ ) y proliferación de grandes megacariocitos inusuales, similares a los que se encuentran en la NMP negativa para BCR-ABL1 (31).

### 4.1. Diagnóstico del SMD/NMP con Trombocitosis

Los pacientes con SMD/NMP con Trombocitosis han mostrado mutaciones genéticas como SF3B1 (85%) y JAK2V617F (50%), principalmente (31). Los demás criterios se recopilan en la tabla 6.

**Tabla 6.** Criterios diagnósticos para SMD/NMP con Trombocitosis.

| <b>Principales hallazgos en exámenes de laboratorio para SMD/NMP con trombocitosis</b> |
|--|
| Trombocitosis ( $>450 \times 10^9/L$ ).  |
| Presencia de anemia similar a la producida en el síndrome mielodisplásico.             |
| Presencia de blastos en $<1\%$ de células sanguíneas y $<5\%$ en médula ósea.          |
| Presencia de mutación en gen SF3B1.  |

---

Ausencia de mutaciones de tipo BCR-ABL1.

---

No presentar antecedentes de alguna neoplasia de tipo SMD/NMP.

---

**Fuente:** elaboración propia en base a referencia (31)

#### 4.2. Tratamiento del SMD/NMP con Trombocitosis

En cuanto al tratamiento que los pacientes llevan, no existe un manejo específico, en su mayoría son recetados con antiagregantes plaquetarios y terapias de citorreducción con hidroxiurea (33).

En otros casos se trata la anemia con fármacos que estimulan de la eritropoyesis; de igual manera, para reducir la necesidad de transfusiones, es posible utilizar lenalidomida, la cual actúa como un inmunomodulador para la médula ósea (34).

Los resultados más destacados en base al tratamiento del SMD/NMP con Trombocitosis se recopilan en la siguiente tabla:

**Tabla 7.** Resultados hallados en base al tratamiento del SMD/NMP con Trombocitosis.

| Referencia              | Método                | Resultados  |
|-------------------------|-----------------------|---|
| Mangaonkar et al. (33)  | Estudio retrospectivo | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Los estimulantes de la eritropoyetina fueron utilizados en el 21% de los casos con anemia.</li> <li>- El 5% de los pacientes recibió terapia con inmunomoduladores (lenalidomida).</li> <li>- La supervivencia general de los pacientes basado en categorías de riesgo, denotaba un 81% de riesgo muy bueno.</li> </ul>  |
| Patnaik y Tefferi. (34) | Estudio prospectivo   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacientes que recibieron terapia con hidroxiurea denotaron una reducción significativa de eventos trombóticos, donde apenas el 3,7% los padeció tras 27 meses de seguimiento.</li> <li>- Pacientes con administración de citorreductores alternativos a la hidroxiurea como el interferón alfa, mostraron remisiones hematológicas hasta en un 80%.</li> </ul> |

---

**Fuente:** elaboración propia en base a referencias (33-34).

### 4.3. Pronóstico del SMD/NMP con Trombocitosis

En base a un estudio realizado por Mayo Clinic en el año 2016 a 81 pacientes, se pudo identificar que existen más mutaciones en pacientes con SMD/NMP con trombocitosis, siendo las mutaciones SF3B1, JACK2 V617F, TET2 y ASXL1 las de peor pronóstico las mutaciones SF3B1 y ASXL1. De igual manera, se establecen 3 categorías de riesgo en base a los factores de riesgo presentes, puntuando (34):

- 2 puntos si el cariotipo es anormal.
- 1 punto si la mutación presente es SF3B1 o ASXL1.
- 1 punto si la hemoglobina es menor a 10 g/dl.

De manera que, se habla de un riesgo bajo si la puntuación es de 0, riesgo intermedio si la puntuación es de 1 punto y riesgo alto si la puntuación es mayor o igual a dos puntos (34).

## 5. SMD/NMP INESPECÍFICO

Es un término que se usa para categorizar casos que tienen características clínicas, morfológicas y moleculares de Neoplasias Mieloproliferativas (35); sin embargo, carecen de criterios de diagnóstico para cualquier tipo de NMP o que tienen características que se superponen entre distintos tipos de NMP ya estudiados (36).

### 5.1. Diagnóstico del SMD/NMP Inespecífico

El SMD/NMP inespecífico puede imitar a una neoplasia mieloproliferativa en fase acelerada, pudiéndose identificar mutaciones de tipo ASXL1, SRSF2, SETBP1, JAK2 y TET2 principalmente (29). Los criterios diagnósticos se recopilan en la tabla 8.

**Tabla 8.** Criterios diagnósticos para SMD/NMP Inespecífico.

| <b>Principales hallazgos en exámenes de laboratorio para SMD/NMP Inespecífico</b>   |
|---|
| Presencia de neoplasia mieloides con características mielodisplásicas/mieloproliferativas que no cumple criterios de ninguno de los tipos de SMD/NMP. |
| Citopenia similar a la producida en el síndrome mielodisplásico.  |
| Presencia de blastos en <20% de células sanguíneas y médula ósea.   |

---

Trombocitosis ( $\geq 450 \times 10^9/L$ ) y leucocitosis ( $\geq 13 \times 10^9/L$ ).

---

Presencia de clonalidad citogenética o mutaciones somáticas.

---

Ausencia de mutaciones de tipo BCR-ABL1.

---

**Fuente:** elaboración propia en base a referencia (29).

## 5.2. Tratamiento del SMD/NMP Inespecífico

Para el tratamiento de este tipo de neoplasia, se considera el uso de agentes hipometilantes (AHM); en base a un estudio realizado en 135 pacientes, se pudo evidenciar que un paciente tuvo una remisión completa; mientras que, dos pacientes tuvieron una remisión parcial y 1 paciente tuvo una remisión citogenética completa, lo que resultó en una tasa de respuesta general del 19% (38).

De igual manera, se puede considerar un trasplante alogénico, lo que indica mejor supervivencia, según un estudio de la Clínica Mayo y Moffitt que encontró que el 63% de los pacientes con SMD/NMP inespecífico no experimentaron ninguna complicación durante una media de 61 meses (38). Los resultados en base al tratamiento se recopilan en la siguiente tabla:

**Tabla 9.** Resultados hallados en el tratamiento del SMD/NMP Inespecífico.

| Referencia             | Método                | Resultados   |
|------------------------|-----------------------|--|
| Gerke et al.<br>(36)   | Estudio retrospectivo | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacientes que recibieron terapia con hipometilantes antes del alotrasplante presentaron una menor recaída en 3 años (22%).</li> <li>- La supervivencia de los pacientes con el uso de AHM aumentó a un 43%, en contraste a pacientes sometidos a terapia citotóxica.</li> </ul> |
| Mangaonkar et al. (38) | Estudio prospectivo   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- No hubo diferencias significativas en los tratamientos aplicados entre los tipos de SMD/NMP inespecíficos.</li> <li>- La supervivencia de estos pacientes fue más corta en cuanto al tipo de características presentadas, siendo de manera general 26 meses.</li> </ul>         |

**Fuente:** elaboración propia en base a referencias (36,38).

### **5.3. Pronóstico del SMD/NMP inespecífico**

La supervivencia establecida para este tipo de neoplasia, se orienta hacia la similitud clínica o genética que tenga con cualquiera de los subtipos descritos previamente (38); de igual manera, existen factores que se asocian a un peor pronóstico tales como una edad mayor a los 65 años, la presencia de blastos en médula ósea o las mutaciones de tipo TP53 o CBL (38).

## CONCLUSIONES

El síndrome de superposición entre el síndrome mielodisplásico y las neoplasias mieloproliferativas sin duda comprende una serie de patologías complejas en su diagnóstico y tratamiento; en el desarrollo de esta revisión bibliográfica, se ha procurado recopilar y sintetizar la información más actualizada de las cinco patologías que abarca el SMD/NMP.

Dentro de los hallazgos expuestos en la investigación se destaca la leucemia monomiocítica crónica, el cual fue el tipo de SMD/NMP más frecuente entre los pacientes en relación a los demás. De igual manera, la presencia de múltiples mutaciones en los genes, resulta característico de este tipo de patologías; además, se reconoce al alotrasplante de células madres como el mejor método terapéutico general para los pacientes con alguno de los tipos de SMD/NMP.

Se recomienda continuar investigando sobre las nuevas formas de potenciar el tratamiento de los pacientes con SMD/NMP; donde a grandes rasgos, mediante la combinación con agentes hipometilantes o citorreductores previo a la realización del alotrasplante, parece potenciar su efecto en los pacientes, mejorando la supervivencia de los mismos. Sin embargo, se requiere conocer los efectos adversos tras la implementación de estas terapias combinadas en los pacientes, donde en la actualidad la información es insuficiente.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Brkic S, Meyer S. Challenges and perspectives for therapeutic targeting of myeloproliferative neoplasms. *HemaSphere* . 2021;5(1):516.
2. Karantanos T, Jain T, Moliterno A, Jones R, De Zern A. Sex-related differences in chronic myeloid neoplasms: From the clinical observation to the underlying biology. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2595.
3. Khoury J, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley J, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703–19.
4. Fontana D, Elli E, Pagni F, Piazza R. Myelodysplastic syndromes/myeloproliferative overlap neoplasms and differential diagnosis in the WHO and ICC 2022 era: A focused review. *Cancers (Basel)*. 2023;15(12):3175.
5. Patnaik M, Tefferi A. Chronic myelomonocytic leukemia: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2022;97(3):352–72
6. Groarke E, Young NS. Aging and hematopoiesis. *Clin Geriatr Med*. 2019;35(3):285–93.
7. Castellino A, Santambrogio E, Rapezzi D, Massaia M. Atypical Chronic Myeloid Leukemia: New developments from molecular diagnosis to treatment. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(10):1104.
8. Malcovati L, Stevenson K, Papaemmanuil E, Neuberg D, Bejar R, Boulwood J, et al. SF3B1-mutant MDS as a distinct disease subtype: a proposal from the International Working Group for the Prognosis of MDS. *Blood*. 2020;136(2):157–70.
9. Kanagal R, Orazi A, Hasserjian R, Arber D, Reichard K, Hsi E, et al. Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms-unclassifiable with isolated isochromosome 17q represents a distinct clinico-biologic subset: a multi-institutional collaborative study from the Bone Marrow Pathology Group. *Mod Pathol*. 2022;35(4):470–9.

10. Arber D, Orazi A, Hasserjian R, Borowitz M, Calvo K, Kvasnicka H, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022;140(11):1200–28.
11. Kuykendall A, Tokumori F, Komrokji R. A Critical Review of the Myelodysplastic Syndrome/Myeloproliferative Neoplasm (MDS/MPN) Overlap Syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2021;35(2):337–52.
12. Tanaka T, Bejar R. MDS overlap disorders and diagnostic boundaries. *Blood*. 2019;133(10):1086–95.
13. Hunter A, Padron E. Molecular genetics of MDS/MPN overlap syndromes. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2020;33(3):10-5.
14. Falini B, Martelli M. Comparison of the International Consensus and 5th WHO edition classifications of adult myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. *Am J Hematol*. 2023;98(3):481–92.
15. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle A, Araujo I, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720–48.
16. Cargo C, Cullen M, Taylor J, et al. The use of targeted sequencing and flow cytometry to identify patients with a clinically significant monocytosis. *Blood*. 2019; 133(12):1325-34.
17. Palomo L, Meggendorfer M, Hutter S, et al. Molecular landscape and clonal architecture of adult myelodysplastic/ myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2020; 136(16):1851-62.
18. Moreno Berggren D, Kjellander M, Backlund E, Engvall M, Garelius H, Lorenz F, et al. Prognostic scoring systems and comorbidities in chronic myelomonocytic leukaemia: a nationwide population-based study. *Br J Haematol*. 2021;192(3):474–83
19. Vittayawacharin P, Kongtim P, Ciurea SO. Allogeneic stem cell transplantation for patients with myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol*. 2023;98(2):322–37.

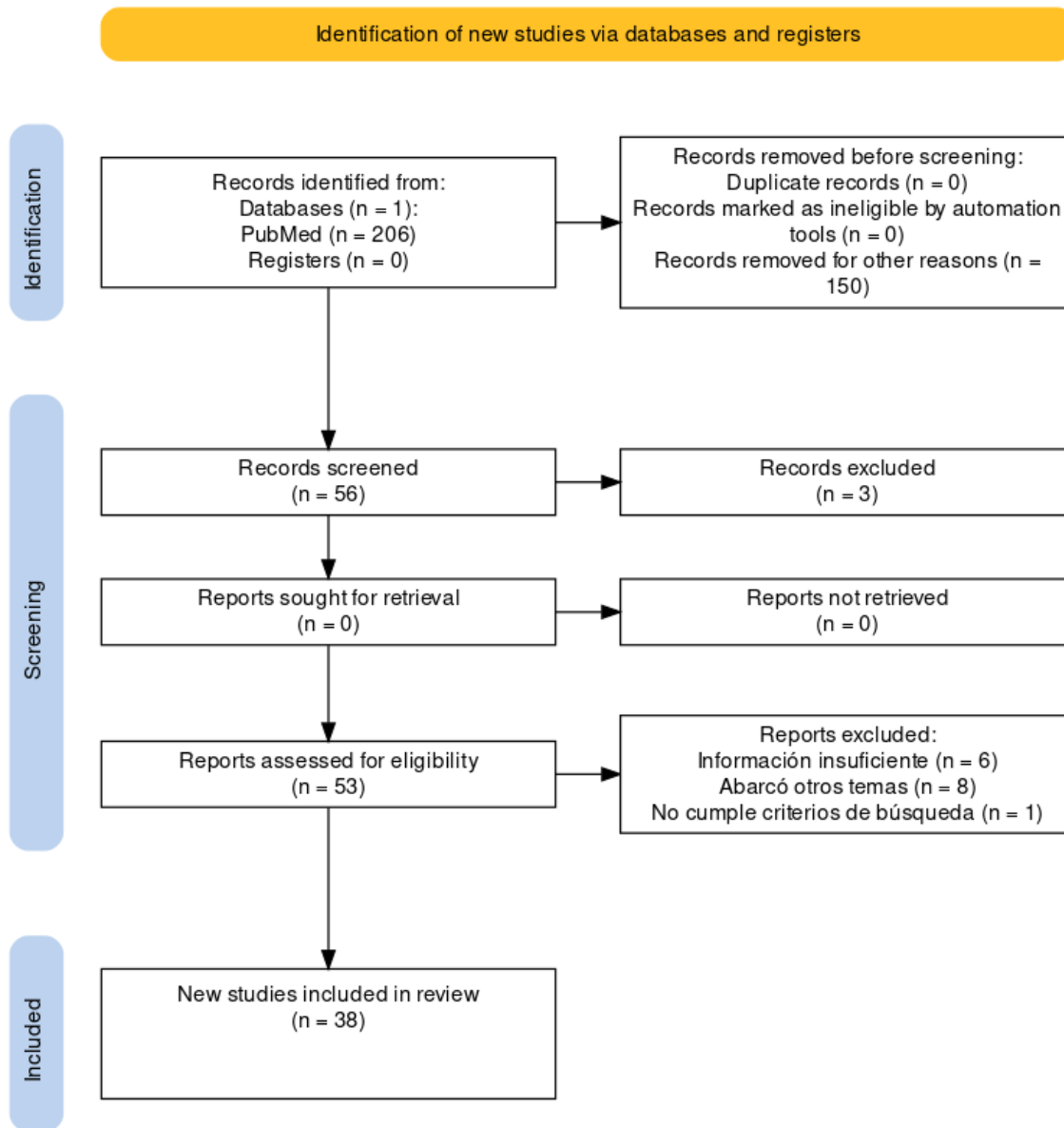
20. D'Souza A, Fretham C, Lee SJ, Arora M, Brunner J, Chhabra S, et al. Current Use of and Trends in Hematopoietic Cell Transplantation in the United States. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020;26(8):177–82.
21. Wedge E, Hansen JW, Dybedal I, Creignou M, Ejerblad E, Lorenz F, et al. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Chronic Myelomonocytic Leukemia: Clinical and Molecular Genetic Prognostic Factors in a Nordic Population. *Transplant Cell Ther.* 2021;27(12):991-9
22. Patnaik MM, Tefferi A. Chronic myelomonocytic leukemia: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2022;97(3):352–72.
23. Valent P, Orazi A, Savona MR, Patnaik MM, Onida F, van de Loosdrecht AA, et al. Proposed diagnostic criteria for classical chronic myelomonocytic leukemia (CMML), CMML variants and pre-CMML conditions. *Haematologica.* 2019;104(10):35–49.
24. Arber D, Orazi A. Update on the pathologic diagnosis of chronic myelomonocytic leukemia. *Mod Pathol.* 2019;32(6):732–40.
25. Germing U, Gattermann N. Mastering the multitude of monocytoses. *Haematologica.* 2019;104(10):1912–4.
26. Gallì A, Todisco G, Catamo E, Sala C, Elena C, Pozzi S, et al. Relationship between clone metrics and clinical outcome in clonal cytopenia. *Blood.* 2021;138(11):965-976.
27. Kasprzak A, Assadi C, Nachtkamp K, Rudelius M, Haas R, Giagounidis A, et al. Monocytosis at the time of diagnosis has a negative prognostic impact in myelodysplastic syndromes with less than 5% bone marrow blasts. *Ann Hematol.* 2023;102(1):99–106.
28. Cazzola M. Clonal monocytosis of clinical significance. *Blood.* 2019;133(12):1271–2.
29. Patnaik M, Tefferi A. Atypical chronic myeloid leukemia and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm, not otherwise specified: 2023 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2023;98(4):681–9

30. Zhang H, Wilmot B, Bottomly D, Dao K, Stevens E, Eide C, et al. Genomic landscape of neutrophilic leukemias of ambiguous diagnosis. *Blood*. 2019;134(11):867–79.
31. Palomo L, Acha P, Solé F. Genetic aspects of myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Cancers (Basel)*. 2021;13(9):2120.
32. Castellino A, Santambrogio E, Rapezzi D, Massaia M. Atypical Chronic Myeloid Leukemia: New developments from molecular diagnosis to treatment. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(10):1104.
33. Mangaonkar A, Lasho T, Ketterling R, Reichard K, Gangat N, Al-Kali A, et al. Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms with ring sideroblasts and thrombocytosis (MDS/MPN-RS-T): Mayo-Moffitt collaborative study of 158 patients. *Blood Cancer J*. 2022;12(2).
34. Patnaik M, Tefferi A. Myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts (MDS-RS) and MDS/myeloproliferative neoplasm with RS and thrombocytosis (MDS/MPN-RS-T) – “2021 update on diagnosis, risk-stratification, and management”. *Am J Hematol*. 2021;96(3):379–94.
35. Patnaik M, Tefferi A. Chronic Myelomonocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol*. 2020;95(1):97–115.
36. Gerke M, Christodoulou I, Karantanos T. Definitions, biology, and current therapeutic landscape of myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Cancers (Basel)*. 2023;15(15):38-5.
37. Shuai W, Zuo Z, Li N, Garces S, Jelloul FZ, Ok C, et al. ETNK1 mutation occurs in a wide spectrum of myeloid neoplasms and is not specific for atypical chronic myeloid leukemia. *Cancer*. 2023;129(6):878–89.
38. Mangaonkar A, Swoboda D, Coltro G, Lasho T, Novotny P, Pophali P, et al. Clinicopathologic characteristics, prognostication and treatment outcomes for

myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm, unclassifiable (MDS/MPN-U): Mayo Clinic-Moffitt Cancer Center study of 135 consecutive patients. *Leukemia*. 2020;34(2):656–61.

## ANEXOS

## Anexo 1. Diagrama de flujo de selección de estudios.




**Fuente:** [https://estech.shinyapps.io/prisma\\_flowdiagram/](https://estech.shinyapps.io/prisma_flowdiagram/)

**AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

**Luis Carlos Carrera Zambrano** portador de la cédula de ciudadanía N° **0957308521**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del Proyecto de Titulación “**Abordaje del síndrome de superposición en neoplasias mieloproliferativas crónicas**” 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, 23 de julio del 2024.

F: ..... 

**Luis Carlos Carrera Zambrano**  
C.I. 0957308521