



Guías Prácticas Clínicas

PARA DIAGNÓSTICO Y

TRATAMIENTO DE LAS

NEOPLASIAS

MIELODISPLÁSTICAS

Aprobadas por la Sociedad Chilena de Hematología SOCHIHEM 2025

Declaración

Este documento es una guía que contiene orientaciones generales para el manejo de las Neoplasia Mielodisplásticas, las cuales deben ser interpretadas y aplicadas de acuerdo con cada caso individual. La Guías se realizaron con el objetivo de proporcionar información para facilitar las decisiones médicas y están basadas en la mejor información disponible en agosto 2025.

Conflicto de interés

El desarrollo de estas guías de práctica clínica ha sido realizado por trabajo no remunerado de un grupo médico de la Sociedad Chilena de Hematología (SOCHIHEM). La SOCHIHEM está comprometida con una actualización periódica de acuerdo con la nueva información científica disponible que se considere importante.

Autores:

- Dra. Ximena Valladares – Hematóloga Hospital del Salvador y Clínica Alemana
- Dra. Valentina Goldschmidt – Hematóloga Fundación Arturo López Pérez
- Dr. Ignacio Corvalán – Hematólogo Clínica Las Condes
- Dra. Rocío Osorio – Hematóloga Hospital de La Serena
- Dra. Daniela Zambrano – Hematóloga Hospital de Temuco
- Dra. Javiera Pérez – Hematóloga Hospital Barros Luco

ALCANCE DE LA GUÍA

Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere:

- Personas mayores de 15 años con diagnóstico de Neoplasia Mielodisplásica

Usuarios a los que está dirigida la guía:

Médicos Hematólogos, Médicos Internistas, Médicos Intensivistas y otros que intervienen en el manejo y tratamiento de pacientes hemato-oncológicos adultos. Otros profesionales de la salud con responsabilidades en la atención y cuidados de pacientes hemato-oncológicos: enfermeras, kinesiólogos, químicos farmacéuticos, tecnólogos médicos y psicólogos, directivos de instituciones de salud, entre otros.

OBJETIVOS

Esta guía de manejo actualizada de los SMD, es una referencia que da lineamientos para mejorar el manejo integral y calidad de vida de nuestros pacientes.

Sus objetivos son:

- Proporcionar recomendaciones clínicas sobre diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los SMD, basadas en la mejor evidencia científica disponible, en el consenso de expertos y adaptado al contexto nacional
- Promover la estandarización de la atención en los distintos niveles del sistema de salud, asegurando una práctica clínica uniforme.
- Contribuir a la reducción de la mortalidad ajustada por edad asociada a los SMD en Chile.

TABLA DE CONTENIDOS

- I. INTRODUCCION
- II. EPIDEMIOLOGÍA
- III. ESTUDIO DIAGNOSTICO
- IV. CRITERIOS DIAGNOSTICOS
- V. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL
- VI. CLASIFICACIÓN SMD
- VII. ESTRATIFICACIÓN
- VIII. TRATAMIENTO
- IX. BIBLIOGRAFIA

I. INTRODUCCIÓN

Las neoplasias mielodisplásicas (SMD) representan un grupo heterogéneo de enfermedades clonales caracterizados por hematopoyesis inefectiva, citopenias periféricas y displasia de una o más series hematopoyéticas. Fisiopatológicamente los mecanismos para su desarrollo son variados, incluyendo variables genéticas, epigenéticas, desregulación inmunológica y del medio ambiente medular. Estos eventos resultan en aumento de la apoptosis celular y citopenias¹

Aunque la mayoría de los pacientes, especialmente los de bajo riesgo, fallecen a consecuencia de la insuficiencia medular, existe un alto riesgo de desarrollar leucemia aguda, el cual se incrementa exponencialmente en mayores de 60 años.

Desde la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2001, los SMD se reconocen como una neoplasia hematológica mielóide.

II. EPIDEMIOLOGÍA

Un 80% de los SMD se diagnostican en personas mayores de 60 años. La edad media es de 71-76 años, con un leve predominio en hombres. Sólo 6% de los casos se presentan en pacientes menores de 50 años¹. Es sabido que las comorbilidades aumentan con la edad y afectan el plan terapéutico, tolerancia y resultados en pacientes con cáncer. Según el MDS-CI (MDS comorbidity index) 5 comorbilidades (enfermedad cardíaca, daño hepático moderado a severo, enfermedad pulmonar severa, enfermedad renal y tumor sólido) se asocian en forma independiente al riesgo de muerte no leucémico en pacientes con SMD²

La incidencia anual internacional es alrededor de 4 x -100.000 hbts/año, dependiendo del área geográfica⁴

En Chile no existen datos de incidencia o prevalencia.

Los SMD pueden ser de novo o secundarios por exposición a agentes que dañan el ADN, entre los que destacan varios quimioterápicos del grupo de los alquilantes (Clorambucil, Melfalan y Ciclofosfamida) y de los inhibidores de la topoisomerasa II (Topotecan, Etopósido y Antraciclina) además de las radiaciones y otros tóxicos ambientales como el benceno y el kerosen. El riesgo de desarrollar este síndrome está influenciado por factores genéticos, a los cuales se suman anormalidades del microambiente medular y factores epigenéticos⁵

III. ESTUDIO DIAGNÓSTICO

A. Clínica

Clínicamente, el espectro de presentación varía desde pacientes asintomáticos (50% al diagnóstico) hasta citopenias sintomáticas y rápida progresión a leucemia aguda. Se debe diferenciar entre SMD y displasia morfológica, la cual puede estar presente en otras entidades como infección por VIH y déficit de vitB12⁵

La sintomatología más frecuente es el síndrome anémico en 50% de los casos, seguido por síntomas constitucionales en un 35% y hemorragias 10% ⁵

Los fenómenos autoinmunes se observan en alrededor de un 10%- 20% de los pacientes con SMD, siendo más frecuentes hipotiroidismo, trombocitopenia inmune, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, anemia hemolítica autoinmune, vasculitis. La concomitancia de enfermedad autoinmune y SMD es más frecuente en mujeres con niveles bajos de Hb⁶. Se ha estudiado la relación entre la presencia de enfermedad autoinmune y sobrevida en pacientes con SMD y los resultados son heterogéneos. Sin embargo, la mayoría de los estudios sugieren mejor pronóstico en términos de sobrevida global y transformación a LMA⁶.

B. Morfología

En sangre periférica se deben contar al menos 200 células, buscando características de mielodisplasia.

En médula ósea, se recomienda contar al menos 500 células.

Para considerar una línea displásica, en ambos casos, se requiere al $\geq 10\%$ de sus elementos dismórficos. Las características de la sangre periférica y médula ósea displasia se resumen en la Tabla 1⁵

La evaluación del frotis de la médula debe incluir tinción de fierro (reacción azul de prusia) para evaluar la presencia y número de sideroblastos en anillo. Éstos se definen como al menos 5 gránulos en disposición perinuclear (ocupando 1/3 o más del contorno nuclear)⁷

Tabla 1: Características morfológicas

LINAJE CELULAR		
Eritroide	Mieloide	Megacariocítico
Sangre Periférica		
Anisocitosis	Pseudo Pelger-Huet	Anisocitosis plaquetarias
Poiquilocitosis	Hipogranulación/agranulocitos	Macroplaquetas
Punteado basófilo	Blastos	
Médula ósea		
Multinuclearidad	Gigantismo nuclear	Formas monolobulares grandes
Puentes internucleares	Pseudo Pelger-Huet	Elementos binucleados pequeños

Bordes nucleares irregulares	Granulocitos hipogranulares/agranulares	Núcleo disperso
Cambios megalo-blastoides	Hipersegmentación nuclear	Micromegacariocitos
Sideroblastos en anillo	Pseudo gránulos Chedak-Higashi	Desgranulación
Inclusiones citoplasmáticas	Núcleo en anillo Alteración de la condensación cromatínica (clumping)	
Punteo citoplasmático		
Hemoglobinización incompleta		
Cariorrexis		
Mitosis anómala		

C. Estudio medular:

Mielograma: permite evaluar principalmente las alteraciones displásticas y hacer conteo de blastos. Con la muestra de aspirado medular se realizan las técnicas especializadas (citometría de flujo, citogenética y biología molecular) descritas más abajo.

Biopsia de Médula Ósea

Clásicamente los SMD tienen una médula ósea hipercelular. Sin embargo, 10-20% son hipocelulares lo que debe distinguirse de una anemia aplásica (AA).

La distinción entre estas dos entidades puede ser difícil (tabla 2). Un incremento de los CD34+, la presencia de sideroblastos en anillos, fibrosis o displasia de alguna serie y contar con alteraciones clonales permite distinguir un SMD hipoplástico de una AA⁹

Además de estos parámetros, se considera SMD hipoplástico a todo paciente menor de 65 años con celularidad disminuida para la edad (independiente del %) y a todo paciente > 65 años con celularidad menor al 25%¹⁰

Tabla 2. Diferencias entre AA y SMD hipoplástico

	AA	SMD hipoplástico
Edad	Bimodal	añosos
Displasia	Eritroide	Bi – trilineal
Macrocitosis	En asociación con HPN	Prevalente
Celularidad MO	Disminuida	Disminuida
Neutrófilos anormales	-	+
Megacariocitos anormales	-	+
Blastos	-	+/-
Fibrosis	-	ocasional
Clon HPN	20-30%	+/-
Citogenética	normal	50% anormal
Mutaciones	Ocasional	Frecuente

Un 10% a 20% de los SMD pueden tener mielofibrosis. La presencia de fibrosis grado 2-3 tiene impacto pronóstico, con menor sobrevida global y mayor tasa de transformación a LMA. Se asocia además a altos requerimientos transfusionales, trombocitopenia y citogenética adversa.

La fibrosis en SMD debe distinguirse de otras neoplasias mieloides con fibrosis ¹¹

- Leucemia Mielomonocítica Crónica (LMMC)
- Leucemia Mieloide Aguda Megacariocítica (LMA M7)
- Panmielosis aguda con fibrosis
- Mielofibrosis Primaria (MFP)

D. Citometría

En 2023 fueron publicadas guías de consenso de la European LeukemiaNet para la orientación de los estudios inmunofenotípicos en los SMD, proponiendo un panel mínimo de screening para SMD ¹²

El estudio con citometría permite pesquisar patologías que pueden manifestarse con displasia morfológica, como leucemia de linfocitos grandes granulares.

Cabe destacar que el recuento de blastos para el diagnóstico de SMD vs LMA es morfológico y no por citometría de flujo, dado que existen variables pre analíticas que alteran los resultados.

E. Citogenética

Las alteraciones citogenéticas se identifican en un 45% de los pacientes con SMD. El análisis citogenético tiene su mayor rol en determinar clonalidad en pacientes con sospecha de SMD. Para el análisis citogenético se deben analizar 20 metafases. Las anomalías cromosómicas se observan en el 50 %, siendo las más frecuentes (del)5q, -7, +8 y (del)20q.

Los casos de citopenia con del(5q), -7/del(7q) o cariotipo complejo, que no tiene criterio de displasia morfológica, pueden ser diagnosticados de MDS de acuerdo a los criterios de ICC ¹³

Si hay menos de 20 metafases analizables por citogenética o no hay mitosis, se sugiere un panel básico de FISH para mielodisplasia, que incluya evaluación de cromosomas 5, 8, 7, 17, 20, Y ⁴

F. Biología Molecular

Al igual que en otras neoplasias mieloides en los SMD se han más de 90% de mutaciones somáticas adquiridas. La secuenciación génica es útil para conocer las mutaciones presentes en cada paciente, ayudando en algunos casos al diagnóstico de SMD (indica clonalidad en pacientes con cariotipo normal) y a determinar pronóstico y respuesta a tratamiento.

En los últimos años se han descubierto una cantidad creciente de genes con mutaciones somáticas que influyen en el desarrollo y pronóstico de esta enfermedad. Las mutaciones más frecuentemente encontradas en SMD se muestran en la tabla 3 ⁴. Según diferentes estudios, las mutaciones RUNX1, EZH1 y TP53 se han asociado consistentemente con peor pronóstico, mientras que SF3B1, se asocia con pronóstico favorable y mejor sobrevida. Frecuentemente se encuentra en presencia de sideroblastos en anillo ¹

Tabla 3. Mutaciones más frecuentes en SMD

Función del gen	Gen	Frecuencia (%)
Regulador epigenético	TET2	15-25
	ASXL1	10-20
	DNMT3A	10
	IDH1/2	5-10
Factores splicing	SF3B1	15-30
	SRSF2	10-15
	U2AF1	5-10
Factores de transcripción	RUNX1	10-15
	TP53	5-10
	ETV6	3
Moléculas de señalización	NRAS/KRAS	10
Complejo cohesina	STAG2	5-7

G) Estudios diagnósticos en SMD

- Mandatorio: frotis de sangre periférica + reticulocitos, mielograma, BMO, estudio citogenético, tinción pearls.
- Recomendado: FISH, citometría de flujo
- Sugerido: análisis de mutaciones (NGS)
- Otros: mutación JAK2 (en presencia de trombocitosis y/o fibrosis), cKIT (SMD asociado a mastocitosis), PDGFRA-PDGFRB, FGFR1 y PCM1-JAK2 en casos con eosinofilia.

IV. CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE SMD

Pre-requisitos	Criterios relacionados a SMD	Co-criterios
Citopenias persistentes (4 meses) en 1 ó más series hematopoyéticas: -Hb<12 gr/dl (M) <13gr/dl (H) -RAN < 1800 -Plq <150000/mm3	Displasia >10% de células en 1 ó mas series hematopoyéticas	Hallazgos sugerentes de SMD en estudio histológico o por IHQ en BMO
Exclusión de otras causas de citopenias/displasia	≥15% sideroblastos en anillo ó ≥5% en presencia de mutación SF3B1	Hallazgos sugerentes de SMD en CMF de MO
	5-19% blastos en MO	Evidencia de población mieloide clonal por secuenciación génica
	Anormalidades cromosómicas típicas por citogenética o FISH	

Adaptación de: Oncotarget 2017(8);43: 73483-7350 → este no está en las referencias [Leukemia](#) 2022;36:1703–1719 (14)

V. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

- Orientado a descartar otras causas de citopenias
 - Déficit de factores de maduración (vitB12, folatos), EPO, Cinética Fe
 - Descartar hemólisis (test de Coombs directo, LDH, BT/BD, haptoglobina)
 - Fármacos/QMT/RT
 - Enfermedades autoinmunes (LES)
 - Infecciones (CMV, VIH, VHC, VHB, EBV, parvovirus)
 - Hiperesplenismo
 - Falla medular (Aplasia medular, Mielofibrosis 1° y 2°, mieloptisis, hemoglobinuria paroxística nocturna, neoplasia hematológica)

Si no cumple criterios para SMD y se descartaron otras causas de citopenia/displasia, estamos frente a una entidad Pre-SMD.

	Pre-SMD No Clonal		Pre-SMD Clonal		Enfermedad		
	IDUS	ICUS	ARCH/CHIP	CCUS	SMD BR	SMD AR	LMA
Displasia	+	-	-	-	+	+	+
Citopenias	-	+	-	+	+	+	+
%Blastos	<5	<5	<5	<5	5-9	10-19	≥20
Mutaciones	-	-	+ DNMT3, TET2, ASXL1, JAK2, SF3B1, TP53, PPM1D	+ ASXL1, TP53, RUNX1 y EZH2	+	+	+
VAF	-	-	2-12%	30-40%	30-50%		
Riesgo de progresión a SMD	No conocido	>10% a 5 años	0.5-1% al año	>85% a 5 años	-		

IDUS: displasia idiopática de significado incierto, ICUS: citopenia idiopática de significado incierto, CHIP: hematopoyesis clonal de potencial incierto, CCUS: citopenia clonal de significado incierto, SMD BR: síndrome mielodisplásico de bajo riesgo, SMD AR: síndrome mielodisplásico de alto riesgo, LMA: leucemia mieloide aguda

VI. CLASIFICACIÓN SMD

Para clasificar los SMD actualmente existen 2 sistemas (WHO 2022 e ICC 2022) que son similares, pero con algunas diferencias. Ambas coinciden en reconocer 3 entidades genéticas como entidades aparte: SMD con del5q, SMD con mutación SF3B1 y SMD con mutación TP53. Sin embargo, en la ICC no se reconocen SMD fibrótica ni hipoplásica como grupos distintos y se nombra al grupo WHO con aumento de blastos tipo 2 como SMD/LMA¹³

En 2024 se hizo un esfuerzo por armonizar estas 2 clasificaciones, manteniendo 2 grandes grupos: según alteración genética (SMD con del5q, SMD con mutación SF3B1 y SMD con mutación TP53) y según cantidad de blastos (baja cantidad y alta cantidad tipo 1 y 2-SMD/LMA)¹⁴

De la misma manera, en 2024 se realizó un extenso trabajo genómico secuenciando a más de 3000 pacientes con SMD, LMA y SMD/NMP, identificándose 18 grupos genéticos que tienen diferencias en presentación clínica, sobrevida global y progresión a LMA, en los cuales era posible clasificar al 86% de los pacientes¹⁵

Por lo tanto, aún falta caracterizar mejor los SMD, integrando el perfil genómico de éstas, para poder unificar y ampliar los criterios diagnósticos.

WHO/OMS 2022 ¹⁶

	Blastos	Citogenética	Mutaciones
MDS con anormalidades genéticas definitorias			
MDS con bajo blastos y delección 5q aislada	<5% médula ósea, y <2% sangre periférica	Delección 5q única, o con otra anormalidad que no sea monosomía 7 o delección 7q	
MDS con bajo recuento blastos y mutación SF3B1 (MDS-SF3B1)		Ausencia de delección 5q, monosomía 7, o cariotipo complejo	SF3B1
MDS e inactivación TP53 bialélico (MDS-biTP53)	<20% médula ósea y sangre periférica	Usualmente complejo	2 o más mutaciones TP53, o 1 mutación con evidencia con número de copias TP53 o pérdida de heterocigocidad.
MDS morfológicamente definido			
MDS con bajo recuento blastos (MDS-LB)	<5% médula ósea y <2% sangre periférica		
MDS hipoplástico (MDS-h)			
MDS con aumento de blastos (MDS IB)			
MDS-IB1	5-9% médula ósea, 2-4% sangre periférica		
MDS-IB2	10-19% médula ósea o 5-19% en sangre periférica o Auer rods		
MDS con fibrosis (MDS-f)	5-19% médula ósea, 2-19% sangre periférica		

WHO 2022	ICC 2022
No incluido SMD con baja cantidad de blastos (MDS-LB) <5% MO y <2% SP	SMD no especificada con displasia unilineal (MDS, NOS-SLD)
SMD con baja cantidad de blastos (MDS-LB) <5% MO y <2% SP	SMD no especificada con displasia multilineal (MDS, NOS-MLD)
SMD con baja cantidad de blastos y SF3B1 mutado ó SMD con sideroblastos en anillo (si SA>15%, sin mutación de SF3B1)	SMD con SF3B1 mutado
SMD con baja cantidad de blastos y delección 5q aislada (MDS-5q)	SMD con del(5q)
No incluido	SMD no especificado sin displasia, pero con alteraciones definitorias de SMD (ej -7/del(7q))
SMD con aumento de blastos-1 (MDS-IB1) 5-9% blastos en MO y/o 2-4% blastos en SP	SMD con exceso de blastos (5-9% blastos MO y/o 2-9% blastos SP)
SMD con aumento de blastos-2 (MDS-IB2) 10-19% blastos en MO y/o 5-19% blastos en SP	SMD/LMA (MDS/AML) (10-19% blastos MO y/o en SP)
SMD con inactivación bialélica de TP53 (2 ó más mutaciones de TP53, ó 1 mutación con evidencia de cnLOH de TP53)	SMD con mutación TP53 (Mutación multi-hit TP53 ó mutación TP53 con VAF>10% y pérdida de 17p; y SMD/LMA con mutación TP53 con cualquier mutación somática de TP53 con VAF>10%)
SMD hipoplástico (MDS-h)	No Incluido
SMD con fibrosis (MDS-f)	No incluido
Hematopoyesis clonal (CHIP, CCUS)	Citopenias clonales premalignas y CCUS

VII. ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO

Para estratificar los SMD existen numerosos scores pronósticos, siendo el más usado y aceptado el IPSS-R creado en 2012 ¹⁸

Score IPSS ¹⁷

Variables Pronósticas	0	0.5	1	1.5	2
% de blastos	<5	5-10		11-20	21-30
Cariotipo	Bueno	Intermedio	Malo		
Citopenia	0/1	2/3			

Grupos de Riesgo	Puntaje	Sobrevida media (años)
Bajo	0	5.7
Inter.-1	0.5 – 1.0	3.5
Ínter-2	1.5 – 2.0	1.2
Alto	> o = 2.5	0.4

En 2012, Greenberg publicó una revisión de este score (IPSS-R), que aumenta el poder pronóstico, estratifica mejor los grupos de riesgo citogenéticos, reconoce el rol de la edad en el desarrollo de la enfermedad e individualiza factores de mal pronóstico reconocidos, tales como trombocitopenia ($plq < 30.000$) y neutropenia ($RAN < 500$)¹⁸

Score IPSS_R

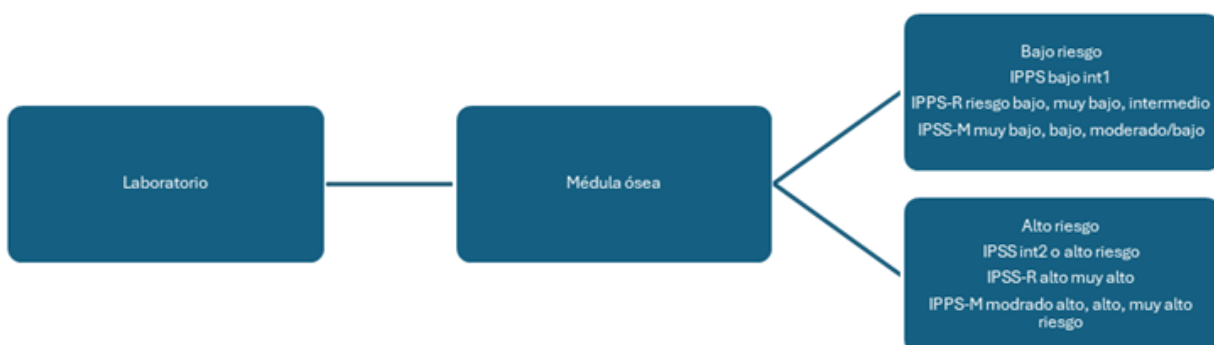
Variable de pronóstico	0	0.5	1	1.5	2	3	4
Citogenética	Muy Bueno	--	Bueno	--	Intermedio	Pobre	Muy Pobre
BM Blastos %	≤ 2	--	$>2\% < 5\%$	--	5%-10%	$>10\%$	--
Hemoglobina	≥ 10	--	$8 < 10$	< 8	--	--	--
Plaquetas	≥ 100	$50 < 100$	< 50	--	--	--	--
RAN	≥ 0.8	< 0.8	--	--	--	--	--

Categoría de Riesgo	Puntaje	Sobrevida media (años)
Muy Bajo	≤1,5	8,8
Bajo	>1,5 – 3	5,3
Intermedio	>3 – 4,5	3
Alto	>4,5 – 6	1,6
Muy Alto	>6	0,8

Clasificación citogenética de riesgo ¹⁷

Clasificación de Pronóstico	Anormalidad Simple	Anormalidad Doble	Anormalidad Compleja
Muy bueno	-Y; del (11q)	--	--
Bueno	Normal del(5q);del(20q);del(12q)	Incluye del (5q)	--
Intermedio	Del(7q);+8;i(17q);+19; Otro	Otro	--
Pobre	-7;Inv(3)/t(3q)/del(3q)	Incluye -7/del(7q)	3*
Muy Pobre	--	--	>3*

Más reciente es IPPS-M publicado el año 2022, incorpora mutaciones con impacto pronóstico, que permite estratificar en 6 grupos de riesgo que se correlaciona con sobrevida global ²⁰



VIII. TRATAMIENTO

Para el tratamiento de esta patología se debe contar con un grupo multidisciplinario. La mayoría de los pacientes con SMD tiene comorbilidades que tendrán un impacto independiente en sobrevida y pronóstico. Por esto, es importante a la hora de definir un plan terapéutico considerar una evaluación integral de comorbilidades, funcionalidad, evaluación de fragilidad por geriatra, psicológica, sociales.

A. Terapia de soporte:

Debe garantizarse a todos los pacientes con diagnóstico de SMD, con el objetivo de mejorar calidad de vida:

1. Terapia transfusional, en caso de anemia o trombocitopenia sintomática para ayudar a disminuir la hipoxia tisular y la mortalidad de causa cardiovascular. No hay un punto de corte definido. Tener en cuenta las complicaciones inmediatas y tardías de esta intervención.
2. Estimulante de colonias de granulocitos. La neutropenia severa es infrecuente en los síndromes mielodisplásicos. No hay estudios que apoyen el uso de factores de crecimiento de granulocitos ni antibióticos profilácticos, por lo que no están recomendados en forma generalizada. Se recomiendan solo en pacientes para prevenir infecciones graves recidivantes ⁵
3. Quelantes de hierro: se realiza en general para reducir la disfunción secundaria de órganos por sobrecarga de hierro. En pacientes con SMD la quelación de hierro demostró menor riesgo de mortalidad y progresión a leucemia ²¹. El estudio TELESTO evaluó eficacia y seguridad de deferasirox en pacientes con SMD de riesgo bajo e intermedio-1. El uso de deferasirox demostró mejor sobrevida libre de eventos, pero no hubo diferencias significativas en la sobrevida global frente al grupo placebo ²²

Recomendaciones

Deferasirox

- Dosis: 20 -30 mg/kg/día VO
- Indicación: politransfundidos, expectativa de vida >1 año, candidatos a TPH
- No hay indicación universal, pero guías recomiendan: luego de 20 a 50 unidades de glóbulos rojos transfundidos , y ferritina entre 1000 a 2500ng/mL ²³
- Seguimiento: Ecardiograma anual, ferritina y % de sat cada 3 meses, perfil hepático y función renal. En centros con disponibilidad, hacer RNM hepática y cardíaca.
- Meta: ferritina < 1500 ng/ml. Con ferritina < 1000ng/ml se sugiere disminuir la dosis, y suspender con ferritina < 500ng/ml
- RAM: gastrointestinal, rash cutáneo, renal y hepático

B. Terapia según grupo de riesgo

1. SMD de bajo riesgo:

En este grupo la mediana de sobrevida global (SG) está por sobre los 3 años y tiene bajas posibilidades de transformarse en Leucemia Mieloide Aguda (LMA)²⁰

Objetivos en SMD de BR¹

- Reducir las transfusiones de GR
- Mejorar la Calidad de vida (QoL)
- Identificar y tratar comorbilidades que incrementan el riesgo de muerte no asociado a leucemia

Los SMD de bajo riesgo pueden ser asintomáticos, en los que las citopenias no se traducen en ningún síntoma, y en los cuales no hay evidencia de ningún tratamiento que mejore la sobrevida global. Se sugiere solamente seguimiento.

Los SMD de bajo riesgo sintomáticos, son aquellos asociados a citopenias que se traducen en síntomas³:

- Anemia: síntomas relacionados con anemia o hemoglobina <10g/dL
- Trombocitopenia: recuento de plaquetas <20.000/uL o <50.000/uL con hematomas o sangrado
- Neutropenia: recuento absoluto de neutrófilos < 500 o <1000 con infecciones recurrentes y graves

Manejo de anemia

Se recomienda iniciar tratamiento con Hb < 10g/dL dado que niveles de Hb mas bajos aumentan el riesgo de mortalidad no relacionada a mielodisplasia²⁴

1. Agentes estimuladores de eritropoyetina (AEE): se considera su uso en pacientes no dependientes de transfusiones y con nivel endógeno de eritropoyetina < 500 mU/ml e idealmente <200 (predictores de respuesta a terapia). Los agentes estimuladores de la eritropoyetina se espera que logren una respuesta eritroide alrededor de 40% a las 8 semanas de tratamiento, con duración media de respuesta de 27 semanas. El objetivo de tratamiento es lograr un aumento de Hb >1.5g/dL y/o independencia transfusional^{25,26}. Se debe suspender con Hb > 12g/dL. Los efectos adversos más frecuentes son reacciones alérgicas.
 - a. EPO alfa: dosis 30.000 a 80.000U/semanas sc.
 - b. Darpoetina 150-300mcg/semanal sc.
2. Luspatercept: Es una proteína recombinante que actúa desbloqueando la maduración de GR en etapas más tardías. La eficacia de Luspatercept se evaluó inicialmente en el estudio MEDALIST contra placebo, con lo que fue aprobado en 2020 por FDA y EMA para pacientes con SMD riesgos bajo e intermedio con dependencia transfusional, presencia de sideroblastos en anillo, mutación SF3B1 y falla a AEEs. Posteriormente en el estudio COMMANDS se evaluó luspatercept versus AEEs, tanto en pacientes con sideroblastos en anillo (SA) como sin ellos, mostrando superioridad significativa en independencia de transfusiones de GR

respecto al comparador. Con estos resultados la FDA y EMA aprobaron en 2024 su uso para pacientes con SMD riesgos bajo e intermedio con anemia con dependencia transfusional en primera línea. Ambos estudios excluyeron pacientes con Síndrome -5q^{27,28}

- a. Dosis recomendada: 1 mg/kg cada 21 días. Si no se observa respuesta en los primeros 3 ciclos se puede escalar dosis a 1,33 mg y luego a 1,75 mg/kg.
- b. Efectos adversos más frecuentes: fatiga, reacción alérgica infusional, HTA
3. *Imetelstat*: es un inhibidor competitivo de la telomerasa, recientemente aprobado por la FDA, que en el estudio fase 3, IMerge, mostró superioridad significativa logrando 40% de Independencia transfusional (IT-GR) a las 8 semanas. Sin embargo, el 91% de los pacientes con Imetelstat presentó eventos adversos grado 3/4, estos fueron en su mayoría neutropenia y trombocitopenia²⁹
4. *Lenalidomida*: se recomienda principalmente en pacientes con *del(5q)*, con o sin otra anomalía citogenética (excepto aquellos que involucran el cromosoma 7), grupo en el que ha demostrado reducir los requerimientos de transfusiones de GR entre un 56 a 66% en los con *del(5q)* presente.³²⁻³⁸

Además es una alternativa terapéutica en pacientes con anemia refractaria sin Sd 5q-con alta dependencia transfusional, no candidatos o resistentes a uso de EPO. En un estudio Fase II que usó lenalidomida en pacientes con SMD de bajo riesgo y riesgo Int1 sin delección de 5q la respuesta citogenética se logra en un 10% y la independencia transfusional en un 26% con un alza esperada del nivel de Hb de 3 gr/dl ⁴⁹. Posteriormente, el estudio MDS-005 randomizó 239 pacientes con SMD BR no 5q- a una rama tratada con lenalidomida 10 mg y otra con placebo. Se logró una independencia transfusional a los 3 meses de 27% con una duración de la respuesta de 33 semanas ³⁵. El estudio mutacional de los pacientes de este estudio demostró que la presencia de ASXL1 logra significativamente menor independencia transfusional y menor sobrevida global que aquellos pacientes que no tienen esta mutación. Asimismo los pacientes con DNMT3A, U2AF1 y EZH2 mutados lograron mayor independencia transfusional a las 8 semanas que los no mutados ¹⁹

- a. *Indicación*: 10 mg VO día por 21 días cada 28 días por 4 a 6 ciclos (hasta progresión o aparición de toxicidad inaceptable). Si al tercer ciclo no hay respuesta, suspender.
- b. *Efectos adversos*: reacción alérgica, mayor riesgo de trombosis, pancitopenia, neuropatía, diarrea

Manejo de trombocitopenia

1. *Eltrombopag*: Pacientes con recuento plaquetario < 30.000 se podrían beneficiar del Eltrombopag. El estudio EQOL-MDS un estudio fase 2 con 169 pacientes con SMD BR y trombocitopenia severa fueron aleatorizados en proporción 2:1 a recibir eltrombopag entre 50 y 300 mg demostrando la seguridad de eltrombopag en este escenario y reduciendo los eventos de sangrado, transfusiones y progresión a LMA. Además, se observó mejoría en SLP y la SG. Estos resultados se han reproducido en otros estudios pequeños ^{42,43}

Grupos específicos

1. *Mutación IDH*: para pacientes con una mutación de isocitrato deshidrogenasa (IDH) 1 o IDH2, el tratamiento con ivosidenib o enasidenib, respectivamente, es aceptable. Recientemente la FDA aprobó el uso de ivosidenib en forma continua con el estudio Fase I mostrando respuesta en paciente en el 66,7% de los pacientes con SMD R/R que requerían transfusiones de GR y/o Plaquetas.^{41,42}
2. *Mielodisplasia con hipoplasia*: los pacientes con ese subtipo de SMD se benefician de tratamiento inmunosupresor (globulina anti-timocito + ciclosporina), alcanzando respuestas descritas entre 20-60%. Los mejores candidatos para responder a este tratamiento son pacientes menores de 60 años, HLA-DR15, baja cantidad de blastos, cariotipo normal y aquellos con corto tiempo de dependencia transfusional.¹

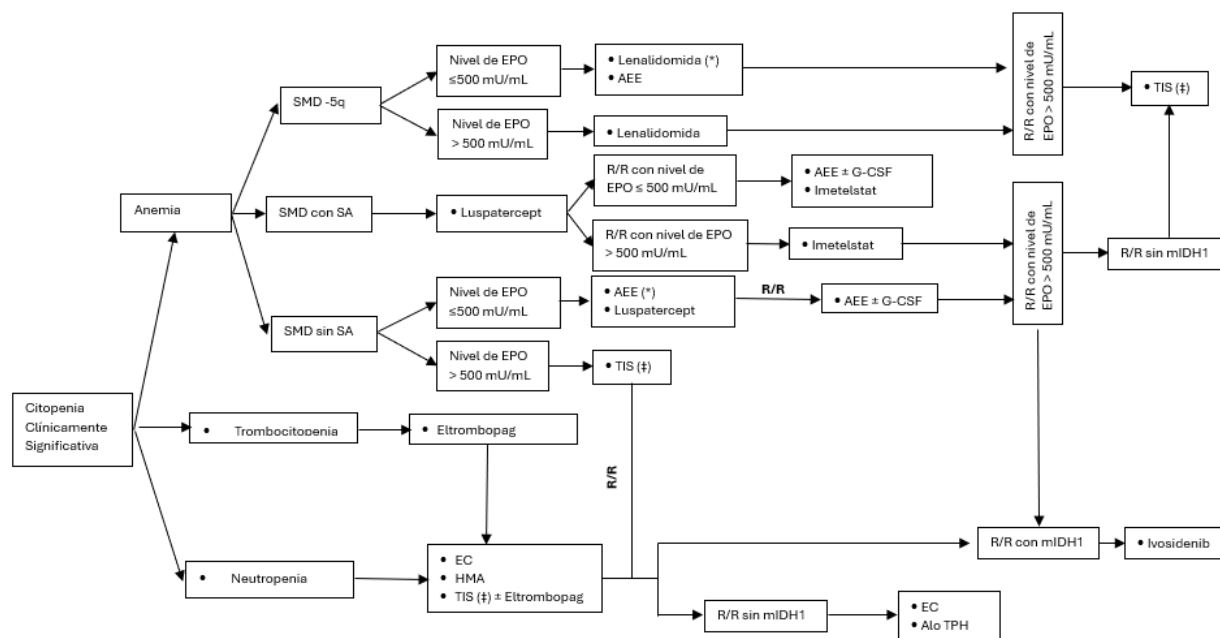
Hipometilantes

Hipometilantes (azacitidina/decitabina): se ha estudiado el uso de hipometilantes en pacientes con SMD BR que no son candidatos o no responden a AEE y aquellos con del5q que no responden a lenalidomida.

- Azacitidina (Aza): es un nucleósido de pirimidina análogo de la citidina que puede inhibir la ADN metiltransferasa, inducir la diferenciación celular y tiene citotoxicidad directa sobre las células hematopoyéticas anormales de la médula ósea.⁴⁵ Para los pacientes con SMD BR sintomáticos, las tasas de respuesta global (RG) son de 30-40%.⁴⁶ La azacitidina generalmente se administra por vía subcutánea a una dosis de 75 mg/m² /día durante 7 días, cada 28 días durante al menos 6 ciclos. No es posible evaluar la respuesta antes de 4 ciclos.⁴⁹
- Decitabina tiene el mismo mecanismo de acción de Aza, con similares tasas de respuesta global. Es de administración intravenosa o subcutánea con una variedad de dosis y esquemas. Los ejemplos incluyen 20 mg/m² /día por vía subcutánea o IV durante 5 días o 10 mg/m² /día durante 10 días consecutivos, todos con ciclos de 4 a 6 semanas.

En 2009, un estudio randomizó 50 pacientes en cada rama con 3 diferentes esquemas de administración de azacitidina. La mayoría de los pacientes eran de bajo riesgo. Hubo mejoría hematológica en 44-56% de los pacientes y se documentó independencia transfusional en 50-64% de los pacientes. Se observaron mejores tasas de respuesta y menor toxicidad en el esquema de 5 días.⁴⁷ Posteriormente, un estudio fase II comparó esquema de 3 días de azacitidina vs esquema de 3 días con decitabina en pacientes con SMD BR. Se reportó 49% tasa de repuesta con azacitidina vs 70% con decitabina, 61% vs 25% de respuesta citogenética y 35% vs 16% de independencia trasfusional respectivamente. Las terapias fueron bien toleradas y no se describieron RAM grado 3 significativas.⁴⁸

La falla al uso de hipometilantes es de muy mal pronóstico y sigue siendo una necesidad no cubierta por lo que la sugerencia es derivación a estudios clínicos.



R/R: Recaido o Resistente; SMD: Síndrome Mielodisplásico; EPO: Eritropoyetina sérica; SMD con SA: síndrome Mielodisplásico con sideroblastos en Anillo; AEE: Agentes Estimulantes de la Eritropoyetina; TIS: Terapia Inmunosupresora; EC: Estudios Clínicos; Alo TPH: Trasplante Autólogo de Precursores Hematopoyéticos; G-CSF: Factores Estimuladores de Colonias de Granulocitos; HMA: Hipometilantes; mIDH1: mutación de IDH1; R/R: Refractario/Recaído (o en progresión)

* Esquema preferido.

‡ Tener presente las variables asociadas a mejores resultados con TIS

2.SMD alto riesgo

Dentro de este grupo se consideran los pacientes:

- IPSS int2 ó alto e IPSS-R de alto y muy alto riesgo
- IPSS int1 ó IPSS-R intermedio que tengan al menos una de las siguientes características:
 - Alteración citogenética del grupo alto ó muy alto del IPSS-R
 - Plaquetas < 30.000
 - RAN < 500
 - Mielofibrosis grados 2 y 3
- IPSS-M riesgo moderado a muy alto

Objetivos del tratamiento:

- Modificar historia natural de la enfermedad
- Mejorar sobrevida global
- Disminuir el riesgo de desarrollo de LMA

El único tratamiento curativo es el trasplante alogénico de médula ósea, el cual se puede considerar en pacientes jóvenes, con pocas comorbilidades.

Agentes hipometilantes

- Azacitidina: en el estudio pivotal Fase III AZA-001⁵¹ los pacientes con SMD AR tratados con azacitidina demostraron una sobrevida global media de 24 meses, con una respuesta que demora entre 2 a 6 ciclos y que continúa mejorando en el tiempo hasta en un 48% de los casos. Sin embargo, en estudios posteriores de la vida real, la sobrevida media con azacitidina no supera los 15-18 meses⁵². La mejores respuesta a este tratamiento se han observado con la presencia de las mutaciones TET2 y DNMT3A , sin embargo, la evidencia no es contundente al respecto. Por otro lado la presencia de TP53 confiere peor pronóstico ⁵

Recomendación de tratamiento:

- Dosis: 75 mg/m² SC ó EV Días 1 al 7 cada 28 días (mínimo 4-6 ciclos en ausencia de progresión).
 - En pacientes añosos con comorbilidades se puede ajustar tratamiento de la siguiente manera:
 - 75 mg/m² SC o EV días 1 al 5 cada 28 días
- Seguimiento con hemograma y en caso de no respuesta hematológica o deterioro hacer mielograma para evaluar progresión.
- Si hay respuesta hematológica, mantener hasta progresión o efecto adverso insostenible.
- Ajuste de dosis según hemograma:

Recuentos Nadir		% Dosis en el siguiente curso
Recuento absoluto de Neutrófilos (x10 ⁹ /L)	Plaquetas (x10 ⁹ /L)	
<0.5	<25.0	50
0.5 – 1.5	25.0 – 50.0	67
>1.5	>50.0	100

- RAM: Mielosupresión (anemia, trombocitopenia, neutropenia), náuseas, irritación cutánea, falla renal
- Decitabina: En un estudio randomizado Fase III que comparó decitabina vs mejor terapia disponible no se demostró beneficio en sobrevida, pero mostró tasas de respuesta global alrededor de 30%. Con estos datos, la FDA aprobó el uso de este fármaco para pacientes con SMD AR ⁵⁴. Mutaciones como *DNMT3A*, *IDH1*, *IDH2*, and *TET2* se han asociado con mejor respuesta a decitabina. Pacientes con TP53 o cariotipo desfavorable tienen respuestas de 67% con decitabina, sin embargo la

sobrevida media sigue siendo baja (4-6 meses)⁵⁵. En un metanálisis que comparó la efectividad en el tratamiento de SMD con azacitidina y decitabina vs mejor terapia disponible, no hubo diferencias significativas entre ambos⁵⁶

Recomendación de tratamiento

- Decitabina 15 mg/m² EV cada 8 hrs Días 1 al 3 cada 6 semanas
- **Decitabina 20 mg/m²/d EV o SC Días 1 al 5 cada 28 días**
- Decitabina 10 mg/m²/d EV días 1 al 10 cada 28 días
- Seguimiento con hemograma y en caso de no respuesta hematológica o deterioro hacer mielograma para evaluar progresión.
- Si hay respuesta hematológica, mantener hasta progresión o efecto adverso insostenible.
- RAM: mielosupresión principalmente.

Agentes hipometilantes en combinación

1. Agentes hipometilantes con Venetoclax. Venetoclax es un inhibidor selectivo de la proteína antiapoptótica BCL-2, que en combinación con hipometilantes ha demostrado mejorar la sobrevida en pacientes con leucemia mieloide aguda en pacientes unfit, siendo actualmente el estándar de manejo para ese grupo de pacientes. Hay evidencia de uso de esta combinación en pacientes con síndrome mielodisplásico de alto riesgo, refractario a otras terapias, donde han logrado tasas de respuesta entre 60 y 90%^{53,59}

Un estudio reciente fase Ib sobre el uso combinado de azacitidina y venetoclax en pacientes con MDS de alto riesgo mostró tasas de respuesta y duración de la misma comparables a las observadas en el estudio AZA-001 en este mismo contexto⁶⁰. En base a esta evidencia, se recomienda dejar esta combinación como tratamiento puente en pacientes candidatos a trasplante alogénico de médula ósea. En pacientes no candidatos a trasplante, se sugiere el uso de azacitidina en monoterapia, en espera de estudios comparativos que permitan determinar cuál de estas estrategias terapéuticas ofrece un mayor beneficio.

Quimioterapia intensiva

Se utiliza el esquema clásico para LMA 7+3. Con este esquema se logra una tasa de respuesta entre 40 y 60% con una duración media de la respuesta de 10-12 meses. Se observa enfermedad refractaria en alrededor el 20% de los casos y una sobrevida global media de 12 meses como máximo. Estos pacientes tienen períodos de aplasia más prolongados que aquellos con LMA y ello trae más morbi-mortalidad. Pacientes con cariotipo desfavorable o TP53+ tiene tasas de respuesta menores y peor sobrevida^{1,5}

El nuevo fármaco CPX351, es una combinación liposomal de citarabina/daunorrubicina 5:1, aprobado por la FDA el 2017 para pacientes añosos con LMA secundaria a SMD. Funciona como una inducción 7+3, pero más estable en la dosis y con menos efectos adversos⁵⁷

Recomendación:

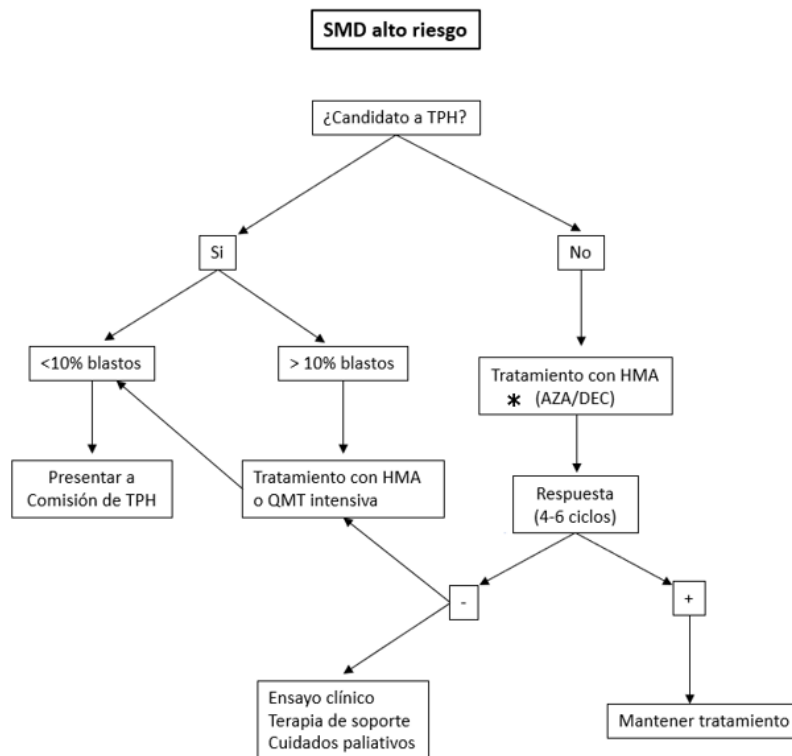
- Pacientes jóvenes con cariotipo favorable y candidatos a TPH alogénico.

Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos

El TPH alogénico es la única terapia curativa para los SMD AR. En diversos estudios, prolonga la sobrevida libre de enfermedad entre 30-50%. Los factores que más influyen en sus resultados son edad, índice de comorbilidad, estadio de la enfermedad (<10% tiene mejor respuesta), grupo de riesgo citogenético según el IPSS, dependencia transfusional, sobrecarga de hierro y tiempo desde el diagnóstico. Mutaciones en *TP53*, *RUNX1*, *ASXL1*, *JAK2* y *RAS* se asocian a menor sobrevida. En cuanto a los regímenes de acondicionamiento, se prefieren mieloablativos para pacientes jóvenes y de intensidad reducida para pacientes mayores de 55-60 años o con comorbilidades ^{1,5}. La azacitidina de mantención postTPH no ha demostrado mejorar la sobrevida y puede provocar prolongación de citopenias. Se recomienda su uso en pacientes de muy alto riesgo post TPH alogénico para disminuir el riesgo de recurrencia ⁵⁸

Recomendación:

- En pacientes con SMD AR candidatos a TPH, presentar a Comisión Nacional de Trasplante con <10% blastos para considerar TPH alogénico.



* Considerar uso de terapia combinada HMA+Venetoclax en aquellos pacientes con clasificación ICC SMD/LMA (SMD EB2 según WHO)

IX.BIBLIOGRAFIA

1. Guillermo Garcia-Manero. Myelodysplastic Syndromes: 2023 update on Diagnosis, Risk-stratification and Management. American Journal of Hematology 2023; 98 1307-1325.
2. Della Porta MG, Malcovati L, Strupp C, et al. Risk stratification based on both disease status and extra-hematologic comorbidities in patients with myelodysplastic syndrome. Haematologica. 2011;96(3):441-449.
3. P. Fenau^{1,2}, D. Haase³, V. Santini⁴, G. F. Sanz^{5,6}, U. Platzbecker⁷ & U. Mey⁸, on behalf of the ESMO Guidelines Committee*. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2020. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.002>
4. Eva Hellström-Lindberg¹, Magnus Tobiasson¹ and Peter Greenberg². Myelodysplastic syndromes: moving towards personalized management. Haematologica 2020 Volume 105(7):1765-1779.
5. Guías Españolas de SMD y LMMC. Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos. Edición 2020.
6. Claudio Fozza, Giorgio La Nasa, Giovanni Caocci. The Yin and Yang of myelodysplastic syndromes and autoimmunity: the paradox of autoimmune disorders responding to therapies specific for MDS. Critical Reviews in Oncology/Hematology 142(2019) 51-57.
7. .Mufti GJ, Bennett JM, Goasguen J, Bain BJ, Baumann I, Brunning R, et al. *Diagnosis and classification of myelodysplastic syndrome: International Working Group on Morphology of myelodysplastic syndrome (IWGM-MDS) consensus proposals for the definition and enumeration of myeloblasts and ring sideroblasts.* Haematologica. 2008;93(11):1712–7. doi: 10.3324/haematol.13405. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
8. Rami S. Komrokji, Austin Kulasekararaj, Najla H. Al Ali, Shahram Kordasti, Emily Bart-Smith, Benjamin M. Craig, Eric Padron, Ling Zhang, Jeffrey E. Lancet, Javier Pinilla-Ibarz, Alan F. List, Ghulam J. Mufti, and Pearlie K. Epling-Burnette. Autoimmune diseases and myelodysplastic syndromes. Am. J. Hematol. 91:E280–E283, 2016
9. Jibran Durrani and Jaroslaw P. Maciejewski. Idiopathic aplastic anemia vs hypocellular myelodysplastic syndrome. Hematology 2019. American Society of Hematology
10. [Elisa Bono¹](#), [Donal McLornan^{2,3}](#), [Erica Travaglino¹](#), [Shreyans Gandhi²](#), [Anna Galli¹](#), [Alesia Abigael Khan³](#), [Austin G Kulasekararaj²](#), [Emanuela Boveri⁴](#), [Kavita Raj²](#), [Chiara Elena¹](#), [Robin M Ireland²](#), [Antonio Bianchessi^{1,5}](#), [Jie Jiang²](#), [Gabriele Todisco^{1,5}](#), [Virginia Valeria Ferretti⁵](#), [Mario Cazzola^{1,5}](#), [Judith C W Marsh²](#), [Luca Malcovati^{6,7}](#), [Ghulam J Mufti⁸](#). Clinical, histopathological and molecular characterization of hypoplastic myelodysplastic syndrome. Leukemia (2019) 33:2495–2505.
11. E Bae et al. Differential diagnosis of myelofibrosis based on WHO 2008 criteria: acute panmyelosis with myelofibrosis, acute megakaryoblastic leukemia with myelofibrosis, primary myelofibrosis and myelodysplastic syndrome with myelofibrosis. Int J Lab Hematol 2013; 35 (6): 629-36
12. A Porwit et al. . Multiparameter Flow cytometry in the evaluation of myelodysplasia. Analytical issue. Recommendation from the European LeukemiaNET/international myelodysplastic syndrome flow cytometry working group. Cytometry 2023; 104:27-50
13. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International Consensus Classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: integrative morphological, clinical and genomic data. Blood 2022; 140 (11) 1200-1228
14. Data driven, harmonized classification system for myelodysplastic syndromes: a consensus paper from the International Consortium for Myelodysplastic Syndromes. Lancet ha 2024
15. Elli Papaemmanuil et al. Molecular taxonomy of myelodysplastic syndromes and its clinical implications. Blood 2024, Vol 144 (15)
16. Joseph D Khoury et al. The 5th edition of the WHO classification of Hematolymphoid tumors: Myeloid and Histiocytic/ dendritic neoplasms. Leukemia 2022.

17. Greenberg P, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997; 89:2079.
18. Greenberg P, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012;120(12):2454
19. Schanz J, Steidl C, Fonatsch C, Pfeilstöcker M, Nösslinger T, Tuechler H, Valent P, Hildebrandt B, Giagounidis A, Aul C, Lübbert M, Stauder R, Krieger O, Garcia-Manero G, Kantarjian H, Germing U, Haase D, Estey E. Coalesced multicentric analysis of 2,351 patients with myelodysplastic syndromes indicates an underestimation of poor-risk cytogenetics of myelodysplastic syndromes in the international prognostic scoring system.. *J Clin Oncol*. 2011 May 20; 29(15):1963-70.
20. Bernard E et al, Molecular International Scoring Systema for Myeloidysplastic Syndromes – NEJM Evid 2022; 1 (7). <http://mds-risk-model.com>
21. Hailing Liu1 · Nan Yang1 · Shan Meng1 · Yang Zhang1 · Hui Zhang1 · Wanggang Zhang1. Iron chelation therapy for myelodysplastic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Clinical and Experimental Medicine* 2020 <https://doi.org/10.1007/s10238-019-00592-5>
22. Angelucci E, Li J, Greenberg PL, et al. Safety and efficacy, including event-free survival, of deferasirox versus placebo in iron-overloaded patients with low- and int-1-risk myelodysplastic syndromes (MDS): outcomes from the randomized, double-blind Telesto study. *Blood* (2018) 132 (Supplement 1): 234.
<https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-111134>
23. Heather Leitch, Rena Buckstein. How I treat iron overload in adult MDS. *Blood* 2025 (vol 145, numero 4)
24. Malcovati et al. Impact of the degree of anemia ot the outcome of patients with myelodysplastic síndrome and its integration into the WHO classification based protgnostic scoring system WPSS. *Heameatologica* 2011 /vol 96, numero 10.
25. Fenaux P et al. A phane 3 randomized,l placebo controlled study assessing the efficacy and safety of epoetin-alfa in anemic patients with low risk MDS. *Leukemia* 2018, 32(12) 2648-58
26. Fenaux P et al. Challeing IWG 2006 response criterio: results of a randomiez study of epoetin alfa versus placebo in anemic lower risk MDS patienst (abstract)
27. Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, Garcia-Manero G, Buckstein R, Santini V, et al. Luspatercept in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med [Internet]*. 2020;382(2):140–51.
28. Platzbecker U, Della Porta MG, Santini V, Zeidan AM, Komrokji RS, Shortt J, et al. Efficacy and safety of luspatercept versus epoetin alfa in erythropoiesis-stimulating agent-naïve, transfusion-dependent, lower-risk myelodysplastic syndromes (COMMANDS): interim analysis of a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet [Internet]*. 2023;402(10399):373–85.
29. Platzbecker U, Santini V, Fenaux P, Sekeres MA, Savona MR, Madanat YF, et al. Imetelstat in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes who have relapsed or are refractory to erythropoiesis-stimulating agents (IMerge): a multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet [Internet]*. 2024;403(10423):249–60.
30. Oliva EN, Riva M, Niscola P, Santini V, Breccia M, Gai V, et al. Eltrombopag for low-risk myelodysplastic syndromes with thrombocytopenia: Interim results of a phase II, randomized, placebo-controlled clinical trial (EQOL-MDS). *J Clin Oncol [Internet]*. 2023;41(28):4486–96.
31. Gonzalez-Lugo JD, Kambhampati S, Yacoub A, Donnellan WB, Berdeja J, Bhagat P, et al. Lenalidomide and eltrombopag for treatment of low- or intermediate-risk myelodysplastic syndrome: Result of a Phase II clinical trial. *Clin Cancer Res [Internet]*. 2023;29(1):60–6.
32. Revicki DA, Brandenburg NA, Muus P, Yu R, Knight R, Fenaux P. Health-related quality of life outcomes of lenalidomide in transfusion-dependent patients with Low- or Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with a chromosome 5q deletion: Results from a randomized clinical trial. *Leuk Res [Internet]*. 2013;37(3):259–65. 7
33. Oliva EN, Latagliata R, Laganà C, Breccia M, Galimberti S, Morabito F, et al. Lenalidomide in International Prognostic Scoring System Low and Intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes with del(5q): an Italian phase II trial of health-related quality of life, safety and efficacy. *Leuk Lymphoma [Internet]*. 2013;54(11):2458–65.

34. Sekeres, M. A., Maciejewski, J. P., Giagounidis, A. A., Wride, K., Knight, R., Raza, A., & List, A. F. (2008). Relationship of treatment-related cytopenias and response to lenalidomide in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 26(36), 5943–5949.
35. Santini V, Almeida A, Giagounidis A, Gröpper S, Jonasova A, Vey N, et al. Randomized phase III study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with lower-risk non-del(5q) myelodysplastic syndromes and ineligible for or refractory to erythropoiesis-stimulating agents. *J Clin Oncol* [Internet]. 2016;34(25):2988–96.
36. Raza A, Reeves JA, Feldman EJ, Dewald GW, Bennett JM, Deeg HJ, et al. Phase 2 study of lenalidomide in transfusion-dependent, low-risk, and intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with karyotypes other than deletion 5q. *Blood* [Internet]. 2008;111(1):86–93.
37. Sekeres MA, Swern AS, Giagounidis A, List AF, Selleslag D, Mittelman M, et al. The impact of lenalidomide exposure on response and outcomes in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes and del(5q). *Blood Cancer J* [Internet]. 2018;8(10).
38. Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, Beyne-Rauzy O, Mufti G, Mittelman M, et al. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. *Blood* [Internet]. 2011;118(14):3765–76.
39. López Cadenas F, Lumbreras E, González T, Xicoy B, Sánchez-García J, Coll R, et al. Evaluation of lenalidomide (LEN) vs placebo in non-transfusion dependent low risk Del(5q) MDS patients. Final results of Sintra-REV phase III international multicenter clinical trial. *Blood* [Internet]. 2022;140(Supplement 1):1109–11.
40. Komrokji RS, List AF. Short- and long-term benefits of lenalidomide treatment in patients with lower-risk del(5q) myelodysplastic syndromes. *Ann Oncol* [Internet]. 2016;27(1):62–8.
41. Center for Drug Evaluation, & Research. (2023, octubre 24). FDA approves ivosidenib for myelodysplastic syndromes. U.S. Food and Drug Administration; FDA.
<https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-ivosidenib-myelodysplastic-syndromes>.
42. DiNardo CD, Schuh AC, Stein EM, Montesinos P, Wei AH, de Botton S, et al. Enasidenib plus azacitidine versus azacitidine alone in patients with newly diagnosed, mutant-IDH2 acute myeloid leukaemia (AG221-AML-005): a single-arm, phase 1b and randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2021;22(11):1597–608.
43. Stein EM, Fathi AT, DiNardo CD, Pollyea DA, Roboz GJ, Collins R, et al. Enasidenib in patients with mutant IDH2 myelodysplastic syndromes: a phase 1 subgroup analysis of the multicentre, AG221-C-001 trial. *Lancet Haematol* [Internet]. 2020;7(4):e309–19.
44. Gurion R, Vidal L, Gafter-Gvili A, Belnik Y, Yeshurun M, Raanani P, et al. 5-azacitidine prolongs overall survival in patients with myelodysplastic syndrome--a systematic review and meta-analysis. *Haematologica*. 2010;95(2):303-10.
45. Quintás-Cardama A, Santos FPS, Garcia-Manero G. Therapy with azanucleosides for myelodysplastic syndromes. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2010;7(8):433–44.
46. Sanchez-Garcia J, Falantes J, Medina Perez A, Hernandez-Mohedo F, Hermosin L, Torres-Sabariego A, et al. Prospective randomized trial of 5 days azacitidine versus supportive care in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes without 5q deletion and transfusion-dependent anemia. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(5):1095–104.
47. Lyons RM, Cosgriff TM, Modi SS, Gersh RH, Hainsworth JD, Cohn AL, et al. Hematologic response to three alternative dosing schedules of azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*. 2009;27(11):1850-6.
48. Jabbour E, Short NJ, Montalban-Bravo G, Huang X, Bueso-Ramos C, Qiao W, et al. A randomized phase II study of low-dose decitabine versus low-dose azacitidine in lower risk MDS and MDS/MPN. *Blood*. 2017.
49. Jabbour EJ, Garcia-Manero G, Strati P, Mishra A, Al Ali NH, Padron E, et al. Outcome of patients with low-risk and intermediate-1-risk myelodysplastic syndrome after hypomethylating agent failure: A report on behalf of the MDS Clinical Research Consortium. *Cancer* 2015;121(6):876–82.)

50. Raza A, Reeves JA, Feldman EJ, Dewald GW, Bennett JM, Deeg HJ, et al. Phase 2 study of lenalidomide in transfusion-dependent, low-risk, and intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes with karyotypes other than deletion 5q. *Blood*. 2008;111:86-93.
51. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol*. 2009;10(3):223-232
52. Mozessohn L, Cheung MC, Fallahpour S, et al. Azacitidine in the 'realworld': an evaluation of 1101 higher-risk myelodysplastic syndrome/ low blast count acute myeloid leukaemia patients in Ontario, Canada. *Br J Haematol*. 2018;181(6):803-81
53. Brian J. Ball, Christopher A. Famulare, Eytan M. Stein, Martin S. Tallman, Andriy Derkach, Mikhail Roshal, Saar I. Gill, Benjamin M. Manning, Jamie Koprivnikar, James McCloskey, Rebecca Testi, Thomas Prebet, Najla H. Al Ali, Eric Padron, David A. Sallman, Rami S. Komrokji, Aaron D. Goldberg. Venetoclax and hypomethylating agents (HMAs) induce high response rates in MDS, including patients after HMA therapy failure. *Blood Adv* (2020) 4 (13): 2866–2870. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001482>
54. Kantarjian H, Issa JP, Rosenfeld CS, Bennett JM, Albitar M, DiPersio J, et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study. *Cancer*. 2006;106(8):1794-803.
55. J.S. Welch, A.A. Petti, C.A. Miller, C.C. Fronick, M. O'Laughlin, R.S. Fulton, R.K. Wilson, J.D. Baty, E.J. Duncavage, B. Tandon, Y.-S. Lee, L.D. Wartman, G.L. Uy, A. Ghobadi, M.H. Tomasson, I. Pusic, R. Romee, T.A. Fehniger, K.E. Stockerl-Goldstein, R. Vij, S.T. Oh, C.N. Abboud, A.F. Cashen, M.A. Schroeder, M.A. Jacoby, S.E. Heath, K. Luber, M.R. Janke, A. Hantel, N. Khan, M.J. Sukhanova, R.W. Knoebel, W. Stock, T.A. Graubert, M.J. Walter, P. Westervelt, D.C. Link, J.F. DiPersio, and T.J. Ley. TP53 and Decitabine in Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med* 2016;375:2023-36.
56. Jehad Almasri^{1,2}, Hassan B. Alkhateeb³, Belal Firwana⁴, Mohamad Bassam Sonbol⁵, Moussab Damla⁶, Zhen Wang^{1,2}, M. Hassan Murad^{1,2*} and Aref Al-Kali³. A systematic review and network meta-analysis comparing azacitidine and decitabine for the treatment of myelodysplastic syndrome. *Systematic Reviews* (2018) 7:144 <https://doi.org/10.1186/s13643-018-0805-7>
57. Chetasi Talati^{1,2} & Jeffrey E Lancet^{*},¹. CPX-351: changing the landscape of treatment for patients with secondary acute myeloid leukemia. *Future Oncology* 2018.
58. Bet ul Oran,¹ Marcos de Lima,² Guillermo Garcia-Manero,³ Peter F. Thall,⁴ Ruitao Lin,⁴ Uday Popat,¹ Amin M. Alousi,¹ Chitra Hosing,¹, Sergio Giralt,⁵ Gabriela Rondon,¹ Glenda Woodworth,¹ and Richard E. Champlin¹. A phase 3 randomized study of 5-azacitidine maintenance vs observation after transplant in high-risk AML and MDS patients. DOI 10.1182/bloodadvances.2020002544.
59. Zugasti et al. Venetoclax and Azacitidine Treatment for High Risk Myelodysplastic Syndromes and Chronic Myelomonocytic Leukemia As a Bridge Therapy to Transplant. a GESMD Study – *Blood* 2023, 142 (supplement 1)
60. Guillermo Garcia-Manero et al. Efficacy and safety of venetoclax plus azacitidine for patients with treatment-naïve high-risk myelodysplastic syndromes. *Blood* 2025, vol 145 (11)