

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Grado en Medicina

Facultad de Medicina



VNiVERSIDAD
D SALAMANCA

**CITOPENIAS CLONALES DE SIGNIFICADO
INCIERTO EN EL COMPLEJO ASISTENCIAL
UNIVERSITARIO DE SALAMANCA: ANÁLISIS
DE LA SITUACIÓN ACTUAL Y ESTRATEGIAS
DE ABORDAJE**

CLONAL CYTOPENIAS OF UNCERTAIN SIGNIFICANCE IN THE
UNIVERSITY CARE COMPLEX OF SALAMANCA: ANALYSIS OF THE
CURRENT SITUATION AND APPROACH STRATEGIES

SONIA GONZALO DIEZ

Dirigido por

MARÍA DÍEZ CAMPELO

MARTA FONSECA SANTOS

JOSÉ MARÍA BASTIDA BERMEJO

Curso académico: 2024/2025

Año de defensa: 2025

*A mi familia, y especialmente a mis padres,
por ser el timón que ha mantenido el rumbo en los momentos difíciles.*

*A todos mis amigos, de Saldaña y Salamanca,
por su constante apoyo y por formar parte de la segunda familia que he elegido con
orgullo.*

*A mis tutores,
por su confianza y por inspirarme a adentrarme en el camino de la investigación.*

INDICE

1. RESUMEN.....	6
2. ABSTRACT	8
3. INTRODUCCIÓN.....	10
3.1. CONCEPTO HEMATOPOYESIS CLONAL Y SÍNDROME MIELODISPLÁSICO.....	10
3.2. EPIDEMIOLOGÍA	12
3.3. PATOGÉNESIS.....	12
3.4. CCUS	13
3.4.1. MANIFESTACIONES CLÍNICAS	13
3.4.2. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL CON SMD.....	13
3.4.3. ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS.....	14
3.4.4. BIOLOGÍA MOLECULAR.....	15
3.4.5. PRONÓSTICO: RELACIÓN CON NEOPLASIAS MIELOIDES.....	16
3.4.6. TRATAMIENTO.....	17
4. JUSTIFICACIÓN	18
5. OBJETIVOS	19
6. MATERIAL Y MÉTODOS	20
A. PACIENTES	20
B. ESTUDIO MOLECULAR Y GENÉTICO	20
C. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	20
D. CONSIDERACIONES ÉTICAS	21
7. RESULTADOS	22
A. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS PACIENTES.....	22
B. CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD:	22
C. EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES:	25
8. DISCUSIÓN.....	28
9. CONCLUSIONES.....	32
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	34

11. ANEXOS	37
<i>11.1. ANEXO I: CLASIFICACIÓN SMD</i>	<i>37</i>
<i>11.2. ANEXO II: PANEL DE GENES MIELOIDES.</i>	<i>38</i>
<i>11.3. ANEXO III: DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS.</i>	<i>39</i>
<i>11.4. ANEXO IV: COMPROMISO DE CONFIDENCIALIDAD.</i>	<i>40</i>
<i>11.5. ANEXO V: VARIABLES ANALIZADAS SLE.</i>	<i>41</i>
<i>11.6. ANEXO VI: VARIABLES ANALIZADAS SG.</i>	<i>42</i>

ABREVIATURAS

- **HSC:** Hematopoietic Stem Cells (Células madre hematopoyéticas).
- **HC:** Hematopoyesis Clonal.
- **SMD:** Síndromes Mielodisplásicos.
- **CCUS:** Citopenia Clonal de Significado Incierto.
- **CHIP:** Hematopoyesis Clonal de Potencial Indeterminado.
- **ICUS:** Citopenia Idiopática de Significado Incierto.
- **IDUS:** Displasia Idiopática de Significado Indeterminado.
- **VAF:** Variant Allele Frequency (Frecuencia de Alelos Mutados).
- **NGS:** Next Generation Sequencing (Secuenciación de Nueva Generación).
- **LMA:** Leucemia Mieloide Aguda.
- **VCM:** Volumen Corpuscular Medio.
- **ADE:** Amplitud de Distribución Eritrocitaria.
- **CEIm:** Comité Ético de Investigación con Medicamentos.
- **SLE:** Supervivencia Libre de Eventos.
- **SG:** Supervivencia Global.
- **CHRS:** Clonal Hematopoiesis Risk Score (Puntuación de Riesgo de Hematopoyesis Clonal).
- **BO:** Biopsia Ósea.
- **FISH:** Fluorescence In Situ Hybridization (Hibridación Fluorescente In Situ).
- **SNV:** Single Nucleotide Variants (Variantes de Nucleótido Único).
- **SV:** Structural Variants (Variantes Estructurales).

1. RESUMEN

Introducción: la hematopoyesis clonal (HC) surge a partir de la adquisición de mutaciones somáticas en las células madre hematopoyéticas, dando como resultado poblaciones clonales genéticamente distintas. Se da más frecuentemente en la población anciana y está vinculada a neoplasias mieloides. Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un conjunto de enfermedades con alteraciones morfológicas y citopenias en la serie mieloide, causados principalmente por la hematopoyesis clonal. Las citopenias clonales de significado incierto (CCUS) son un estadio precursor de SMD, que presenta citopenias y clonalidad, pero no cumple todos los criterios diagnósticos de SMD.

Objetivos: describir las características de los pacientes con CCUS en el Hospital Universitario de Salamanca, evaluar la influencia de los factores pronósticos en la progresión a neoplasias mieloides.

Material y métodos: se incluyeron 12 pacientes diagnosticados con CCUS entre 2011 y 2024. Los análisis incluyeron estudios citogenéticos (cariotipo y FISH) y moleculares mediante NGS. Se utilizó la escala CHRS para evaluar el riesgo de progresión a SMD, y se realizaron análisis estadísticos con el modelo de Kaplan- Meier y regresión de Cox para evaluar supervivencia y factores de riesgo.

Resultados: los pacientes presentaron una mediana de edad de 62 años; la distribución por sexo fue equitativa. La trombopenia fue la citopenia más común (50%). *TP53*, *TET2* y *DNMT3A* fueron los genes mutados más frecuentes; de todos los pacientes un 16.67% presentó alto riesgo de progresión según CHRS. La supervivencia libre de eventos a dos años fue del 75%, resultando menor en los pacientes con presencia de tres o más mutaciones; la SG a dos años fue de 83,3% y los factores de riesgo que la redujeron fueron la presencia de tres o más mutaciones y el antecedente de exposición quimioterapia.

Conclusiones: las mutaciones en *TP53*, *DNMT3A* y *TET2* son comunes en CCUS y cada una de ellas tiene distinto riesgo de progresión, por lo que se diferencian en la escala CHRS. Factores de riesgo como la presencia de tres o más mutaciones somáticas, así como el antecedente quimioterápico implican una menor SLE o SG. Este trabajo subraya la importancia de la integración clínica y molecular en el diagnóstico y manejo de CCUS.

Palabras clave: citopenia clonal de significado incierto, CHRS, *DNMT3A*, *TET2*, *TP53*, pronóstico, supervivencia.

2. ABSTRACT

Introduction: Clonal hematopoiesis (CH) arises from the acquisition of somatic mutations in hematopoietic stem cells, resulting in genetically distinct clonal populations. It occurs more frequently in the elderly population and is linked to myeloid neoplasms. Myelodysplastic syndromes (MDS) are a group of diseases characterized by morphological abnormalities in the bone marrow and blood cell counts, mainly caused by clonal hematopoiesis. Clonal cytopenias of undetermined significance (CCUS) are a precursor stage of MDS, presenting cytopenias and clonality but not fulfilling all diagnostic criteria for MDS.

Objectives: To describe the characteristics of patients with CCUS at the University Hospital of Salamanca and to evaluate the influence of prognostic factors on progression to myeloid neoplasms.

Materials and Methods: Twelve patients diagnosed with CCUS between 2011 and 2024 were included. Analyses included cytogenetic studies (karyotype and FISH) and molecular studies using NGS. The CHRS scale was used to assess the risk of progression, and statistical analyses were performed using the Kaplan-Meier model and Cox regression to evaluate survival and risk factors.

Results: Patients had a median age of 62 years, with an equal sex distribution. Thrombocytopenia was the most common cytopenia (50%). *TP53*, *TET2*, and *DNMT3A* were the most frequently mutated genes, and 16.67% of all patients were classified as high risk for progression according to CHRS. Event-free survival at two years was 75%, with the presence of three or more mutations being statistically significant. Two-year overall survival (OS) was 83.3%, with risk factors including the presence of three or more mutations and a history of chemotherapy exposure.

Conclusions: Mutations in *TP53*, *DNMT3A*, and *TET2* are common in CCUS and each carries different risks of progression, which is reflected in the CHRS scale.. Risk factors such as the presence of three or more somatic mutations and a history of chemotherapy imply reduced event-free survival (EFS) or OS. This study highlights the importance of clinical and molecular integration in the diagnosis and management of CCUS.

Keywords: clonal cytopenia of undetermined significance, CHRS, *DNMT3A*, *TET2*, *TP53*, prognosis, survival.

3. INTRODUCCIÓN

3.1. CONCEPTO HEMATOPOYESIS CLONAL Y SÍNDROME MIELODISPLÁSICO

La **hematopoyesis** es el proceso de formación de células sanguíneas a partir de células madre hematopoyéticas (HSC) en la médula ósea. Este proceso está regulado por citocinas, factores de crecimiento y nichos medulares especializados. La **hematopoyesis clonal** (HC) ocurre cuando una HSC adquiere mutaciones somáticas que le confieren ventaja proliferativa, generando una población genéticamente distinta de células sanguíneas. Es común en el envejecimiento (10-20% en mayores de 70 años) y se asocia a mayor riesgo de cánceres hematológicos y enfermedades cardiovasculares.^{1,2}

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) engloban un grupo heterogéneo de enfermedades clonales de las células progenitoras de la médula ósea, caracterizados por una hematopoyesis ineficaz con alteraciones morfológicas (displasia), que se traduce en una médula ósea hipercelular y citopenias en sangre periférica. Presentan un riesgo aumentado de transformación leucémica. La hematopoyesis clonal es un precursor frecuente del SMD, vinculado a mutaciones somáticas en genes relacionados con patología mieloide. En el 80-90% de los pacientes con SMD se han identificado mutaciones somáticas adquiridas.

La presencia de citopenias persistentes sin causa aparente en un paciente requiere un proceso diagnóstico exhaustivo para identificar su origen, dado que existen múltiples causas, tanto clonales como no clonales, capaces de generar citopenias y displasia.

En este contexto, el estudio diagnóstico puede revelar entidades clonales predisponentes al síndrome mielodisplásico (SMD), como las citopenias clonales de significado incierto (CCUS). También pueden encontrarse casos donde la hematopoyesis clonal no produce citopenias y es detectada de manera incidental, como en la hematopoyesis clonal de potencial indeterminado (CHIP). CHIP puede progresar a una neoplasia maligna por distintas vías, y cuando aparecen citopenias asociadas, se clasifica como CCUS. En estos casos, las citopenias son consecuencia de una hematopoyesis ineficaz derivada de un proceso clonal. Por otro lado, existen citopenias o displasias sin evidencia clonal, clasificadas como citopenia idiopática de significado incierto (ICUS) o displasia idiopática de significado indeterminado (IDUS). Estas

patologías se deben a la disfunción de las células madre hematopoyéticas, la disregulación de la respuesta inflamatoria e inmune, y un aumento de la apoptosis.³

Cada una de estas entidades se define por características específicas, como la presencia o ausencia de citopenias, displasia, el número de mutaciones detectadas y la fracción de variación alélica (VAF). Estas condiciones pueden representar estados predisponentes para la evolución hacia un SMD.

En la tabla 1 se pueden observar estas entidades y sus características diferenciales, así como el riesgo de progresión de cada una de las entidades.³ La ilustración 1 muestra una representación de la relación existente entre ellas.²

	CHIP	IDUS	ICUS	CCUS	SMD
Citopenias	NO	NO	SÍ (1 o más)	SÍ (1 o más)	SÍ (1 o más)
Displasia	NO	SÍ (<10%)	NO	NO	SÍ
Mutaciones	SÍ (n=1)	Pueden asociado a CHIP	NO	SÍ	SÍ
VAF	2-12%	2-12%	-	30-40%	30-50%
Riesgo progresión	0,5-1% año	-	>10% a los 5 años	>85% a los 5 años	

Tabla 1: Características de los síndromes mielodisplásicos

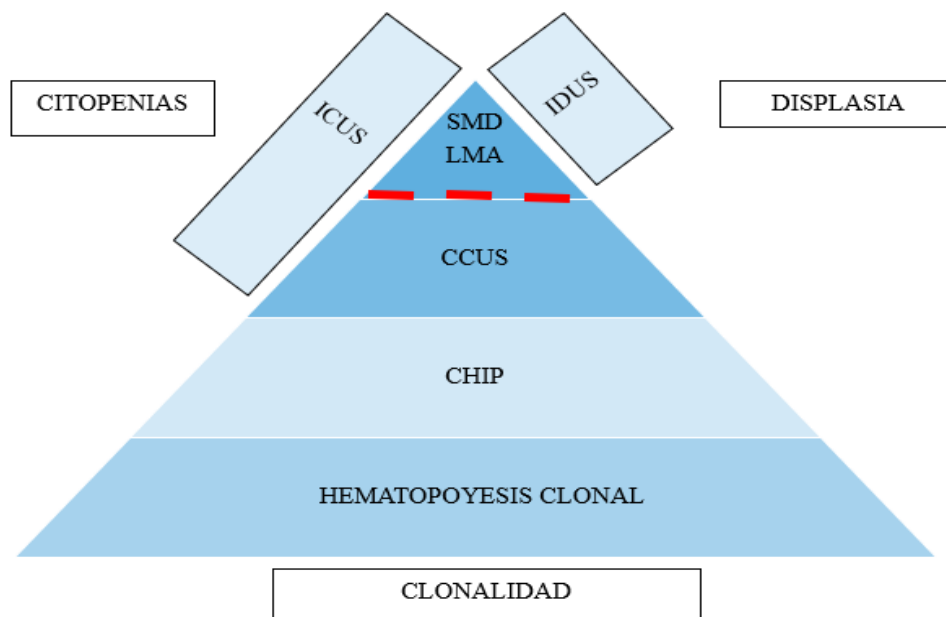


Ilustración 1 Relación entre citopenia, displasia y clonalidad en SMD y otras patologías relacionadas

3.2. EPIDEMIOLOGÍA

El SMD es una enfermedad rara que afecta a 3-5 personas/año por cada 100.000 habitantes de la población adulta y en la población menor de 40 años se estima que la prevalencia es de 0,1 personas/año por cada 100.000 habitantes; sin embargo, los CHIP y CCUS son más prevalentes. La presencia de CHIP en personas mayores de 70 años se encuentra en torno al 10-15% y en personas mayores de 85 años alcanzan el 30%; aunque es posible que estas cifras sean superiores ya que muchos individuos permanecen sin diagnosticar, no hay datos fehacientes de las CCUS.⁴⁻⁶

3.3 PATOGÉNESIS

Con el envejecimiento, la médula ósea experimenta cambios que alteran la hematopoyesis, incrementando la senescencia. Esto facilita la adquisición de diversas mutaciones somáticas en las células hematopoyéticas de la población sana. Estas células, dotadas de capacidad de autorrenovación, acumulan mutaciones que resultan en hematopoyesis clonal. Si la evolución clonal afecta a genes relacionados con neoplasias mieloides, puede derivar en CHIP, IDUS, ICUS, CCUS o SMD, con el riesgo de una transformación leucémica final.^{7,8}

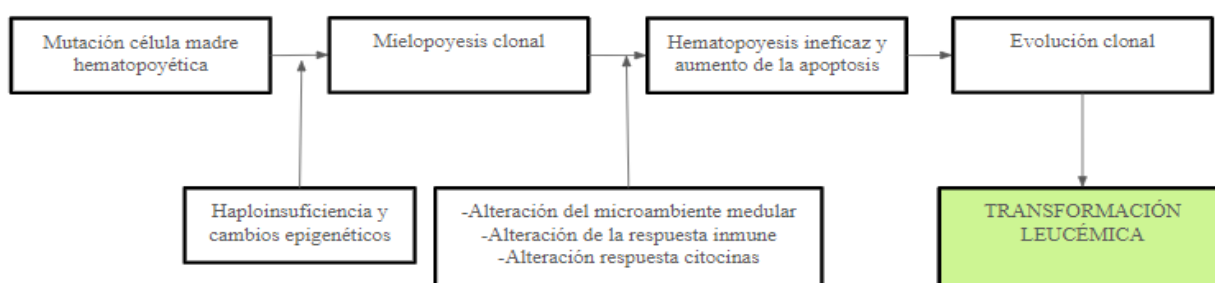


Figura 1: Patogenia de los síndromes mielodisplásicos

Existen factores de riesgo asociados a una mayor incidencia de CHIP, entre los que destacan el envejecimiento, el sexo masculino, el tabaquismo y la presencia de mutaciones en ciertos genes. Adicionalmente, las alteraciones en el microambiente medular secundarias a quimioterapia y radioterapia, así como el trasplante de células hematopoyéticas, pueden acelerar la evolución clonal.^{7,9}

3.4. CCUS

La citopenia clonal de significado incierto (CCUS) se define como la presencia de citopenias inexplicables junto con evidencia de clonalidad hematopoyética, pero sin cumplir los criterios diagnósticos para un SMD (no hay displasia, ni exceso de blastos ni alteraciones citogenéticas definitorias de SMD) u otra neoplasia mieloide.

3.4.1. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las citopenias en individuos con CCUS son asintomáticas en la mayoría de las ocasiones y se identifican en análisis rutinarios solicitados por otros motivos, habitualmente en personas de más de 70 años. No se ha establecido cuál es la citopenia más común en CCUS, encontrando distintas prevalencias en los estudios ^{10,11}. La anemia suele ser menos intensa que la que presentan los pacientes con SMD aunque puede llegar a manifestarse como un síndrome anémico (astenia, disnea, cefalea...), si la trombocitopenia o la neutropenia son graves pueden producir síntomas como sangrado o infecciones. ¹⁰

3.4.2. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL CON SMD

Para realizar el diagnóstico de CCUS, se debe descartar la presencia de SMD dado que es una entidad que precede a estos en algunos pacientes. El diagnóstico de SMD debe hacerse según la clasificación de la OMS 2017 y la actualización de 2022. Se requiere que se cumplan unos prerequisites junto al menos uno de los criterios decisivos.¹

Tabla 2.

A. Prerrequisitos (ambos se deben cumplir)	1. Citopenia constante (6 meses) * en una o más de las líneas siguientes: eritroide, neutrofílica o plaquetar (excepción: presencia de un exceso de blastos y anomalías citogenéticas relacionadas con SMD que por si son diagnósticas de SMD). 2. Exclusión de enfermedades hematológicas y no hematológicas como causa de citopenia/ displasia.
B. Criterios decisivos (relacionados con el SMD)	1. Displasia en al menos el 10% de las células de 1 o más de las líneas mieloides en médula ósea. 2. 5-19% de blastos en médula ósea (o 2-19% en sangre periférica).

(se debe cumplir al menos uno)	3. $\geq 15\%$ sideroblastos en anillo (tinción de Perls). $\geq 5\%$ sideroblastos en anillo en presencia de mutación en <i>SF3B1</i> . 4. Anomalías cromosómicas típicas, por CG o FISH (+8,-7, 5q-.20q-, otras).	
C. Co-criterios	Cuando se cumplen prerequisites (A) pero no los criterios decisivos (B), y presentación clínica (p.ej. Anemia macrocítica con requerimiento transfusional).	1. Alteraciones histológicas en la BO características de SMD. 2. Fenotipo atípico en médula ósea por citometría de flujo. 3. Datos moleculares de clonalidad (detectados por secuenciación): mutaciones relacionadas con SMD.
(*) Según valores de referencia de cada centro. El diagnóstico de SMD puede ser establecido ante la presencia de los prerequisites (A) junto con al menos uno de los criterios decisivos (B). En ausencia de criterio decisivo (B), el cumplimiento de los co-criterios (C) puede ayudar a establecer la condición de “sospecha alta de SMD”.		

Tabla 2: Criterios diagnósticos de SMD

En el anexo I se presentan las clasificaciones de los SMD según la OMS.^{11,12}

La distinción entre CCUS y SMD puede ser complicada. Una de las diferencias entre CCUS y SMD se basa en la presencia o ausencia de displasia morfológica, que indica la alteración de la maduración y diferenciación de cualquiera de las líneas celulares, sin embargo, existen pacientes con CCUS que pueden desarrollar un grado menor de displasia (menor del diez por ciento) y que en ocasiones dificulta la distinción con un SMD de bajo grado. Las implicaciones clínicas pueden ser de poca importancia en algunas ocasiones, pues estas dos entidades nombradas normalmente no precisan tratamiento y requieren vigilancia para diagnosticar cuanto antes la evolución o necesidad terapéutica.^{13,14}

Por tanto, en la CCUS no hay aumento de blastos, ni anomalías citogenéticas definitorias y tampoco existe displasia de más del 10% de alguna de las series.

3.4.3. ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico de CCUS debe realizarse descartando otras enfermedades hematológicas y no hematológicas que cursen con citopenias, como las neoplasias mieloides; para ello, hay que completar un estudio completo del paciente tras realizar correcta anamnesis y exploración física, descartando la presencia de enfermedades y/o fármacos que puedan producir citopenias.

1.-Es imprescindible realizar un hemograma con el recuento absoluto de leucocitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monocitos, plaquetas, hemoglobina, VCM, reticulocitos y la amplitud de distribución eritrocitaria (ADE) y realizar una caracterización completa bioquímica para poder excluir otras causas de citopenias.¹¹

2.-Se realiza posteriormente estudios morfológicos de frotis de sangre periférica y aspirado de médula ósea con tinciones especiales, y es preciso realizar biopsia ósea (para confirmar celularidad).

3.-Con el fin de detectar alteraciones citogenéticas se debe realizar estudio citogenético e hibridación in situ fluorescente (FISH) ya que condicionan el diagnóstico y pronóstico. Si todos estos resultados son normales y existe una alta sospecha de que el paciente presente una hematopoyesis clonal se debe realizar estudio molecular.¹¹

4.-Actualmente, la Next Generation Sequence (NGS) permite identificar mutaciones en los genes implicados en la enfermedad y comprender mejor la patogénesis y el pronóstico de estas enfermedades¹³. Esta técnica confirma el diagnóstico de CCUS cuando aparecen mutaciones somáticas en el estudio.

3.4.4. BIOLOGÍA MOLECULAR

Las técnicas de biología molecular, fundamentalmente la secuenciación masiva (NGS) dirigida a un panel de genes que ya se conoce su relación e implicación con la hematopoyesis clonal, ha permitido la detección y caracterización de estas hematopoyesis clonales. Las principales mutaciones somáticas que se producen son las sustituciones de un solo nucleótido (SNV), inserciones y deleciones, o cambios en el número de copias en grandes regiones cromosómicas (SV). Se producen en genes encargados de regular la metilación del DNA (como *DNMT3A* o *TET2*), del control metabólico (*IDH1/IDH2*), de la modificación de las histonas (*ASXL1*), del splicing del RNA (*SF3B1*, *SRSF2*, *U2AF1*) o de la regulación transcripcional (*TP53*, *RUNX1*).

Los genes que se encuentran más frecuentemente mutados tanto en CCUS como en CHIP son *DNMT3A*, *TET2* y *ASXL1*; sin embargo, *SF3B1*, *SRSF2*, *IDH1*, *IDH2*, *TP53* y *U2AF1* poseen un alto riesgo de progresión a leucemia mieloide aguda (LMA).^{9,13,15,16} Las mutaciones en los genes *TP53* y *PPM1D*, implicados en la reparación del DNA, se encuentran con más frecuencia en los sujetos con hematopoyesis clonal que han recibido terapia citotóxica que en los que no han sido

tratados previamente; debido a que son genes implicados en la reparación del daño del ADN. El gen *TP53* se encuentra involucrado en respuestas de estrés citotóxico y es uno de los principales supresores de tumores debido a que controla la división y destrucción celular ^{8,13,17}

3.4.5. PRONÓSTICO: RELACIÓN CON NEOPLASIAS MIELOIDES

Las CCUS presentan un riesgo significativamente mayor de desarrollo de neoplasia mieloide frente a las ICUS, con una probabilidad acumulada de progresión a los 5 años del 82% frente al 9%, respectivamente ¹². El tamaño del clon del gen se relaciona con un aumento del riesgo y si la frecuencia de variación alélica (VAF) es superior al 10%, como ocurre en CCUS, los pacientes presentan un riesgo 50 veces mayor de desarrollar una neoplasia hematológica (SMD o incluso a una leucemia mieloide aguda (LMA)). Se ha demostrado que existe un 80-90% de probabilidad de desarrollar una neoplasia mieloide en pacientes que presenten mutaciones en *U2AF1*, *ZRSR2*, *SRSF2*, *JAK2* o *RUNX1* tras 5 años de evolución; y sin embargo, los más mutados en CCUS (*DNMT3A*, *TET2* y *ASXL1*) no son los de mayor riesgo de progresión. ^{14,18}

En base a todos estos hallazgos, se ha propuesto el modelo CHRS para predecir el riesgo de progresión de HC a una neoplasia mieloide. El modelo CHRS define tres grupos de riesgo de CHIP/CCUS correlacionándolos con la supervivencia y transformación. ¹⁰ Los principales factores pronósticos que incluye este modelo son la edad, el estado de las mutaciones (incluyendo el número de ellas que presenta el paciente, la VAF, *DNMT3A* y mutaciones consideradas de alto riesgo- *SRSF2*, *SF3B1*, *ZRSR2*, *TP53*, *IDH1*, *IDH2*, *FLT3*, *RUNX1*, *JAK2*-), la presencia de citopenias junto con la amplitud de distribución eritrocitaria (ADE) y el volumen corpuscular medio (VCM). ¹⁰

En la tabla 3 se muestran los valores para el modelo de predicción CHRS. Según los resultados obtenidos, si la puntuación total es mayor o igual a 12,5 puntos, el individuo será clasificado como de alto riesgo. Una puntuación entre 10 y 12 puntos indica un riesgo intermedio, mientras que si se obtienen 9,5 puntos o menos corresponde a un bajo riesgo.

Valor pronóstico	0,5	1	1,5	2	2,5
Mutación única en <i>DNMT3A</i>	Presente	Ausente			
Mutación alto riesgo		Ausente			Presente
Número de mutaciones		1		≥ 2	
VAF		$< 0,2$		$\geq 0,2$	
ADE		< 15			≥ 15
VCM		< 100			≥ 100
Citopenia		CHIP	CCUS		
Edad		< 65	≥ 65		

Tabla 3: Índice pronóstico CHRS

El CHRS va a ayudar en el seguimiento de los pacientes, la toma de decisiones clínicas; así como en la investigación, sobre todo en los pacientes de mayor riesgo.¹⁴

3.4.6. TRATAMIENTO

Actualmente, las HC, que incluyen la CCUS, previas al desarrollo de un SMD no precisan tratamiento, pero se aconseja realizar un seguimiento de la enfermedad con un hemograma completo cada 3-6 meses y en caso de empeorar las citopenias se deberían repetir los estudios. Está recomendado el control de los factores de riesgo cardiovascular por el impacto en enfermedades CV.^{7,14}

La identificación de las mutaciones genéticas puede aportar en el futuro posibles dianas terapéuticas para el tratamiento de CCUS y debido a la naturaleza tan heterogénea de estas enfermedades es necesario individualizar las terapias. Una de las hipótesis que se aborda es el empleo de fármacos utilizados en los SMD dirigidos contra determinados genes, como pueden ser los reguladores de la metilación del DNA: *TET2* o los reguladores epigenéticos: *IDH1* e *IDH2* o fármacos dirigidos a restaurar la señalización inflamatoria desregulada o fármacos hipometilantes.¹⁵

4. JUSTIFICACIÓN

La citopenia clonal de significado incierto (CCUS) se reconoce como una situación precursora de neoplasias mieloides. Los pacientes diagnosticados con CCUS presentan un pronóstico significativamente peor en comparación con aquellos que no presentan mutaciones en las células madre hematopoyéticas. En 2022, la Organización Mundial de la Salud (OMS) incorporó la CCUS en la quinta edición de la Clasificación de tumores hematolinfoides, permitiendo así caracterizar a los pacientes con mutaciones genéticas que exhiben citopenias persistentes sin displasia asociada.

La identificación de la CCUS, junto con otras condiciones precursoras de evolución maligna, ha facilitado una mejor comprensión del proceso displásico en los progenitores hematopoyéticos. Esto ha llevado al desarrollo de sistemas de estratificación de riesgo para la CCUS, que se basan en características clínicas y moleculares. Estos sistemas buscan clasificar a los pacientes según su riesgo de progresión hacia neoplasias mieloides, aunque el manejo actual de estos pacientes sigue siendo incierto y se centra en el seguimiento clínico.

En nuestro hospital, los diagnósticos de CCUS han aumentado recientemente debido a su reconocimiento como una entidad nueva. Muchos pacientes no contaban con estudios citogenéticos y moleculares hasta hace poco tiempo. Como resultado, no existe un registro exhaustivo que documente las características clínicas que podrían ser indicativas de una progresión hacia entidades más agresivas.

5. OBJETIVOS

- I. Describir las características clínicas de una serie de pacientes diagnosticados con citopenia clonal de significado incierto (CCUS) en el Hospital Universitario de Salamanca, incluyendo la presentación de síntomas, hallazgos en análisis de sangre y estudios medulares, citogenéticos y moleculares.
- II. Analizar la supervivencia global (SG) y libre de evento (SLE) en pacientes con CCUS, tanto en la cohorte global como en subgrupos estratificados según el riesgo de progresión a neoplasia mieloide según la escala CHRS y determinar si esta estratificación permite identificar diferencias en la SG y SLE entre los distintos grupos.
- III. Evaluar la evolución de los pacientes con CCUS, analizando la influencia de factores pronósticos (mutaciones somáticas, características citogenéticas y otros biomarcadores) en el riesgo de progresión a neoplasias mieloides, utilizando los índices pronósticos disponibles.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

a. Pacientes

En el estudio fueron incluidos un total de 12 pacientes diagnosticados de CCUS entre los años 2011 y 2024 en el Hospital Universitario de Salamanca. Los datos clínicos recogidos al diagnóstico fueron los siguientes: sexo, edad, fecha de nacimiento y de diagnóstico, presencia de comorbilidades o cáncer previo, número de citopenias junto con el recuento absoluto de hemoglobina, leucocitos, neutrófilos y plaquetas, cariotipo y FISH, cantidad de mutaciones y genes mutados con su VAF correspondiente.

Se realizó un seguimiento clínico de los pacientes, y se les estratificó en función de la escala pronóstica CHRS que considera diferentes variables que implican un mayor riesgo entre las que se encuentran: la presencia de mutación en *DNMT3A*, mutaciones en genes de alto riesgo (*SRSF2*, *SF3B1*, *ZRSR2*, *TP53*, *IDH1*, *IDH2*, *FLT3*, *RUNX1*, *JAK2*), el número de mutaciones, la VAF, el VCM, el valor de ADE, la edad del paciente y la presencia de citopenias.

Se analizó la evolución y seguimiento para identificar el manejo clínico y si desarrollan hemopatías malignas o síntomas y/o otras complicaciones durante el seguimiento.

b. Estudio molecular y genético

Se incluyeron pacientes que cumplían criterios de CCUS y que presentaban todos los estudios de sangre y de médula ósea: morfología, citogenética (cariotipo) y FISH, además de secuenciación de los genes por medio de NGS para identificar las mutaciones somáticas que predisponían al desarrollo de citopenias clonales. En el anexo II se recogen los principales genes mieloides.

c. Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresaron mediante la mediana y el rango, excepto para la edad que se utilizó el rango intercuartílico (RIQ) y las variables cualitativas mediante frecuencia y porcentaje.

La supervivencia libre de evento (SLE) y la supervivencia global (SG) se analizaron utilizando la prueba no paramétrica de Kaplan-Meier y los valores *p* se determinaron mediante la prueba Log-Rank, se consideró un nivel de significación estadística $p=$

<0.05. Se realizó un análisis de regresión de Cox para examinar el impacto de las variables recogidas (edad, sexo, cáncer previo, quimioterapia, número de citopenias, Hb menor de 10, ADE, RDW, neutropenia, trombocitopenia, número de mutaciones, mutación en *DNMT3A*, *TP53* y en genes de alto riesgo) sobre la SLE y la SG y se mantuvieron aquellas con $p = <0.05$.

El análisis estadístico se realizó con el software SPSS Statistics, versión 28.

d. Consideraciones éticas

El presente estudio fue evaluado por el Comité Ético de Investigación con medicamentos (CEIm) del área de Salud de Salamanca (Anexo III), con resultado favorable. Los datos personales han sido analizados preservando en todo momento la confidencialidad y el anonimato, siguiendo el Código Deontológico. El compromiso de confidencialidad firmado se adjunta en el Anexo IV, de acuerdo con la Ley Orgánica 3/2018 de Protección de Datos Personales.

7. RESULTADOS

a. Análisis descriptivo de los pacientes.

Las características de los pacientes se describen en la tabla 4. La mediana de edad de los pacientes en el momento del diagnóstico fue de 62 años, siendo 50% hombres y 50% mujeres. La presencia de comorbilidades fue frecuente entre los pacientes, sin embargo, tan solo un 25% había padecido cáncer previamente al diagnóstico de CCUS.

Variables	N=12
Hombres (%)/Mujeres (%)	6 (50%) / 6 (50%)
Mediana de edad (RIQ)	62 (25,25-72)
Presencia de comorbilidades (%)	11 (91,7%)
Pacientes con cáncer antes del diagnóstico de CCUS (%)	3 (25%)
Cáncer que precisó quimioterapia (%)	2 (16,7%)

Tabla 4 Resumen características de la muestra.

b. Características de la enfermedad:

Se inició el estudio en sangre periférica analizando las citopenias. Ninguno de los pacientes en el momento del diagnóstico presentaba tres citopenias; siendo predominante la presencia de una citopenia única (66,7%), siendo las más frecuentes la trombocitopenia (50%) y la neutropenia (50%). Tabla 5.

Número de citopenias	
1 (%)	8 (66,7%)
2 (%)	4 (33,3%)
Anemia	
Sí (%)	4 (33,3%)
No (%)	8 (66,7%)
Número medio de Hb (g/dl) (rango)	12,77 (8,7-17,00)
Número medio de ADE (rango)	14,51 (11,8-20,2)
Número medio de VCM (fl) (rango)	89,54 (69,8-104)
Trombocitopenia	
Sí (%)	6 (50%)
Número medio de plaquetas ($\times 10^9$) (rango)	117,42 (24-215)
Neutropenia	

Sí (%)	6 (50%)
Número medio de neutrófilos ($\times 10^9$) (rango)	1,67 (0,12-3,26)

Tabla 5 Características analíticas

En relación con el diagnóstico diferencial con SMD, se realizaron aspirados de médula ósea para observar la morfología celular. En ellos no se detectó ninguna serie displásica (>10%) ni blastos superiores a la cifra normal (5%) en ninguno de los sujetos, por lo que se realizó el diagnóstico de sospecha de CCUS.

Posteriormente, se estudió la presencia de alteraciones citogenéticas por medio de cariotipo y FISH. Un 58,3% de los pacientes presentaron un cariotipo normal con más de 20 mitosis analizadas y en el 41,7% no se analizaron suficientes metafases. La FISH fue normal en todos los pacientes, por lo que no se detectaron alteraciones citogenéticas (tabla 6).

Se solicitó estudio de NGS para confirmar la clonalidad de las citopenias y describir su frecuencia. Todos los pacientes presentaban al menos una mutación siendo *TP53* la mutación más frecuente (27,78%, n=5). *TET2* y *DNMT3A* se encuentran en dos pacientes cada una (11,11%). El resto de los genes mutados que encontramos en la serie se encuentran mutados en un único paciente (5,56% cada una). Descrito en la Tabla 6 y figura 2.

Cariotipo	
Normal (46, XX o 46,XY) (%)	7 (58,3%)
Sin metafases (%)	5 (41,7%)
FISH	
Normal (%)	12 (100%)
Mutaciones somáticas	
1 (%)	7 (58,3%)
2 (%)	4 (33,3%)
3 (%)	1 (8,3%)

Tabla 6 Análisis clonalidad

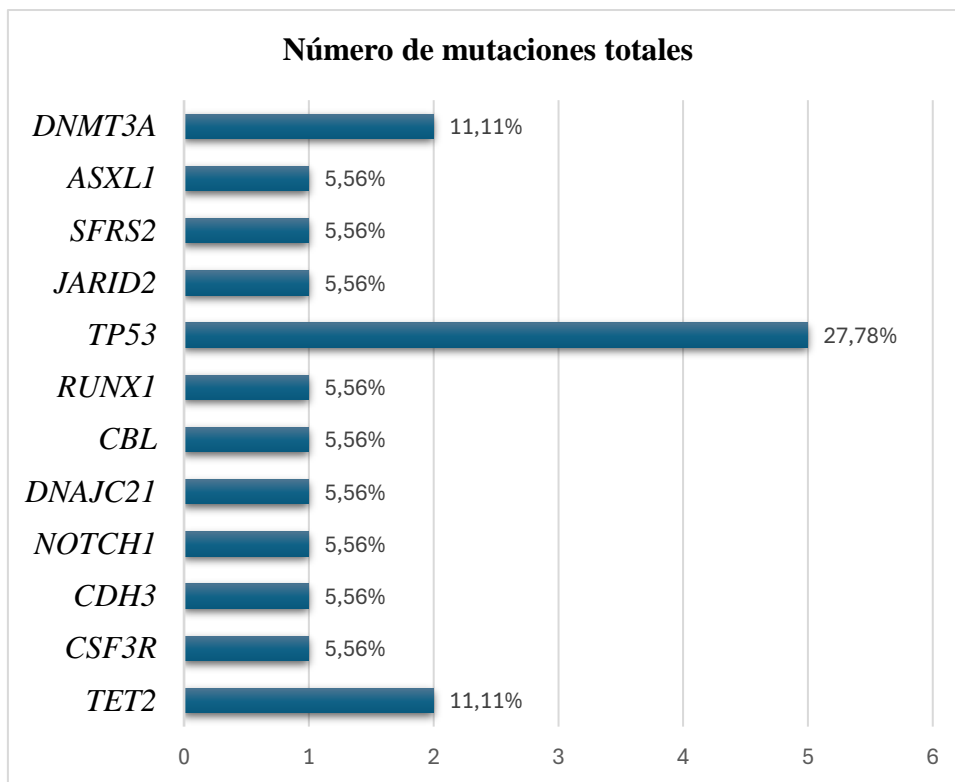


Figura 2 Gráfico de las mutaciones somáticas más frecuentes

Un 50% de los pacientes (N=6) asociaban también mutaciones germinales entre las cuales destacan: *ERCC6L*, *CHEK2*, *PTPN11*, *ELANE* y dos de los pacientes presentaban mutado el gen *JAK2*.

El riesgo de progresión a neoplasia mieloide se ha determinado por medio de la escala pronóstica CHRS en el estudio.¹⁰ Entre ellos, un 16,67% (n=2) presenta un alto riesgo de progresión, el 50% (n=6) un riesgo intermedio y solo el 33,33% (n=4) un riesgo bajo. Tablas 8 y 9.

Categoría de riesgo de nuestros pacientes												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
<i>DNMT3A</i>	1	1	1	1	1	0,5	1	1	1	0,5	1	1
Mutación alto riesgo	2,5	1	1	2,5	2,5	1	1	2,5	1	1	1	1
Número mutaciones	2	2	1	2	1	1	1	1	1	2	1	2

VAF	1	1	2	2	1	1	1	1	2	2	1	2
ADE	1	2,5	1	2,5	1	1	2,5	1	1	1	1	1
VCM	2,5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Citopenia	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Edad	1	1	1	1,5	1,5	1	1,5	1,5	1	1,5	1	1
Total	12,5	11	9,5	14	10,5	8	10,5	10,5	9,5	10,5	8,5	10,5

Tabla 8: Cálculo del riesgo de nuestros pacientes

	Número de pacientes
Alto riesgo ($\geq 12,5$ puntos)	2 (16,67%)
Riesgo intermedio (10-12 puntos)	6 (50%)
Bajo riesgo ($\leq 9,5$ puntos)	4 (33,33%)

Tabla 9: Estratificación del riesgo de los pacientes

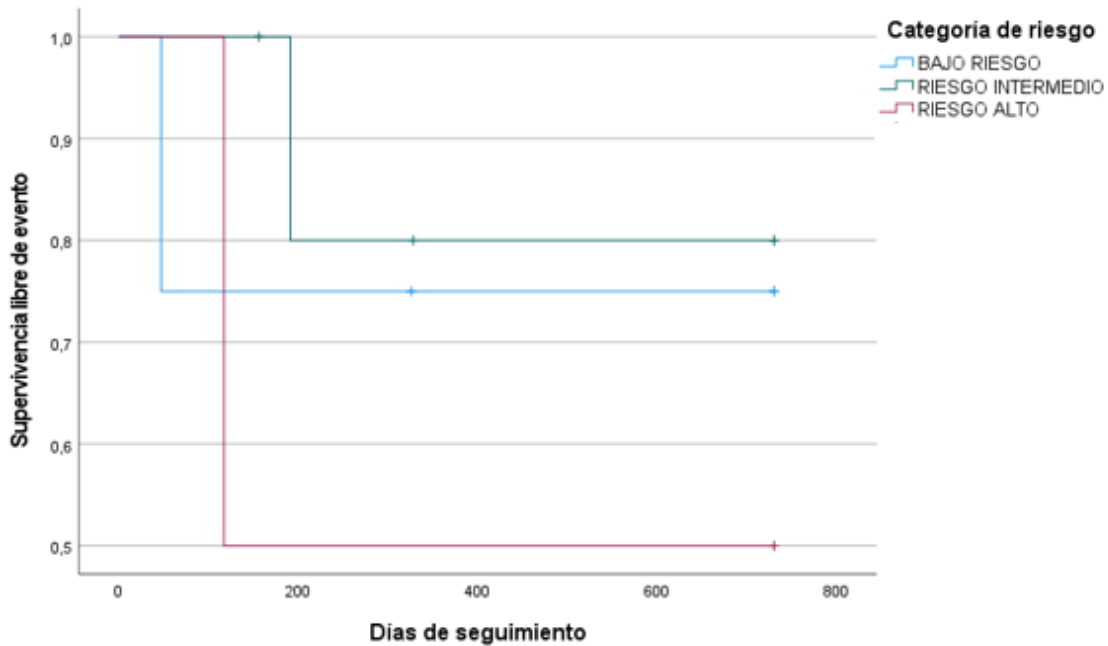
c. Evolución de los pacientes:

La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 688 días (con un rango de 47 a 1519 días) durante la cual tres pacientes (25%) evolucionaron a SMD. Los genes que encontramos mutados en estos pacientes fueron *SRSF2*, *CBL* y *RUNX1* en el primero; *TP53* en el segundo; *NOTCH1* y *CDH3* en el tercero. De estos tres pacientes, dos de ellos (16,67%) fallecieron debido a diversas causas (agudización de EPOC y progresión de mieloma múltiple).

La mediana de SLE no se alcanzó, siendo a dos años (SLE-2a) del 75%. En el análisis univariable de los factores de riesgo para la SLE, se detectó como significativo la presencia de tres o más mutaciones ($p=0.038$; HR, 2.35; 95% CI, 1.06-14). En el anexo V se encuentra el análisis univariable con todas las variables incluidas.

La SLE-2a según la escala CHR5, fue de 75% en los pacientes de bajo riesgo, del 83,3% para los de riesgo intermedio y del 50% para los de riesgo más alto, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre ellos ($p=0,647$)

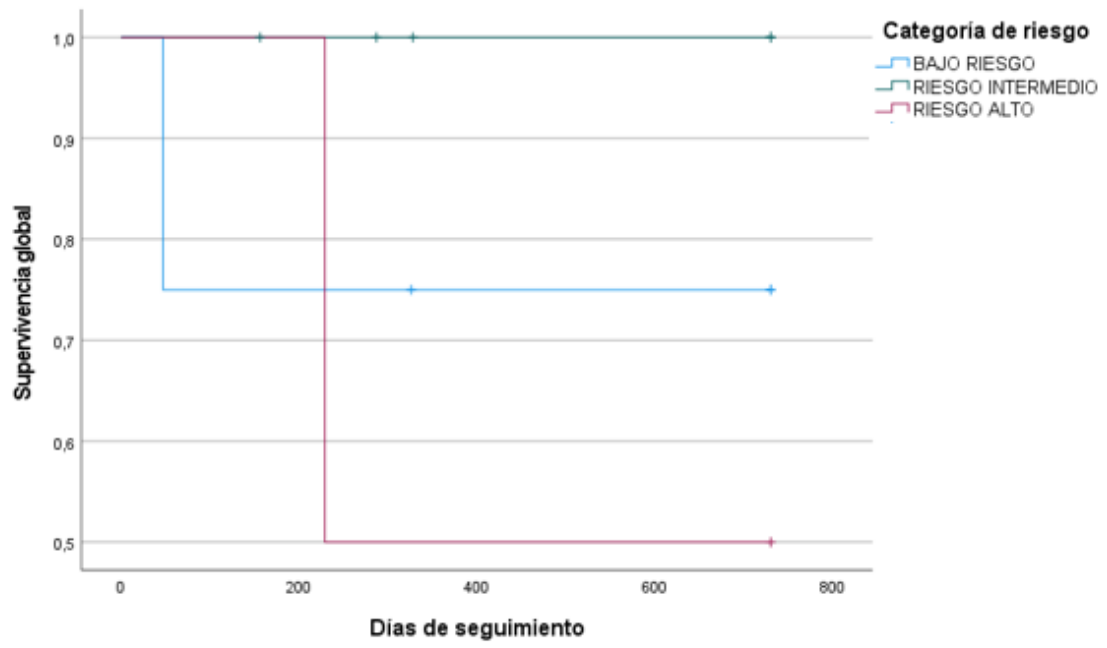
posiblemente debido al bajo número de pacientes, pero observándose una tendencia a peor SLE-2a para el grupo de alto riesgo. Gráfica 1.



Gráfica 1: Curva de supervivencia libre de evento

La mediana de SG tampoco se alcanzó, siendo la SG a dos años (SG-2a) del 83,3%. En el análisis univariable de factores de riesgo para la supervivencia global, se observó que la presencia de tres o más mutaciones impactaba negativamente en la misma ($p=0.045$; HR, 2.30; 95% CI, 1.04-14); así como haber recibido quimioterapia por una enfermedad oncológica previa ($p=0.025$; HR, 8.02; 95% CI, 4.57-14). Esta última variable retuvo significación estadística en el análisis multivariante. En el anexo VI se muestra el análisis univariable y multivariable.

No se encontraron diferencias significativas entre las diferentes categorías de riesgo según la escala CHRS ($p=0,316$), no obstante, se sigue observando la misma tendencia que en la SLE, siendo la SG-2a para el bajo riesgo del 75%, para el intermedio del 100% y un 50% para el riesgo alto. Gráfica 2



Gráfica 2: Curva de supervivencia libre global

8. DISCUSIÓN

En este trabajo, se han actualizado las características clínicas y citogenéticas de 12 pacientes diagnosticados de CCUS, entre el 2011 y el 2024, en el servicio de Hematología del Hospital Universitario de Salamanca. Se ha demostrado durante los últimos años que CCUS es un factor de riesgo de desarrollar una neoplasia mieloide, aunque esta patología se encuentra aún en fase de investigación siendo numerosos estudios los que están siendo publicados en la actualidad.^{10-12,16-19}

La mediana de edad fue de 62 años, concordante con lo descrito en otros trabajos^{10,11}. La presencia de CCUS se describe más frecuentemente en hombres; sin poder ser confirmado en nuestro estudio.^{10,11}

En los estudios revisados, el antecedente de cáncer no se identifica como una característica frecuente en pacientes con CCUS^{10,11}. Aunque ambos trabajos analizan el impacto de las mutaciones clonales en la evolución hacia neoplasias y en la mortalidad general, los antecedentes oncológicos no se consideran un factor predominante ni definitorio dentro del perfil clínico del CCUS. En nuestra serie, tres pacientes presentaban antecedentes de tumores sólidos previos; todos ellos fueron clasificados en una categoría de riesgo intermedio y no mostraron progresión durante el periodo de seguimiento.

En cuanto al tipo de citopenia predominante, se ha descrito tanto la anemia¹⁰, como la trombopenia¹¹. Este último hallazgo coincide con los resultados de nuestro estudio, en la que la trombopenia fue una de las citopenias más frecuente.

La presencia de una única mutación fue el hallazgo más frecuente, como ya se ha descrito^{10,11}. Las mutaciones más comúnmente identificadas en las series publicadas fueron *DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1*, *TP53* y *U2AF1*, concordando con nuestros resultados, destacando *TP53*, *DNMT3A* y *TET2* como las más prevalentes. La mutación en *TP53* se ha asociado con un mayor riesgo de progresión a neoplasia mieloide¹²; sin embargo, en nuestra serie, no se observó una asociación estadísticamente significativa con dicho desenlace.

Se ha postulado que la presencia de mutación en *DNMT3A* confiere un menor riesgo de evolución¹⁶; y en nuestro estudio aunque no se ha demostrado ser un factor protector en el análisis de riesgos, observamos que los dos los pacientes que presentan

una mutación en este gen, pertenecen a una categoría de riesgo bajo según CHRS¹⁰. *TP53* es uno de los genes más mutados en la cohorte, encontrándose mutado en cuatro pacientes. Uno de ellos presenta dos mutaciones en este gen y pertenece a una categoría de riesgo alto que, sin embargo, aún no ha evolucionado a neoplasia mieloide y los otros tres pertenecen a una categoría de riesgo intermedio, con evolución de uno de ellos a SMD. Estos hallazgos demuestran la importancia de integrar los datos clínicos y moleculares a fin de mejorar la precisión de CHRS.^{16,19}

Seis pacientes presentaban mutaciones germinales con predisposición a desarrollo de neoplasias mieloides, por ejemplo, uno de los pacientes fue diagnosticado de síndrome de Noonan con una mutación germinal en el gen *PTPN11*, que se encuentra relacionada con una mayor predisposición a neoplasias mieloides debido a la desregulación de *RAS* que favorece la expansión clonal mieloide; con el paso de los años adquirió una mutación somática en *JARID2*, desarrollando trombopenia y consecuentemente una CCUS.²⁰ Estos casos demuestran que es imprescindible realizar un seguimiento clínico de estos pacientes con alteraciones germinales debido a la posibilidad de adquisición de otras mutaciones somáticas y el riesgo de transformación a CCUS u otra neoplasia mieloide.²

El análisis de las variables clínicas se centró en la escala pronóstica CHRS que clasifica a los pacientes en tres grupos de riesgo distintos; observándose que dos de los tres pacientes que acabaron desarrollando una neoplasia mieloide durante su seguimiento clínico pertenecían a los grupos de riesgo alto e intermedio. En estudios previos se ha demostrado que los pacientes con un CHRS mayor van a tener una SLE y una SG peor.^{10,11} Si bien en nuestro estudio no se alcanzó significación estadística, se observó una tendencia hacia una menor SG y SLE en los pacientes de alto riesgo.

Los resultados de nuestro análisis muestran una clara discriminación pronóstica mediante el CHRS: siendo la SG-2a del 50%, 100% y 75% y la SLE-2a de 50%, 83,3% y 75% para los grupos de alto, intermedio y bajo riesgo, respectivamente. Estos hechos concuerdan con los de Weeks et al.¹⁰; sugiriendo que CHRS conserva el valor predictivo incluso en cohortes más pequeñas y que su capacidad de estratificación se mantiene tanto para desenlaces mortales como no mortales. Es destacable que, en nuestra cohorte, el grupo intermedio mostró un comportamiento más favorable en

términos de supervivencia global, sin fallecimientos, lo que refuerza su utilidad como grupo de vigilancia activa sin requerir intervención inmediata.

En relación con los factores de riesgo asociados a la SG y a la SLE, se observó que la presencia de tres o más mutaciones se asocia a un peor pronóstico, hallazgo que coincide con lo descrito en la literatura.^{10,11} En nuestra cohorte, estos pacientes fueron clasificados dentro de la categoría de alto riesgo, lo que refuerza su valor pronóstico. Asimismo, el estudio de Xie et al.¹¹ destacó que la exposición a quimioterapia se relacionaba con una mayor mortalidad en pacientes con hematopoyesis clonal, esto se demostró en nuestro estudio al ser un factor estadísticamente significativo asociado a peor SG, sugiriendo que el daño genético inducido por tratamientos previos podría contribuir a una evolución más agresiva de la enfermedad clonal.^{5,6,16}

La inclusión de las CCUS dentro de la nueva clasificación de la OMS, su caracterización durante los últimos años, así como la creación de modelos pronósticos como el CHRS ha permitido conocer el riesgo de estos pacientes para desarrollar neoplasias mieloides y nos permiten identificar aquellos pacientes que pueden evolucionar a una neoplasia con mayor probabilidad y ajustar el seguimiento que precisan. En el momento actual estos pacientes no reciben tratamiento, pero es posible que en el futuro estas escalas permitan identificar a pacientes que se beneficien de una intervención terapéutica temprana o su inclusión en ensayos clínicos que investiguen estas opciones terapéuticas precoces.

Este estudio presenta algunas limitaciones, pues se trata de un estudio retrospectivo y el número de pacientes incluidos por el momento es bajo debido a que se trata de una entidad de reciente incorporación en la OMS. Además, debido a la novedad de esta entidad es posible que haya un número no despreciable de casos sin diagnosticar.

Este estudio confirma los resultados reportados previamente y confirman que aquellos pacientes con un alto número de mutaciones tienen un mayor riesgo de progresión. Además, demuestra que la escala CHRS es reproducible en la práctica clínica y se postula como una herramienta útil a la hora de realizar el seguimiento de estos pacientes.

La inclusión en el futuro de más pacientes en este estudio; así como la exploración de nuevas variables, puede contribuir a continuar mejorando la caracterización de esta entidad, así como su pronóstico.

9. CONCLUSIONES

- I. Los pacientes con citopenia clonal de significado incierto (CCUS) en nuestra cohorte mostraron un perfil clínico y molecular comparable al descrito en la literatura. La trombopenia fue la citopenia más frecuente, y la mayoría de los pacientes presentaron una única mutación, destacando *TP53*, *DNMT3A* y *TET2* como las más prevalentes.
- II. Se observó que la presencia de tres o más mutaciones se asoció con una mayor probabilidad de progresión a neoplasia mieloide, así como con una disminución de la SLE y de la SG. Estos hallazgos concuerdan con los resultados reportados y refuerzan el valor pronóstico del número de alteraciones moleculares.
- III. Aunque mutaciones como *TP53* se han relacionado en la literatura con peor evolución, en nuestra serie no se encontró una asociación estadísticamente significativa. En contraste, la presencia de una única mutación en *DNMT3A* se asoció con menor riesgo de progresión, en línea con lo descrito por diferentes estudios.
- IV. El antecedente de quimioterapia previa fue identificado como un factor de riesgo significativo para peor SG en nuestra cohorte, lo cual coincide con hallazgos que destacan el impacto negativo de la exposición a tratamientos citotóxicos en la evolución de pacientes con hematopoyesis clonal.
- V. La utilización CHRS permitió una adecuada estratificación de los pacientes según su riesgo de progresión, mostrando correlación con los eventos clínicos observados durante el seguimiento. Esto respalda su utilidad como herramienta pronóstica en el contexto clínico.
- VI. Los pacientes con mutaciones germinales también pueden presentar CCUS y requieren un seguimiento clínico estrecho.
- VII. Es necesario identificar a pacientes que presenten CCUS debido al gran potencial de desarrollar una neoplasia mieloide; así como la creación de dianas terapéuticas que puedan ser utilizados en ellos.

Este trabajo presenta ciertas limitaciones, principalmente relacionadas con el tamaño muestral reducido y el seguimiento limitado. Algunos datos aún se encuentran en proceso de recolección, por lo que los resultados deben considerarse

preliminares. Sería recomendable validar estos hallazgos en estudios multicéntricos con una muestra más amplia y mayor duración de seguimiento.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Spanish Group of MDS G. Guías españolas de SMD y LMMC [Internet]. 2020.^a ed. Barcelona; Disponible en: <https://gesmd.es/wp-content/uploads/2022/03/GuiaSMDLMMC2020.pdf>
2. Spanish Group of MDS. Guía de consenso de la hematopoyesis clonal de potencial indeterminado [Internet]. 1.^a ed. 2022. Disponible en: <https://guia-chip2022.gesmd.es/wp-content/uploads/2022/10/GESMDGuiaCHIP2022VersionDigital.pdf>
3. Garcia-Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2023;98(8):1307-25.
4. Sekeres MA, Taylor J. Diagnosis and Treatment of Myelodysplastic Syndromes: A Review. *JAMA.* 6 de septiembre de 2022;328(9):872-80.
5. Gidaro A, Deliliers GL, Gallipoli P, Arquati M, Wu MA, Castelli R. Laboratory and clinical risk assessment to treat myelodysplastic syndromes. *Clin Chem Lab Med CCLM.* 1 de septiembre de 2016;54(9):1411-26.
6. Toprak SK. Past, present and future in low-risk myelodysplastic syndrome. *Front Med [Internet].* 15 de julio de 2022 [citado 10 de octubre de 2024];9. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2022.967900/full>
7. Steensma DP. Clinical Implications of Clonal Hematopoiesis. *Mayo Clin Proc.* 1 de agosto de 2018;93(8):1122-30.
8. Jaiswal S. Clonal hematopoiesis and nonhematologic disorders. *Blood.* 1 de octubre de 2020;136(14):1606-14.
9. Rotter LK, Shimony S, Ling K, Chen E, Shallis RM, Zeidan AM, et al. Epidemiology and Pathogenesis of Myelodysplastic Syndrome. *Cancer J.* junio de 2023;29(3):111.

10. Weeks LD, Niroula A, Neuberg D, Wong W, Lindsley RC, Luskin MR, et al. Prediction of Risk for Myeloid Malignancy in Clonal Hematopoiesis. *NEJM Evid [Internet]*. 25 de abril de 2023 [citado 3 de octubre de 2024];2(5). Disponible en: <https://evidence.nejm.org/doi/10.1056/EVIDoa2200310>
11. Xie Z, Komrokji R, Al Ali N, Regelson A, Geyer S, Patel A, et al. Risk prediction for clonal cytopenia: multicenter real-world evidence. *Blood*. 7 de noviembre de 2024;144(19):2033-44.
12. Gao L, Hyter S, Zhang D, Kelting S, Woodroof J, Abdallah AO, et al. Morphologic, immunophenotypic, and molecular genetic comparison study in patients with clonal cytopenia of undetermined significance, myelodysplastic syndrome, and acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes: A single institution experience. *Int J Lab Hematol*. agosto de 2022;44(4):738-49.
13. Valent P. ICUS, IDUS, CHIP and CCUS: Diagnostic Criteria, Separation from MDS and Clinical Implications. *Pathobiol J Immunopathol Mol Cell Biol*. 1 de enero de 2019;86(1):30-8.
14. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. julio de 2022;36(7):1703-19.
15. DeZern AE, Malcovati L, Ebert BL. CHIP, CCUS, and Other Acronyms: Definition, Implications, and Impact on Practice. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 17 de mayo de 2019;(39):400-10.
16. Osman AEWG. When are idiopathic and clonal cytopenias of unknown significance (ICUS or CCUS)? *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 10 de diciembre de 2021;2021(1):399-404.
17. Taborda CC, Zeidan AM, Mendez LM. Clonal cytopenia of undetermined significance: definitions, risk and therapeutic targets. *Front Hematol*. 12 de julio de 2024;3:1419323.

18. Wong TN, Ramsingh G, Young AL, Miller CA, Touma W, Welch JS, et al. The Role of TP53 Mutations in the Origin and Evolution of Therapy-Related AML. *Nature*. 26 de febrero de 2015;518(7540):552-5.
19. Malcovati L, Galli A, Travaglino E, Ambaglio I, Rizzo E, Molteni E, et al. Clinical significance of somatic mutation in unexplained blood cytopenia. *Blood*. 22 de junio de 2017;129(25):3371-8.
20. Ney G, Gross A, Livinski A, Kratz C, Stewart DR. Cancer incidence and surveillance strategies in individuals with RASopathies. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. diciembre de 2022;190(4):530-40.

11. ANEXOS

11.1. ANEXO I: Clasificación SMD

	Blastos	Citogenética	Mutaciones
SMD sin exceso de blastos y delección 5q-	<5% en médula ósea y <2% en sangre periférica	5q- únicamente o 1 anormalidad más que no sea la monosomía del cromosoma 7 o 7q-	
SMD sin exceso de blastos y mutación <i>SF3B1</i>	<5% en médula ósea y <2% en sangre periférica	Ausencia de 5q-, monosomía del cromosoma 7 o cariotipo complejo	<i>SF3B1</i>
SMD con inactivación bialélica en <i>TP53</i>	<20% en médula ósea y sangre periférica	Normalmente es compleja	Dos o más mutaciones en <i>TP53</i> ; o 1 mutación con evidencia de pérdida de copias de <i>TP53</i> o pérdida de heterocigosidad neutra

Tabla 4 SMD con alteraciones citogenéticas definidas

	Blastos	Citogenética	Mutaciones
SMD sin exceso de blastos	<5% en médula ósea y <2% en sangre periférica	--	--
SMD hipoplásico			
SMD con exceso de blastos IB1	5-9% en médula ósea o 2-4% en sangre periférica	--	--
SMD con exceso de blastos IB2	10-19% en médula ósea o 5-19% en sangre periférica o bastones de Auer	--	--
SMD con exceso de blastos y fibrosis	5-19% en médula ósea; 2-19% en sangre periférica	--	--

Tabla 5 SMD definido morfológicamente

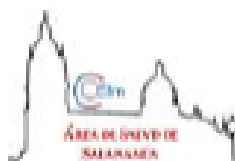
11.2. ANEXO II: Panel de genes mieloides.

Principales genes mieloides			
<i>ASXL1</i>	<i>BRAF</i>	<i>CEBPA</i>	<i>DNMT3A</i>
<i>EZH2</i>	<i>FLT3</i>	<i>IDH1</i>	<i>IDH2</i>
<i>KIT</i>	<i>KRAS</i>	<i>NPM1</i>	<i>NRAS</i>
<i>RUNX1</i>	<i>SRSF2</i>	<i>TET2</i>	<i>TP53</i>
<i>U2AF1</i>	<i>WT1</i>	<i>ASXL1</i>	<i>BRAF</i>
<i>CBL</i>	<i>HRAS</i>	<i>CSF3R</i>	<i>MPL</i>
<i>SF3B1</i>	<i>ZRSR2</i>	<i>CALR</i>	<i>JAK2</i>
<i>SETBP1</i>	<i>PTPN11</i>	<i>ABL1</i>	

11.3. ANEXO III: Dictamen del comité de ética de la investigación con medicamentos.

COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA

Paseo de San Vicente, 58-102
37007 Salamanca
Comité Ético de Investigación con Medicamentos
Teléfono: 923 29 11 00 – Ext. 58 515



E-mail: comita.etico.husa@saludcastilayleon.es



DICTAMEN DEL COMITE DE ETICA DE LA INVESTIGACION CON MEDICAMENTOS

Dña CONCEPCIÓN TURRIÓN GÓMEZ, Secretaria Técnica del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Área de Salud de Salamanca,

CERTIFICA

Que este Comité, en su reunión del 28/10/2024 CEIm Ref. 2024/11 ha evaluado el Proyecto de Investigación titulado

Citopentias Clonales de Significado Inoluto en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca: Análisis de la Situación Actual y Estrategias de Abordaje

Código CEIm: PI 2024 10 1742 - TFG

del que es Investigador Principal Dña Sonia Gonzalo Díez
del Servicio de Hematología

valorado de acuerdo con la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica, Principios éticos de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para investigaciones médicas con seres humanos, así como el resto de principios éticos y normativa legal aplicable en función de las características del estudio,

Considera que dicho estudio cumple los requisitos necesarios y es viable para su realización en este centro, por lo que **INFORMA FAVORABLEMENTE** para la realización de dicho estudio

Y para que conste, lo firma en Salamanca con fecha 28 de octubre de 2024

Firmado digitalmente por TURRIÓN
GÓMEZ MARIA DE LA CONCEPCIÓN -
07986126C

LA SECRETARIA

Fdo.: Dña. Concepción Turrión Gómez

Composición del CEIm del Área de Salud de Salamanca

Presidente: D. Enrique Nieto Manibardo (Jefe de Servicio de Asesoría Jurídica y responsable de seguridad y protección de datos)

Vicepresidente: Dña. Teresa Martín Gómez (Especialista en Oncología)

Secretaría: Dña. Concepción Turrión Gómez (Farmacéutica y Bioquímica - Representante Comité Científico - IBSal)

Vocales: D. Ricardo Tostado Menéndez (Farmacólogo Clínico); Dña. Silvia Jiménez Cabrera (Farmacia Hospitalaria); Dña. Ascensión Hernández Encinas (Presidenta ASCOL, representante de los pacientes); Dña. Mª Teresa Arias Martín (Enfermera de Salud Mental. Miembro del Comité de Ética Asistencial); Dña. Mª del Carmen Arias de la Fuente (Técnico Gestor de Ensayos Clínicos); Dña. Berta Bote Bonaschea (Especialista en Psiquiatría); Dña. Ángela Rodríguez Rodríguez (Jefa Unidad de Enfermería S. de Hematología); D. Guzmán Franch Arce (Especialista en Cirugía General y Aparato Digestivo); D. Antonio Márquez Vera (Fisioterapeuta); Dña. Ana Martín García (Especialista en Cardiología); Dña. Concepción Rodríguez Barueco (Farmacéutica de Atención Primaria); D. Manuel Ángel Gómez Marcos (Médico de Atención Primaria. Responsable de la Unidad de Investigación de Atención Primaria de Salamanca); Dña. Belén Vidriales Vicente (Jefa de Sección Hematología)

11.4. ANEXO IV: Compromiso de confidencialidad.



COMPROMISO DE CONFIDENCIALIDAD DESTINADO A ALUMNOS (Anexo I Protocolo)

D/D^a SONIA GONZALO DIEZ _____, con D.N.I./NIF/NIE 21100450C _____,
que tiene la condición de personal en formación en régimen de alumnado en el Centro Sanitario COMPLEJO
ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA como:

- Alumno universitario de Grado:
 - Medicina
 - Farmacia
 - Odontología
 - Enfermería
 - Fisioterapia
 - Terapia Ocupacional
 - Logopedia
 - Podología
 - Óptica-optometría
 - Dietista-nutricionista
 - Otros titulados universitarios
- Estudiantes universitarios de post-grado/investigadores:
 - Master
 - Doctorado
 - título propio
 - Investigador
- Estudiantes de formación profesional de la familia sanitaria:
 - Técnico de grado medio en: _____
 - Técnico de grado superior en: _____

Declara que,

1. Reconoce que los pacientes tienen derecho al respeto de su personalidad, dignidad humana e intimidad y a la confidencialidad de toda la información relacionada con su proceso.
2. También reconoce que los pacientes tienen derecho a que se respete el carácter confidencial de los datos referentes a su salud, y a que nadie pueda acceder a ellos sin previa autorización.
3. De acuerdo con el artículo 10 de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, reconoce que tiene el deber de mantener secreto respecto a la información a la que acceda en el desarrollo de su actividad, comprometiéndose a prestar el máximo cuidado y confidencialidad en el manejo y custodia de cualquier información/documentación durante su periodo formativo y una vez concluido el mismo.
4. Reconoce que no procede transferir, duplicar o reproducir todo o parte de la información a la que tenga acceso con motivo de su actividad en el Centro, no pudiendo utilizar los datos proporcionados por el mismo para finalidades distintas a la formación, o aquellas otras para las que fuera autorizado por la dirección del Centro.
5. Conoce y acepta el Protocolo mediante el que se determinan pautas básicas destinadas a asegurar y proteger el derecho a la intimidad del paciente por los alumnos relacionados con las Ciencias de la Salud.
6. Está enterado de que es responsable personal de acatar el deber de confidencialidad y de que su incumplimiento puede tener consecuencias penales, disciplinarias o incluso civiles.

Por todo ello se compromete a que su conducta en el Centro Sanitario se adecue a lo previsto en los apartados anteriores de esta declaración responsable, que se suscribe por duplicado,

En SALAMANCA a. g. de OCTUBRE. de 2024.

Fdo.: SONIA GONZALO DIEZ

11.5.ANEXO V: Variables analizadas SLE.

Variables analizadas no significativas estadísticamente SLE	Análisis univariante
	<i>P</i>
Edad ≥ 62	0.713
Sexo	0.064
Cáncer	0.488
QT	0.115
Presencia de mutaciones	0.079
≥ 2 mutaciones	0.809
≥ 3 mutaciones	0.038
Presencia de citopenias	0.824
Hb ≤ 10	0.824
VCM ≥ 100	0.055
RDW ≥ 15	0.426
Neutropenia	0.486
Trombopenia	0.486
Mutación alto riesgo	0.971
<i>DNMT3A</i>	0.265
<i>TP53</i>	0.453

11.6. ANEXO VI: Variables analizadas SG.

Variables analizadas no significativas estadísticamente SG	Análisis univariante	Análisis multivariante		
	<i>P</i>	<i>P</i>	HR	95% <i>CI</i>
Edad ≥ 62	0.240			
Sexo	0.157			
Cáncer	0.217			
Antecedente quimioterápico	0.025	0.038	10.60	6.54-16.69
Presencia de mutaciones	0.116			
≥ 2 mutaciones	0.792			
≥ 3 mutaciones	0.045	0.179	7.32	4.05-8.78
Presencia de citopenias	0.45			
Hb ≤ 10	0.125			
VCM ≥ 100	0.145			
RDW ≥ 15	0.614			
Neutropenia	0.157			
Trombopenia	0.157			
Mutación alto riesgo	0.695			
<i>DNMT3A</i>	0.125			
<i>TP53</i>	0.335			

