



GUÍA DE REDACCIÓN CIENTÍFICA PARA **EL CÁNCER DE SANGRE** Y LOS TRASTORNOS RELACIONADOS



MÓDULO UNO
SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

PREFACIO

El cáncer de sangre y los trastornos relacionados: un riesgo grave para la salud

En 2003, en un discurso ante el Comité del Senado de los EEUU para la Asignación de Fondos, George Dahlman, vicepresidente de la Sociedad de Leucemia y Linfoma, calificó al cáncer de sangre de "riesgo grave para todos los americanos".¹ A pesar de los recientes avances en el diagnóstico y tratamiento de las neoplasias hematológicas, su incidencia está en aumento, y en conjunto causan más muertes que todos los demás tumores, exceptuando el cáncer de pulmón.¹

La Organización Mundial de la Salud ha clasificado más de 20 cánceres que afectan a uno o más componentes de la sangre.² Las leucemias (todos los tipos combinados) y los linfomas no Hodgkin son las neoplasias hematológicas más comunes y más familiares, con una tasa anual combinada de aproximadamente 90.000 casos nuevos cada año en los EEUU.³⁻⁵ Sin embargo, formas de cáncer menos conocidas, como el mieloma múltiple (MM) representan una causa significativa de morbilidad y mortalidad en los EEUU.⁶⁻⁷ El MM es el cáncer de sangre más prevalente después del linfoma no Hodgkin y las leucemias combinadas, siendo responsable de más de 11.000 muertes cada año en los EEUU.^{7,8}

Los trastornos hematológicos relacionados, como los síndromes mielodisplásicos (SMD) también tienen una repercusión significativa. La incidencia de SMD es comparable a la de la leucemia linfocítica crónica, una de las formas más comunes de leucemia.⁹ En su forma más agresiva, el SMD puede causar la muerte al cabo de un año del diagnóstico.¹⁰

Gracias a un mayor conocimiento de la patología subyacente de los cánceres de sangre y trastornos relacionados, y con la introducción de nuevas opciones terapéutica, las perspectivas para algunas de estas enfermedades han mejorado a lo largo de las últimas décadas.⁴ Aún así, como subrayó George Dahlman, la investigación sobre tratamientos nuevos y mejorados debe seguir siendo una prioridad.¹

Finalidad de esta guía

Esta guía se ha desarrollado para ayudar a los redactores médicos y científicos a prepararse para referir noticias importantes sobre el cáncer de sangre y los trastornos relacionados. Dada la complejidad y el alcance del tema que se trata, la guía presentará una información completa sobre las enfermedades individuales en forma de módulos, haciendo hincapié en los tipos que son menos familiares. El primer módulo se centra en el SMD. Los módulos adicionales sobre MM y otras formas de cáncer de sangre se añadirán en los próximos meses, y los módulos existentes se actualizarán periódicamente a medida que se disponga de nueva información.



MÓDULO I - SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

Índice

RESUMEN DE LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS.....	2
PRODUCCIÓN Y FUNCIÓN DE LAS CÉLULAS SANGUÍNEAS	3
CAUSAS, FACTORES DE RIESGO Y EPIDEMIOLOGÍA DEL SMD.....	4
PATOLOGÍA DEL SMD	5
CLASIFICACIÓN DE LOS SMD	7
SIGNOS Y SÍNTOMAS DE LOS SMD	10
DIAGNÓSTICO.....	11
DETERMINACIÓN DEL PRONÓSTICO.....	12
TRATAMIENTO DE LOS SMD.....	14
FUTUROS AVANCES.....	18
GLOSARIO DE TÉRMINOS.....	19
BIBLIOGRAFÍA.....	23
APÉNDICE: RECURSOS	25



RESUMEN DE LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un grupo de trastornos hematológicos similares en los que la médula ósea no funciona adecuadamente y es incapaz de producir células sanguíneas sanas. Aunque no se suele caracterizar como una forma de cáncer, las formas avanzadas de los SMD pueden asociarse con la aparición de células malignas; en algunos pacientes, estas células malignas pueden progresar a leucemia. Actualmente, los SMD son uno de los trastornos hematológicos más comunes en los ancianos norteamericanos y su prevalencia aumentará con toda probabilidad a medida que la población anciana siga creciendo.^{3,6,11,12}

El término “mielodisplásico” describe tanto el tipo de células sanguíneas afectadas (las células mieloides) como el efecto que los trastornos tienen en las células: displasia significa “formación anormal”. En los SMD, las células que originan los glóbulos rojos, los glóbulos blancos o las plaquetas no se desarrollan normalmente, produciendo un número bajo de células maduras, o citopenia.

El SMD representa una enorme carga para los pacientes. Los déficits de células sanguíneas causan un amplio abanico de síntomas muy debilitantes, como una mayor susceptibilidad a las infecciones, cansancio extremo y aparición de hematomas hemorragias, que pueden resultar un riesgo para la vida a medida que progresa la enfermedad. Muchos pacientes con SMD experimentan anémica crónica grave, que requiere transfusiones de glóbulos rojos con una frecuencia de hasta dos semanas. Además de trastornar y disminuir la calidad de vida, las transfusiones frecuentes se asocian con un mayor riesgo de sobrecarga de hierro, reacciones a la transfusión e infecciones causadas por agentes transmitidos por la sangre transfundida.^{14,15}

Además, los SMD progresan a leucemia mieloide aguda (LMA), una enfermedad que es difícil de tratar y tiene mal pronóstico, en hasta un 30% de los casos.⁶ Incluso en ausencia de progresión a leucemia, la mayoría de los pacientes de SMD fallecen debido a las complicaciones que causa déficit de células sanguíneas.¹³ Las formas más graves de SMD se asocian con tiempos de supervivencia de menos de un año.¹⁰

El tratamiento de los SMD tiene limitaciones. La quimioterapia que es efectiva para algunas formas de cáncer de sangre causa solo una remisión breve en los pacientes de SMD.¹⁶ El trasplante de médula ósea de un donante sano puede conseguir una remisión duradera en pacientes con SMD, pero los riesgos asociados con este procedimiento lo convierten en una opción poco práctica para la mayoría de pacientes.^{13,17}

Pero existe la esperanza. Los investigadores comprenden cada vez mejor la patología subyacente de los SMD y actualmente se están estudiando nuevas opciones terapéuticas que podrían ayudar a mejorar los síntomas en los pacientes que sufren estos trastornos.

Los SMD en cifras

- Afectan a todas las edades, pero principalmente a los adultos más mayores
- Cada año se diagnostican entre 12.000 y 15.000 nuevos casos ¹¹
- Los pacientes de SMD con anemia crónica requieren transfusiones de sangre frecuentes.
- La supervivencia es menor de un año en los pacientes con las formas más graves de SMD ¹⁰
- La mayoría de pacientes fallecen por complicaciones de sus déficits de células sanguíneas ¹³
- El progreso a leucemia aguda se da en hasta un 30% de los casos.⁶

PRODUCCIÓN Y FUNCIÓN DE LAS CÉLULAS SANGUÍNEAS

Para comprender la patología subyacente y el curso clínico del SMD, es importante comprender en primer lugar el proceso de producción de células sanguíneas y el papel que desempeñan las diferentes células de la sangre en el mantenimiento de la salud.

Componentes de la sangre

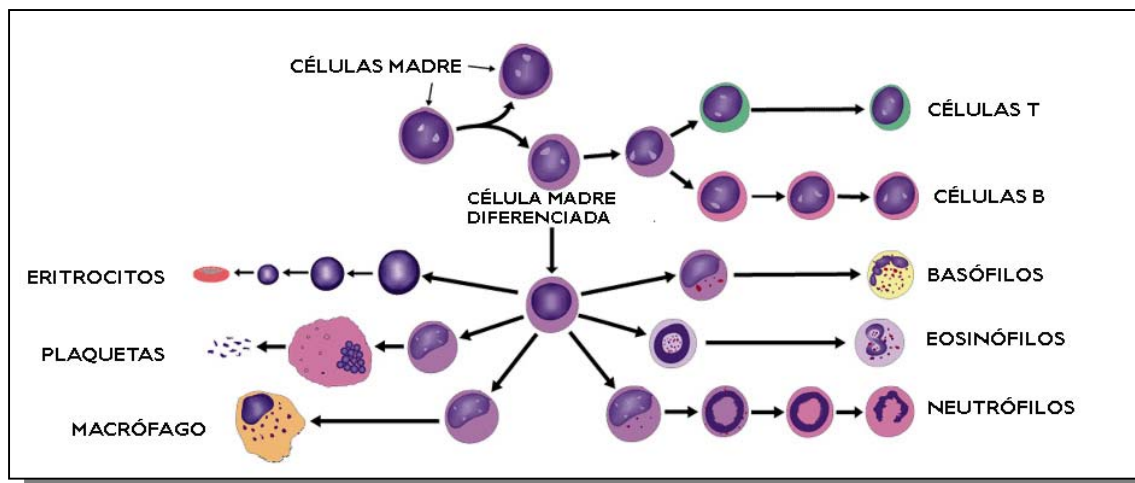
La sangre está formada por diversos tipos de células especializadas que circulan en el plasma, un líquido de color pajizo. Las funciones principales de la sangre incluyen el transporte de oxígeno y nutrientes a los tejidos de todo el organismo, la lucha contra las infecciones y la coagulación.

Las células de la sangre responsables de transportar el oxígeno son los eritrocitos, o glóbulos rojos. Los leucocitos, o glóbulos blancos, se encargan de combatir las infecciones, es decir, el componente inmune de la sangre, y comprenden muchos tipos de células diferentes, incluidos los neutrófilos. Las plaquetas (trombocitos) forman los coágulos de sangre.

Producción de la sangre (hematopoyesis)

Las células de la sangre se producen en la médula ósea a través de un proceso conocido como hematopoyesis. La médula ósea contiene las células madre hematopoyéticas, que son los precursores de todas las células de la sangre que hay en el organismo. Unas proteínas semejantes a hormonas llamadas citoquinas hacen que las células hematopoyéticas proliferen y se diferencien a través de una serie de pasos hacia glóbulos rojos o blancos o plaquetas. La figura 1 muestra un diagrama simplificado del proceso de la hematopoyesis.

Figura 1. Hematopoyesis



Consecuencias de una cifra baja de células sanguíneas

Puesto que las células sanguíneas desempeñan funciones tan importantes en el mantenimiento de la salud, cifras anormalmente bajas de uno o más tipos de células sanguíneas pueden provocar diferentes enfermedades debilitantes y peligrosas:

- Cifra demasiado baja de glóbulos rojos (anemia): los tejidos reciben insuficiente oxígeno, lo que provoca cansancio, debilidad y falta de aliento. La anemia también puede exacerbar problemas cardíacos y daños a otros órganos; si es grave, puede ser una amenaza para la vida.
- Cifra demasiado baja de neutrófilos (neutropenia): mayor vulnerabilidad ante las infecciones.
- Cifra demasiado baja de plaquetas (trombocitopenia): hemorragias frecuentes.



CAUSAS, FACTORES DE RIESGO Y EPIDEMIOLOGÍA DEL SMD

En la mayoría de los casos se desconoce la causa exacta del SMD. En ese caso, hablamos de SMD *de novo*, o primario. En algunos pacientes se han identificado factores de riesgo ambientales, incluida la exposición repetida a toxinas como los bencenos y algunos pesticidas. Además, aproximadamente el 20% de los casos de SMD aparecen después de utilizar quimioterapia o radioterapia para otra enfermedad. Eso se conoce como SMD relacionado con el tratamiento, o secundario.¹⁵

Aunque el SMD puede afectar a todo el mundo, la mayoría de los 12.000 a 15.000 casos nuevos en los EEUU ocurren entre personas de más de 60 años, con una incidencia algo mayor de raza blanca y varones.^{6,11,15} Por tanto, el envejecimiento es el principal factor de riesgo del SMD.⁶

La incidencia real del SMD es desconocida, aunque se cree que las estimaciones actuales son conservadoras. La incidencia de SMD parece estar en aumento, sobre todo debido al crecimiento de la población anciana y a la mayor supervivencia global. Además, la mayor concienciación sobre el SMD, así como las crecientes capacidades y criterios diagnósticos, han conducido a un mejor diagnóstico y a la identificación de más pacientes con SMD.^{6,15}



PATOLOGÍA DEL SMD

El SMD ocurre cuando las células madre mieloides sufren cambios que alteran su capacidad de desarrollarse como células hematológicas maduras y funcionales. Las células defectuosas replican su defecto celular responsable de la enfermedad, de forma que las células producidas por aquéllas tienen el mismo defecto.

Además de ser incapaz de madurar a células hematológicas funcionales, las células madre defectuosas pueden tener diversos efectos adversos en el desarrollo de las células hematológicas:¹⁵

- Pueden producir sustancias que provoquen la muerte de las células madre normales antes de que puedan madurar a células funcionantes normales, proceso que se conoce como apoptosis (muerte celular programada).
- Pueden hacer demasiadas copias de sí mismas y desplazar a las células sanas.

Defectos cromosómicos

Entre el 40% y el 70% de los pacientes con SMD primario (y en un porcentaje incluso mayor entre los SMD secundarios) ocurren defectos cromosómicos.¹³ Los cromosomas (figura 2) contienen toda la información genética que ayuda a dirigir el crecimiento y desarrollo normales de las células, incluidas las células hematológicas; así, los cambios en la estructura o en el contenido de los cromosomas pueden tener un profundo efecto en la hematopoyesis.

La citogenética (el estudio de los cromosomas) ha revelado una serie de tipos diferentes de defectos cromosómicos en los pacientes con SMD, que incluyen:

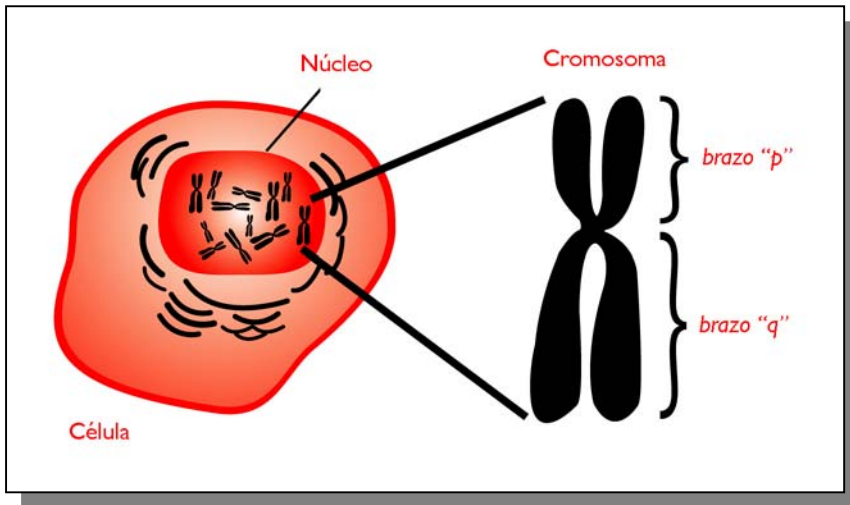
- Segmentos ausentes (conocidos como delecciones); son los defectos más comunes del SMD.
- Segmentos duplicados.
- Segmentos que se han desplazado (translocación) a otros cromosomas.¹³

El número y los tipos de defectos cromosómicos encontrados en el SMD permite predecir la progresión de la enfermedad.^{10,18} Los defectos específicos también definen subtipos de SMD (véase la Clasificación del SMD).

Cromosomas y citogenética: un breve repaso

- Las células humanas contienen 23 pares de cromosomas, denominados 1 a 22 y X e Y. En conjunto, contienen la totalidad de genes de una persona. El perfil cromosómico de las células de una persona se conoce como cariotipo.
- Todos los cromosomas tienen un brazo corto y uno largo (véase la figura 2). El brazo corto se denomina “p” (de “*petit*”) y el brazo largo se denomina “q”.
- Los cambios en el número y en el orden de los genes de un cromosoma pueden tener consecuencias importantes en el desarrollo de las células y los tejidos.
- Los tipos principales de defectos cromosómicos incluyen delecciones, duplicaciones y translocaciones.
- Cuando se describen las anomalías cromosómicas, es habitual indicar el número de cromosoma, el brazo afectado y el tipo de defecto. Por ejemplo, una delección en el brazo largo del cromosoma 5 se denomina “delección (del) 5q”.

Figura 2. Esquema de un cromosoma



Otras anomalías

Además de los defectos cromosómicos aparentes, en el SMD ocurren otras anomalías a nivel molecular. Por ejemplo, los genes que ayudan a suprimir el crecimiento de las células tumorales (genes supresores tumorales) pueden estar inactivados en algunos casos.¹⁹ Un proceso de inactivación de los genes, la adición de moléculas de metilo al ADN (hipermetilación), se ha asociado con la incapacidad de las células hematológicas de desarrollarse normalmente.²⁰



CLASIFICACIÓN DE LOS SMD

Como se ha indicado antes, el SMD no es sólo uno, sino que comprende varios trastornos que afectan negativamente al desarrollo de un tipo o más de células sanguíneas. Es importante poder distinguir entre los diferentes subtipos de SMD, ya que el curso, el pronóstico y el tratamiento de cada uno puede diferir según el tipo.

Actualmente se utilizan varias características clave para clasificar los SMD:

- La morfología, o el aspecto, de las células de la sangre
- La citogenética, o los defectos cromosómicos
- Las características clínicas.

La presencia de tipos o números anormales de células en el análisis de la médula ósea o en la sangre es un rasgo esencial de los SMD y forma parte esencial de su clasificación. Las anomalías pueden incluir:²¹

- Aumento del número de blastos, o células que todavía no han madurado en células sanguíneas adultas funcionantes.
- Presencia de blastos que contienen bastones alargados denominados bastones de Auer.
- Presencia de sideroblastos en anillo, precursores anormales de los eritrocitos que están rodeados por un “anillo” de hierro.
- Diversas malformaciones del núcleo y el citoplasma de las células precursoras de glóbulos rojos y glóbulos blancos y plaquetas.
- La médula ósea que contiene una sobreabundancia de células hematológicas en desarrollo (médula ósea hiperplásica o hipercelular) o niveles muy bajos de células hematológicas en desarrollo (médula ósea hipoplásica o hipocelular).

Se han reconocido diferentes combinaciones de anomalías morfológicas y de déficits de células sanguíneas como subtipos diferenciados de SMD, que se describen en mayor detalle en la sección siguiente.

Sistemas de clasificación de los SMD

La primera clasificación de los SMD en subtipos tuvo lugar en 1982, por el Grupo Cooperativo Franco-Americano-Británico (FAB). Este sistema describe cinco categorías de SMD basadas en las diferencias morfológicas que se habían identificado en aquel momento:²¹

- **Anemia refractaria (AR)** - Déficit de al menos un tipo de célula hematológica, habitualmente los eritrocitos; médula ósea normal o hipercelular con cambios displásicos; no más de 1% de blastos en sangre y menos del 5% de blastos en médula ósea.
- **Anemia refractaria con sideroblastos anulares (ARSA)** - Parecida a la anemia refractaria, pero con más del 15% de sideroblastos en anillo en la médula ósea.
- **Anemia refractaria con exceso de blastos (AREB)** - Déficit de dos o más tipos de células hematológicas; menos del 5% de blastos en la sangre; 5% a 20% de blastos en la médula ósea.
- **Anemia refractaria con exceso de blastos en transición (AREB-T)** - Parecida a la anemia refractaria con exceso de blastos, pero con 5% o más de blastos en sangre y más del 20% al 30% de blastos en médula ósea.
- **Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC)** - Exceso de monocitos (monocitosis) en la sangre; menos del 5% de blastos normales en sangre; 5% a 20% de blastos en la médula ósea.

En 2001, la Organización Mundial de la Salud (OMS) desarrolló un nuevo sistema de clasificación para reflejar los últimos avances sobre el SMD y para incorporar otras características importantes como los defectos cromosómicos. Como se puede observar en la tabla 1, el sistema de clasificación de la OMS incluye ocho subtipos diferenciados de SMD.²²



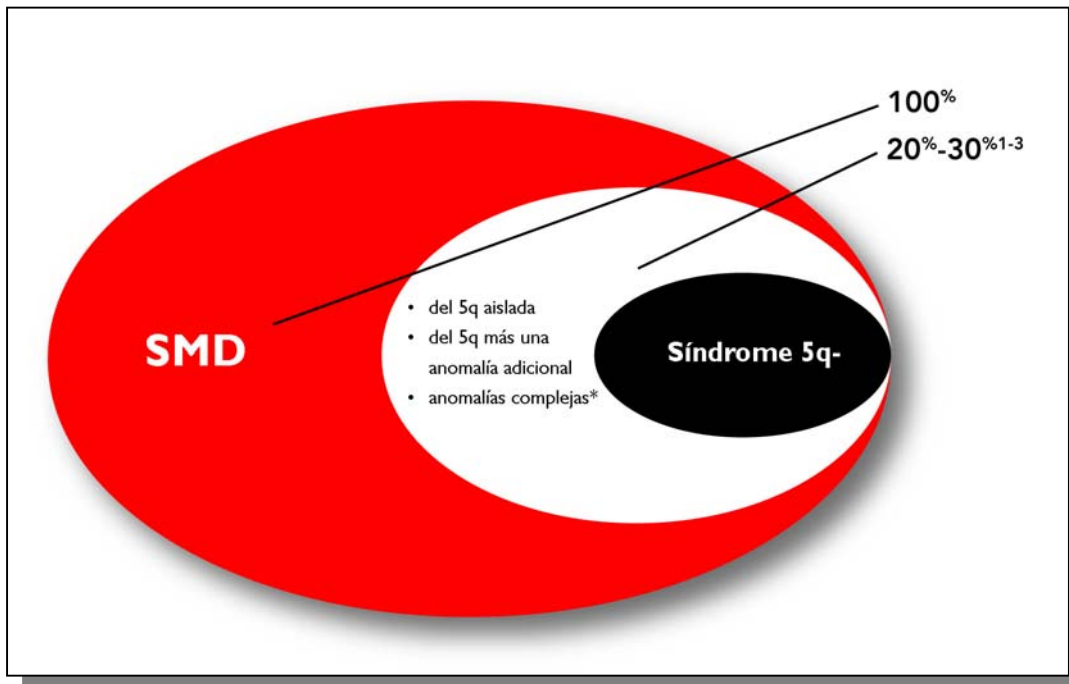
Tabla 1. Clasificación de la OMS del SMD

Subtipo de SMD	Características
Anemia refractaria (AR)	Anemia; menos del 5% de blastos y menos del 15% de sideroblastos en anillo en médula ósea
Anemia refractaria con sideroblastos en anillo	Anemia; al menos un 15% de sideroblastos en anillo y menos del 5% de blastos en médula ósea
Citopenia refractaria con displasia (CRD)	Afecta a dos o más tipos de células hematológicas; menos del 5% de blastos y menos del 15% de sideroblastos en anillo en médula ósea
Anemia refractaria con displasia multilineal y sideroblastos en anillo (ARMD-SA)	Afecta a dos o más tipos de células hematológicas; al menos un 15% de sideroblastos en anillo y menos del 5% de blastos en médula ósea
Anemia refractaria con exceso de blastos - I (AREB-I)	Afecta a uno o más tipos de células hematológicas; menos del 5% de blastos en sangre, menos del 5%-9% de blastos en médula ósea
Anemia refractaria con exceso de blastos -2 (AREB-2)	Afecta a uno o más tipos de células hematológicas; menos del 5%-19% de blastos en sangre, 10%-19% de blastos en médula ósea
SMD, sin clasificar	Afecta a los granulocitos o a los megacariocitos; menos del 5% de blastos en médula ósea
SMD con del(5q) aislada	Anemia; plaquetas normales o aumentadas en sangre; menos del 5% de blastos en médula ósea; megacariocitos normales o aumentados en médula ósea; delección del brazo largo del cromosoma 5 (del 5q) sin otras anomalías cromosómicas
De la referencia 22	

El síndrome 5q-

En el sistema de la OMS, una delección aislada del brazo largo del cromosoma 5 (es decir, sin ninguna otra anomalía cromosómica) en combinación con hallazgos clínicos y morfológicos específicos define un subtipo de SMD conocida como el síndrome 5q- (5q menos).²² Los pacientes con el síndrome 5q- son un subconjunto de la población total de pacientes de SMD con delecciones 5q (véase la figura 3). Es importante distinguir entre el síndrome 5q- y otros SMD asociados con delecciones 5q más otras anomalías cromosómicas. Como describe en mayor profundidad en Determinación del pronóstico, el primero se asocia con un curso clínico estable y un buen pronóstico, mientras que los segundos se asocian con tiempos de supervivencia media más cortos y mayores tasas de progresión a LMA.²³

Figura 3. Prevalencia del síndrome 5q- y la delección 5q



* Pacientes con citogenética compleja: delección 5q más dos anomalías adicionales.



SIGNOS Y SÍNTOMAS DE LOS SMD

Casi la mitad de los pacientes con SMD no tiene síntomas manifiestos en el momento del diagnóstico.¹⁵ Con frecuencia, un análisis de sangre rutinario revela recuentos bajos de células sanguíneas. Cuando los síntomas ocurren, difieren según el tipo de SMD y el déficit de células sanguíneas predominante (tabla 2).

Tabla 2. Signos y síntomas asociados con déficits de células hematológicas

Anemia	Neutropenia	Trombocitopenia
<ul style="list-style-type: none">• Cansancio• Falta de aliento• Mareos• Dolor de cabeza• Palidez• Palpitaciones	<ul style="list-style-type: none">• Infecciones frecuentes• Infecciones que no curan• Úlceras bucales• Fiebre	<ul style="list-style-type: none">• Hemorragias excesivas(hemorragia nasal, sangrado al cepillarse los dientes)• Hematomas• Petequias (pequeños hematomas de la piel semejantes a una erupción)

Puesto que numerosas enfermedades se han asociado con síntomas similares en los que hay recuentos hematológicos bajos, por ejemplo, el déficit de vitamina B 12 puede producir anemia, no puede hacerse un diagnóstico de SMD basándose sólo en los síntomas y en pruebas hematológicas anormales.



DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del SMD requiere una serie de evaluaciones para descartar otras causas de deficiencias celulares hematológicas, identificar el subtipo de SMD, determinar el pronóstico y definir un plan terapéutico adecuado.¹⁶

- El primer paso es efectuar un recuento hematológico completo (RSC), que revela una disminución de un tipo de células sanguíneas o más.
- La historia clínica identifica los signos y síntomas asociados con el SMD, como el cansancio, la falta de aliento y el aumento de las infecciones.
- El examen de un frotis de sangre bajo microscopio, en algunos pacientes, permite identificar las células anormales que son típicas del SMD.
- La evaluación microscópica de la médula ósea revela el alcance del desarrollo de las células hematológicas, el número de los blastos y los tipos de células displásicas. Estos datos establecen un diagnóstico de SMD y ayudan a determinar el subtipo de la enfermedad.
- La exploración citogenética de la médula ósea identifica las anomalías cromosómicas que especifican más aún el subtipo y el pronóstico.



DETERMINACIÓN DEL PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes con SMD varía según el subtipo y otros factores. El Sistema Internacional de Puntuación Pronóstica (*International Prognostic Scoring System*, IPSS) del SMD utiliza variables como la presencia de anomalías cromosómicas y el número y tipos de déficits de células hematológicas para predecir la supervivencia y el riesgo de progresión a LMA (tablas 3 y 4).¹⁰ A pesar de las discrepancias con el sistema de clasificación de la OMS, el IPSS todavía se considera un complemento valioso del sistema de la OMS.

Tabla 3. Sistema Internacional de Puntuación Pronóstica

	Puntuación pronóstica				
Variable pronóstica	0	0, 5	1, 0	1, 5	2, 0
Blastos en médula ósea (%)	< 5	5-10	-	11-20	21-30
Citogenética *	Buena	Intermedia	Mala	-	-
Citopenias	0/1	2/3	-	-	-

* Buena = normal, pérdida del cromosoma Y, delección 5q aislada, delección 20q

Intermedia = otras anomalías

Mala = tres o más anomalías, anomalías del cromosoma 7.

Tabla 4. Categorías de supervivencia y riesgo según el grupo IPSS

	Bajo	Intermedio-1	Intermedio-2	Alto
Puntuación	0	0,5-1,0	1,5-2	>2,5
Desarrollo de LMA a lo largo de la vida	19%	30%	33%	45%
Mediana de años hasta LMA	9,4	3,3	1,1	0,2
Supervivencia mediana (años)	5,7	3,5	1,2	0,4

La puntuación pronóstica es importante para determinar el abordaje terapéutico y las metas terapéuticas. En pacientes de riesgo bajo a intermedio-1, que tienen más probabilidad de tener períodos de supervivencia largos, los tratamientos que ofrecen mejorías prolongadas a largo plazo en los recuentos hematológicos y mejoran el nivel de salud son una prioridad. En las categorías de mayor riesgo, la prioridad son los tratamientos agresivos que alargan la supervivencia y retrasan la progresión a LMA.¹⁶



Consecuencias de los defectos cromosómicos en el pronóstico

Como se ha indicado anteriormente, el tipo y número de defectos cromosómicos presentes en las células hematológicas de un paciente está estrechamente asociado con el riesgo de progresión de la enfermedad y el tiempo de supervivencia. Algunas anomalías cromosómicas se asocian con un nivel de riesgo relativamente favorable, mientras que otras se asocian con un mayor riesgo y un menor tiempo de supervivencia. La delección del cromosoma 5q, el defecto cromosómico más común en los SMD *de novo*, es un buen ejemplo:¹⁸

- En pacientes con delección aislada 5q (es decir, sin otras anomalías cromosómicas), el pronóstico es por lo general favorable, con una mediana de tiempo de supervivencia de nueve años o más, y una tasa muy baja de progresión a LMA.²³
- En los pacientes con delección 5q más una anomalía cromosómica adicional, el tiempo de supervivencia medio es de menos de cuatro años.²³
- En los pacientes con delección 5q más dos anomalías adicionales, la mediana de tiempo de supervivencia es de menos de un año y la progresión a LMA es rápida.¹⁸

Es importante destacar que las formas de SMD de progresión más lenta con tiempos de supervivencia más largos todavía se asocian con cargas significativas para el paciente. Por ejemplo, los pacientes con síndrome 5q- pueden experimentar anemia crónica, un compromiso en su calidad de vida, necesidad de transfusiones de sangre repetidas y las complicaciones de tales transfusiones, que a veces significan un riesgo grave para la vida (véase el tratamiento de los SMD).²³



TRATAMIENTO DE LOS SMD

La mayoría de los pacientes con SMD fallecen debido a las complicaciones de las alteraciones hematológicas, y hasta un 30% progresan a LMA.^{6,13} Así, el tratamiento eficaz del SMD reviste una importancia esencial.

Los objetivos clave del tratamiento del SMD incluyen:

- Mejorar los déficits hematológicos, como la anemia
- Retrasar la progresión de la enfermedad
- Mejorar la calidad de vida
- Reducir el número de células defectuosas en la médula ósea
- Alargar la supervivencia

Panorama terapéutico actual

El SMD representa un reto para los clínicos, debido a la amplia gama de subtipos y de manifestaciones clínicas. Además, puesto que la mayoría de pacientes de SMD son ancianos, las enfermedades concomitantes y la incapacidad de tolerar tratamientos más intensivos suelen complicar el tratamiento.

Hasta hace muy poco, el tratamiento del SMD se centraba primariamente en el alivio temporal de los efectos de la anemia y los otros déficits hematológicos, lo que también se conoce como tratamiento de soporte. Las quimioterapias empleadas en el tratamiento de algunas formas de neoplasias hematológicas permitían sólo remisiones breves y parciales en pacientes con SMD, y no se habían identificado tratamientos que retrasasen o evitasen la progresión a LMA.¹⁶

El trasplante alogénico de médula ósea (TMO) puede producir una supervivencia sin enfermedad en hasta el 40% de los de por sí pocos pacientes que son sometidos a trasplante.²⁴ Sin embargo, los riesgos inherentes al TMO y la dificultad de hallar donantes adecuados limita gravemente su uso, especialmente en pacientes ancianos.¹³

Sin embargo, en los últimos pocos años han aparecido nuevos abordajes terapéuticos para el SMD. En 2004, la FDA aprobó el primer agente específicamente dirigido al SMD, y varios nuevos tratamientos prometedores están bajo estudio.^{25,26}

Guías terapéuticas para el SMD

Se han publicado varias guías terapéuticas para el SMD. La Red Nacional Global para el Cáncer (*National Comprehensive Cancer Network*, NCCN) publicó en 2005 un conjunto de guías que siguen una progresión escalonada, que empieza con el tratamiento de soporte y continua hasta los tratamientos bajo investigación o el TMO como establecido. Los pasos se resumen a continuación.¹⁶

I. Tratamiento de soporte

El tratamiento fundamental de todos los tipos de SMD es el tratamiento de soporte, que puede variar entre subtipos. La base de un buen tratamiento es la observación y la evaluación continuadas. A continuación se resumen otros elementos del tratamiento de soporte.

Transfusiones de eritrocitos

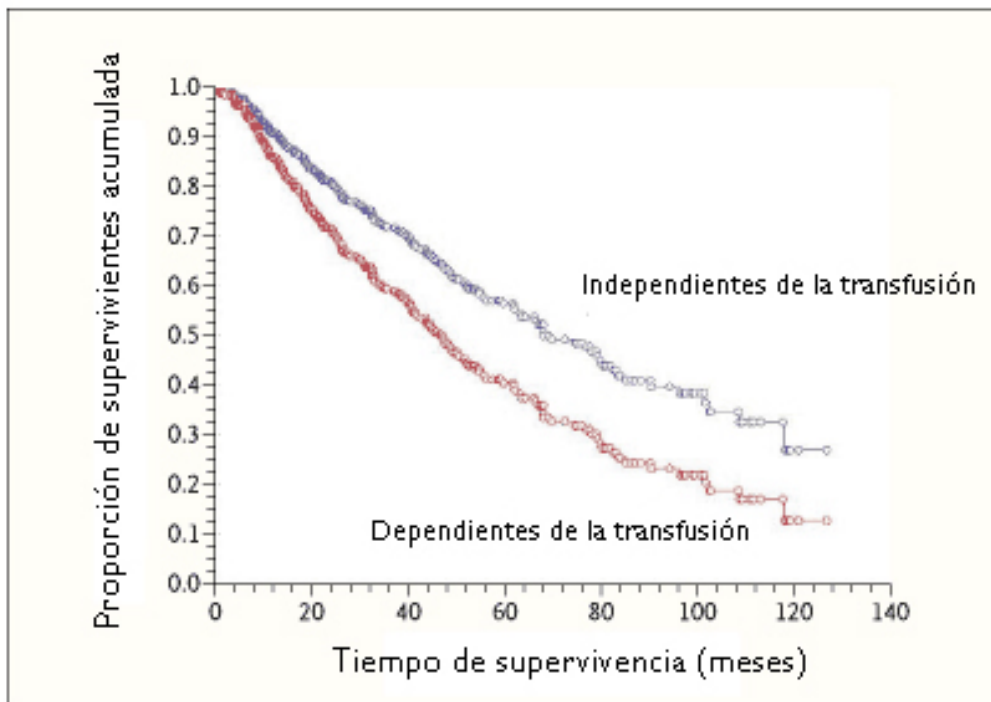
Las transfusiones de eritrocitos se administran según se necesitan para corregir una anemia sintomática. Cuando los pacientes necesitan transfusiones repetidas para tratar su anemia, se designan como dependientes de transfusión.

La sobrecarga de hierro (hemocromatosis) es una consecuencia potencialmente mortal de las transfusiones repetidas de eritrocitos, que requieren una gestión rigurosa. Si no se trata, la sobrecarga de hierro puede causar toxicidad en el hígado, corazón y otros órganos (véase Sobrecarga de hierro).

La sobrecarga de hierro se trata con quelantes del hierro, sustancias que ayudan a eliminar el exceso de hierro del organismo. El quelante del hierro más utilizado en la SMD se administra en una vena, un músculo o subcutáneamente a través de una bomba continua durante un período de ocho a 24 horas.²⁷ Este tratamiento se asocia con varios inconvenientes, que incluyen efectos secundarios potencialmente graves en el sistema nervioso central, los pulmones o los músculos, así como el inconveniente del tiempo de infusión largo.^{16,27} Los productos orales en desarrollo podrían ayudar a superar algunas de estas limitaciones.

Los pacientes que dependen de las transfusiones de hematíes tienen tiempos de supervivencia más cortos comparados con los pacientes que no dependen de una transfusión (figura 4).⁹

Figura 4. Tiempo de supervivencia en pacientes dependientes de transfusión comparados con pacientes independientes con SMD ($n = 374$; $p = 0,005$).



Adaptado del *The New England Journal of Medicine*. 2005;352:536-538.

**Sobrecarga de hierro**

Normalmente, el hierro de los glóbulos rojos se libera en el torrente sanguíneo cuando las células mueren. En su estado activo, el hierro desempeña un papel clave en la producción de energía a través de un proceso denominado oxidación. Esta es una función vital, y debe estar estrechamente controlada. Si no lo está, la oxidación mediada por el hierro pueden causar lesiones en los tejidos del organismo.

Para mantener la oxidación mediada por el hierro bajo control, el organismo produce una sustancia denominada ferritina, que se une al exceso de hierro y lo vuelve inactivo. En este estado inactivo, el hierro puede almacenarse con seguridad hasta que se necesite o sea excretado del organismo.

En los pacientes que reciben transfusiones de eritrocitos repetidas, el hierro extra que viene con los eritrocitos recibidos puede superar el aporte de ferritina. Como resultado, el hierro activo circula libremente y se desplaza hacia los órganos, incluidos el corazón y el hígado. A medida que se acumula más hierro activo en esos tejidos, provoca mayores daños a través de la oxidación. Las consecuencias más graves de este año incluyen cicatrices hepáticas y insuficiencia cardíaca congestiva.²³

Administración de factores de crecimiento hematológicos

El cuerpo humano produce su propio suministro de sustancias químicas que estimulan la producción y el desarrollo de las células hematológicas. Éstas incluyen:

- Eritropoyetina, una hormona que estimula la producción y la maduración de los eritrocitos.
- Los factores de estimulación de las colonias (*colony stimulating factors*, CSF), sustancias semejantes a hormonas que estimulan la producción y la maduración de las células hematológicas, como los neutrófilos y los monocitos.

La administración de eritropoyetina puede mejorar los recuentos de eritrocitos y reducir la necesidad de transfusiones de eritrocitos en algunos pacientes con SMD.²⁹ La coadministración de CSF-G con eritropoyetina puede mejorar la respuesta en algunos pacientes que no responden adecuadamente a la eritropoyetina sola.³⁰

Transfusiones de plaquetas

Las transfusiones de plaquetas se administran para evitar la hemorragia excesiva en pacientes con recuentos bajos de plaquetas. Sin embargo, las transfusiones de plaquetas deben retrasarse el mayor tiempo posible y utilizarse con juicio, ya que, con el tiempo, los pacientes pueden desarrollar una reacción inmune a las plaquetas, lo que les haría “rechazar” futuras transfusiones.¹⁵

2. Tratamientos

Se recomiendan varios tratamientos para el SMD, según el estado del paciente, el estado de la enfermedad y las puntuaciones pronósticas. Para los casos más avanzados y graves se reservan las quimioterapias altamente tóxicas. El trasplante de células madre alogénicas (TCM) se reserva generalmente par pacientes más jóvenes que tienen mayor probabilidad de tolerar la toxicidad asociada con este procedimiento.¹⁶

**Tratamiento de baja intensidad**

Un tratamiento, la azacitidina (Vidaza®, Pharmion Corporation), está indicado para el tratamiento de todos los subtipos de SMD.^{25,26} Este agente inhibe la metilación del ADN. Como se ha mencionado antes, se cree que la metilación anormal del ADN desempeña un papel en la proliferación celular aberrante. Se ha observado que la azacitidina mejora los recuentos celulares, reduce la necesidad de transfusiones de eritrocitos o plaquetas y reduce la progresión a LMA en aproximadamente el 15% de los pacientes. La azacitidina se asocia con efectos secundarios como recuentos bajos de eritrocitos, leucocitos y plaquetas, así como con náuseas y cansancio.²⁶

Otros tratamientos de baja intensidad se encuentran en fase de desarrollo.

Quimioterapia de alta intensidad

La NCCN recomienda la quimioterapia de alta intensidad para los pacientes con SMD avanzada, aunque con la advertencia de que estas pautas ofrecen tasas de respuesta inconstantes y a menudo no satisfactorias. Los factores que contribuyen a las malas tasas de respuesta a la terapia de alta intensidad incluyen: ^{16,31}

- Resistencia a los fármacos
- Edad avanzada
- Anomalías cromosómicas

Debido a que las quimioterapias de alta intensidad se asocian con toxicidad grave, la NCCN recomienda su uso solo en pacientes que hayan avanzado a la categoría pronóstica intermedia-2 según la IPSS (véase Determinación del pronóstico). La NCCN recomienda no utilizar quimioterapias de alta intensidad en pacientes de SMD avanzada de más de 60 años de edad con estado de salud comprometido.¹⁶

Transplante de células madre

El transplante de células madre alogénicas (TCM) ha demostrado producir una serie de remisiones prolongadas en algunos pacientes de SMD.¹⁷ Este procedimiento comprende el transplante de células madre de la médula ósea de un donante sano a un paciente con SMD cuyas propias células madre enfermas han sido eliminadas mediante quimioterapia intensiva o radiación como parte del transplante. En la SMD, los resultados más favorables del TCM se asocian con menor edad, enfermedad menos avanzada y menor porcentaje de blastos en la médula ósea.³² Los pacientes con SMD relacionada con el tratamiento suelen tener un peor pronóstico que los que tienen enfermedad *de novo*.³²

Además de los riesgos asociados con la quimioterapia intensiva y la radiación, el TCM se asocia con la enfermedad del injerto contra hospedador, un síndrome en el que las células transplantadas reconocen al paciente como extraño y atacan varios órganos. Por tanto, la NCCN recomienda utilizar el TCM para pacientes de menos de 60 años cuyo estado de salud sea razonablemente bueno y para los que se pueda hallar un donante adecuado.¹⁶



FUTUROS AVANCES

Tal como se indica claramente en la sección anterior, es perentorio obtener tratamientos mejorados para el SMD. Sin embargo, existe un motivo de esperanza. Actualmente están bajo investigación varios abordajes terapéuticos prometedores (tabla 5), algunos de los cuales podrían estar disponibles ya en los próximos meses. Aumentar el conocimiento sobre la morfología, la citogenética y la fisiología de las diferentes formas de SMD ha permitido a los investigadores identificar tratamientos existentes y bajo investigación que pueden ser más activos en ciertos subgrupos de pacientes de SMD.

Tabla 5. Tratamientos actualmente bajo investigación para el tratamiento del SMD.

Agente	Mecanismo de acción propuesto
lenalidomida	No se conoce con exactitud. Modula la producción de citoquinas que inhiben la inflamación y promueven la respuesta inmune; induce la proliferación de células T; aumenta la actividad de las células <i>natural killer</i> ; inhibe la proliferación de las líneas de células hematopoyéticas (células que se reproducen indefinidamente bajo condiciones de laboratorio), e inhibe el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos.
bevacizumab	Inhibe una proteína denominada VEGF, que se considera que desempeña un papel principal en el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos y en la proliferación de células sanguíneas.
trióxido de arsénico	Desconocido
tipifarnib	Inhibe la actividad de la farnesil transferasa
lonafarnib	Inhibe la actividad de la farnesil transferasa
decitabine	Inhibe la metilación del ADN
imatinib	Inhibe las cinasas receptoras específicas
TLK199	Promueve el desarrollo de los granulocitos, que incluyen los neutrófilos



GLOSARIO DE TÉRMINOS

Anemia: Enfermedad en la que hay demasiado pocos eritrocitos en el torrente sanguíneo, que produce un aporte insuficiente de oxígeno en los tejidos y órganos. Los síntomas incluyen cansancio, falta de aliento y debilidad; si no se trata, la anemia grave puede conducir a insuficiencia orgánica y a la muerte.

Anemia macrocítica: Anemia caracterizada por eritrocitos más grandes de lo normal (macroцитos) en los que está ausente el área pálida central habitual.

Angiogénesis: Producción de nuevos vasos sanguíneos. Ciertas sustancias del organismo inducen este proceso, necesario para la hematopoyesis normal.

Apoptosis: Muerte celular programada. En ciertos tejidos, las células se reproducen y se reponen continuamente; la apoptosis es necesaria para evitar la sobreabundancia de células. En muchos cánceres (por ejemplo en la leucemia) la apoptosis normal está bloqueada. En el SMD, las células malignas liberan sustancias que causan una tasa anormalmente alta de apoptosis entre los precursores sanguíneos; un número demasiado alto de células mueren antes de alcanzar la madurez, lo que provoca un déficit de células maduras funcionales.

Aspirado de médula ósea: Extracción de tejido de médula ósea a través de una aguja insertada en huesos ricos en médula ósea. La muestra obtenida se utiliza para exámenes microscópicos.

Basófilo: Célula leucocitaria de la familia de los granulocitos. En respuesta a la inflamación, liberan histaminas y otras sustancias que destruyen las sustancias invasoras (antígenos).

Bastones de Auer: Bastones alargados formados por la fusión de los gránulos presentes en algunos blastos anómalos en el SMD o en la leucemia.

Biopsia de médula ósea: Procedimiento por el que se extrae del hueso una muestra de médula ósea. En el mismo momento del aspirado de médula ósea se suele efectuar una biopsia, que es especialmente útil cuando el aspirado no ofrece una muestra adecuada de médula ósea.

Células blastos: Células precursoras de la sangre que no han madurado todavía a un estado funcionante.

Células madre: Las células madre del sistema hematopoyético se diferencian y maduran en glóbulos rojos y glóbulos blancos maduros y funcionales.

Citopenia: Déficit de uno o más tipos de células hematológicas.

Citoquina: Proteínas semejantes a hormonas que regulan las reacciones inmunes y median en la reproducción y en la función celular.

Citotóxico: Que destruye las células. Las quimioterapias funcionan al ser citotóxicas para las células cancerígenas. En la mayoría de casos son también citotóxicas para otras células normales, lo que explica los efectos secundarios graves asociados con estos agentes.

Cromosomas: Estructuras contenidas en el núcleo de las células que están formadas por hebras de ADN y por los genes codificados en éstas.

De novo: Enfermedad o proceso que es nuevo y ocurre por sí mismo, y no causado por otra enfermedad, proceso u otros factores.

Displasia: Desarrollo celular anormal.

Displásico: Término utilizado para describir a las células que se desarrollan anormalmente.

Enfermedad del injerto contra hospedador: Reacción inmune a veces mortal que puede ocurrir en los receptores de transplantes alogénicos, en los que el sistema inmune del donante ataca los tejidos del receptor. El tubo digestivo, el hígado y la piel suelen ser los más afectados.

Enzima: Proteína que actúa como catalizador para inducir cambios químicos en otras sustancias.

Eosinófilos: Célula leucocitaria de la familia de los granulocitos. Los eosinófilos matan (fagocitan) a los parásitos y median en las reacciones alérgicas.

Eritrocitos: Glóbulos rojos maduros.



Eritropoyesis: Proceso por el cual se desarrollan, se diferencian y maduran los eritrocitos en la médula ósea.

Eritropoyetina: Hormona natural que estimula la formación de eritroblastos y la liberación de glóbulos rojos maduros de la médula ósea hacia la sangre.

Estudio citogenético: Evaluación de las características cromosómicas y genéticas de las células humanas. Determina el cariotipo de las células de una persona.

Factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF): Sustancia de origen natural que promueve la producción de nuevos vasos sanguíneos y la reproducción de las células madre.

Factores de crecimiento: Los factores de crecimiento estimulan a la médula ósea para producir células hematológicas maduras. Son producidos de forma natural por el organismo; se han desarrollado versiones sintéticas de los mismos que promueven la producción celular en personas con déficits de células sanguíneas debidos a enfermedad o como resultado de quimioterapia/radiación.

Fagocitosis: Proceso por el cual las células de la sangre engloban y destruyen microorganismos o células invasoras.

Ferritina: Sustancia producida en el organismo que se une al exceso de hierro del torrente sanguíneo y facilita su almacenamiento en el organismo.

Genes: Secciones de ADN que contienen los códigos para la producción de proteínas. Estas proteínas pueden, por ejemplo, determinar cómo funcionará una célula del organismo, incluido qué tipo de célula será, cuánto vivirá y con qué frecuencia se dividirá.

Granulocitos: Tipo de leucocitos que contienen en su citoplasmas gránulos rellenos de enzimas. Incluyen a los neutrófilos, los basófilos y los eosinófilos. Las enzimas contenidas en los gránulos se liberan en respuesta a la inflamación y tienen un papel en la destrucción del agente inflamación (por ejemplo, bacterias, virus, parásitos).

Hematocrito: Determinación del volumen de los glóbulos rojos de una muestra de sangre.

Hematopoyesis: Proceso de producción de células sanguíneas en la médula ósea. La hematopoyesis empieza con las células madre hematopoyéticas, que se diferencian y maduran en una serie de pasos en todos los tipos de células de la sangre.

Hemocromatosis: Véase sobrecarga de hierro.

Hemoglobina: Compuesto de hierro y proteína de los glóbulos rojos responsable del transporte de oxígeno desde los pulmones a las células.

Hipercelular: Véase hiperplasia.

Hiperplasia: Aumento del número de células. En ciertas formas de SMD están presentes demasiadas células precursoras hematológicas, lo que produce la hiperplasia. En ese caso, la médula ósea se define como hiperplásica. También se denomina hipercelular.

Hipolobación: Que contiene menos lóbulos de lo normal.

Hipoplasia: Demasiado pocas células. En ciertas formas de SMD están presentes demasiado pocas células precursoras hematológicas. En ese caso, la médula ósea se define como hipoplásica.

Idiopático: Término utilizado para describir una enfermedad de causa desconocida.

Inflamación: Proceso complejo que comprende la proliferación de leucocitos y la liberación de sustancias químicas en respuesta a una lesión tisular o a una invasión de un tejido por una sustancia extraña (denominada antígeno).

Inhibidores de la farnesil transferasa: Nueva clase de fármacos en investigación que tratan una mutación genética denominada protooncogén RAS, que se expresa en varias formas de cáncer. También se cree que los inhibidores de la farnesil transferasa actúan unos sobre otros, a través de mecanismos patológicos no identificados todavía.

Leucocitos: Los glóbulos blancos de la sangre. Entre los glóbulos blancos existen los linfocitos (los linfocitos T y los linfocitos B) y las células mieloides (neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monocitos y megacariocitos).



Linajes: Diferentes tipos (líneas) de células hematológicas del organismo. Por ejemplo, los glóbulos rojos representan un linaje; las plaquetas representan otro. Según el subtipo, los SMD pueden afectar sólo a un tipo de linaje de células hematológicas (por ejemplo, glóbulos rojos) o a múltiples linajes celulares (por ejemplo, neutrófilos, plaquetas, glóbulos rojos).

Linfocitos: Glóbulos blancos que regulan la respuesta inmune del organismo. Existen dos tipos: Los linfocitos T y los linfocitos B.

Linfocitos B: Uno de los dos tipos de linfocitos. Los linfocitos B regulan la respuesta inmune humoral desarrollando anticuerpos que destruyen antígenos específicos. La producción de células de memoria que “recuerdan” un particular antígeno permite una rápida respuesta a futuras invasiones de ese antígeno.

Linfocito T: Uno de los dos tipos de linfocitos. Los linfocitos regulan la respuesta inmune mediada por células frente a células cancerosas o patógenas y “alertan” a los linfocitos B cuando se detecta un organismo invasivo. También participan en el rechazo de órganos o tejidos transplantados.

Médula ósea: Tejido blando y esponjoso localizado en el centro de los huesos en donde tiene lugar la hematopoyesis. Contiene las células madre hematopoyéticas, que se diferencian y maduran a glóbulos rojos y glóbulos blancos y a plaquetas. Debido a que las células madre hematopoyéticas tienen la capacidad de diferenciarse en los diversos tipos de células sanguíneas, se las denomina pluripotenciales.

Megacariocito: Célula grande de la médula ósea con un núcleo multilobulado a partir de la cual se forman las plaquetas.

Mielocitos: Glóbulos blancos precursores que maduran y se diferencian en granulocitos (neutrófilos, eosinófilos y basófilos).

Morfología: El estudio de las células y la estructura celular de los tejidos del organismo.

Neutrófilos: El tipo más común de glóbulos blancos de la sangre humana. Los neutrófilos tienen un papel esencial en la lucha contra las infecciones en el organismo. Los neutrófilos engloban a los organismos invasores y liberan toxinas que los matan.

Neutropenia: Déficit de neutrófilos en el torrente sanguíneo. En ciertas formas de SMD, el desarrollo de neutrófilos adultos maduros está disminuido, y los pacientes son vulnerables a múltiples infecciones que son difíciles de tratar.

Pancitopenia: Déficit de todos los tipos de células de la sangre.

Petequias: Pequeñas manchas rojas o púrpura que tienen aspecto de erupción y que son causadas por minúsculas hemorragias de la piel o mucosas. Las petequias se asocian con el déficit de plaquetas (trombocitopenia).

Plaqueta: También denominada trombocito. Pequeña célula que ejerce un papel esencial en la coagulación de la sangre.

Plasma: Líquido de color pajizo que forma parte de la sangre.

Proliferación: Reproducción y aumento del número de células:

Quelantes del hierro: Fármacos que se unen al hierro activo en los tejidos del organismo para facilitar su eliminación por la orina.

Recuentos hematológicos: El número de glóbulos rojos y glóbulos blancos y de plaquetas en la sangre de una persona. Los recuentos de las células de la sangre se miden con una prueba denominada recuento hematológico completo (RHC). Esta prueba determina las cifras de eritrocitos y de los diferentes tipos de leucocitos y plaquetas en la sangre. También determina el volumen ocupado por los eritrocitos en la sangre (hematocrito), la cantidad de hemoglobina y el número de cualquier glóbulo rojo o blanco inmaduro que esté presente en la muestra de sangre.

Reticulocito: Glóbulo rojo maduro recién creado a partir de la médula ósea. El aumento del número de reticulocitos del torrente sanguíneo indica una mayor producción de eritrocitos.

Sistema de clasificación de la OMS: Sistema que clasifica los subtipos de SMD según las características morfológicas y citogénicas y el número y tipo de células de la sangre afectadas. El sistema de clasificación de la OMS reconoce ocho subtipos diferentes de SMD basados en estos criterios.



Sistema de clasificación FAB: Criterios utilizados para clasificar los subtipos de SMD que fueron desarrollados por un grupo de científicos franceses, americanos y británicos en 1975. En 2000, la OMS publicó un nuevo sistema de clasificación con revisiones basadas en los hallazgos más recientes relativos a la morfología y a la citogenética del SMD y sus subtipos. Aunque el sistema de la OMS se considera más definitivo, algunos médicos e investigadores todavía utilizan el sistema FAB para clasificar el SMD.

Síndrome del 5q-: Subtipo de SMD en el que en las células anormales falta parte del brazo q (largo) del cromosoma número 5, sin otras anomalías citogenéticas. Este síndrome está asociado con hallazgos clínicos y morfológicos específicos, incluida una mayor incidencia en mujeres, anemia macrocítica, número de plaquetas normal o aumentado en sangre, menos del 5% de blastos en sangre y en médula ósea y números normales o aumentados de megacariocitos en médula ósea, a menudo con hipolobación nuclear.

Sistema Internacional de Puntuación

Pronóstica (IPSS): Sistema que evalúa el pronóstico de los casos individuales de SMD según múltiples variables, incluido el tipo de células hematológicas afectadas, la citogenética y los subtipos del SMD.

Sobrecarga de hierro: Condición en la que se almacena un exceso de hierro en los tejidos del organismo. El exceso de hierro en estado activo causa daño a los tejidos; la sobrecarga de hierro se asocia con enfermedades cardíacas, hepáticas y glandulares y, en algunos casos, puede causar la muerte. También se conoce como hemocromatosis.

Transplante de células madre alogénicas:

Procedimiento por el cual se obtienen células madre de la médula ósea de un donante sano compatible y se transplantan en el paciente receptor.

Trombocito: Véase plaqueta.

Trombocitopenia: Déficit de plaquetas del torrente sanguíneo asociado con un aumento del riesgo de hemorragia.



BIBLIOGRAFÍA

1. Defense Subcommittee Hearing: Testimony of George Dahlman, May 13, 2003. Available at: <http://appropriations.senate.gov/hearings/record.cfm?id=203930>. Accessed July 1, 2005.
2. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the clinical advisory committee meeting - Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999;17:3835-3849.
3. American Cancer Society. Cancer facts & figures 2005. Available at: <http://www.cancer.org/downloads/STT/CAFF2005f4PWSecured.pdf>. Accessed August 28, 2005.
4. The Leukemia & Lymphoma Society. Leukemia facts and statistics. Available at: <http://www.leukemia-lymphoma.org/all-pagefiitem-id=9346>. Accessed June 27, 2005.
5. The Leukemia & Lymphoma Society. Lymphoma. Available at: <http://www.leukemia-lymphoma.org/all-pagefiitem-id=7030>. Accessed June 27, 2005.
6. American Cancer Society. Myelodysplastic syndromes and myelodysplastic/myeloproliferative diseases. Available at: <http://documents.cancer.org/6073.00/6073.00.pdf>. Accessed June 27, 2005.
7. National Cancer Institute. Multiple myeloma and other plasma cell neoplasms (PDQ) treatment. Available at: <http://www.nci.nih.gov/cancertopics/pdq/treatment/myeloma/healthprofessional/allpages/prin>. Accessed June 27, 2005.
8. Multiple Myeloma Research Foundation. Multiple myeloma - a disease overview 004. Available at: <http://204.168.24.19/about%20myeloma/Multiple%20Myeloma%20Disease%20overview.pdf>. Accessed June 27, 2005.
9. Cazzola M. Myelodysplastic disorders - coping with ineffective hematopoiesis. *N Engl J Med* 2005;352:536-538.
10. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997;89:2079-2088.
11. Candoni A, Silvestri F, Buonamici S, et al. Targeted therapies in myelodysplastic syndromes: ASH 2003 review. *Semin Hematol* 2004;41:13-20.
12. Aul C, Gattermann N, Schneider W. Epidemiological and etiological aspects of myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma* 1995;16:247-262.
13. List AF, Vardiman J, Issa JJ, DeWitte TM. Myelodysplastic syndromes. Hematology 2004 - American Society for Hematology Education Program Booklet 2004:297-317.
14. Kouides PA, Bennett JM. Understanding myelodysplastic syndromes: a patient handbook 2nd edition. Myelodysplastic Syndromes Foundation; 2004.
15. Aplastic Anemia & MDS International Foundation. Myelodysplastic syndromes: basic explanations. Available at: <http://www.aplastic.org/pdfs/myelodysbasic.pdf>. Accessed July 2, 2005.
17. De Witte T, Zwaan F, Hermans J, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for secondary leukemia and myelodysplastic syndrome: a survey by the Leukaemia Working Party of the European Bone Marrow Transplantation Group (EBTMG). *Br J Haematol* 1990;74:151-155.
18. Olney HJ, Le Beau MM. The cytogenetics and molecular biology of myelodysplastic syndromes. In: Bennett JM, ed. The myelodysplastic syndromes: pathobiology and clinical management. New York, NY: Marcel Dekker, Inc; 2002:89-120.
19. Gallagher A, Darley RL, Padua R. The molecular basis of myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 1997;82:191-204.
20. Ihalaenen J, Pakkala S, Savolainen E-R, et al. Hypermethylation of the calcitonin gene in the myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 1993;7:263-267.
21. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982;51:189-199.
22. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002;100:2292-2302.
23. Giagounidis AAN, Germing U, Haase S, et al. Clinical, morphological, cytogenetic, and prognostic features of patients with myelodysplastic syndromes and del(5q) including band q31. *Leukemia* 2004;18:113-119.
24. Anderson JE, Appelbaum FR, Disher LD, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for 93 patients with myelodysplastic syndrome. *Blood* 1993;82:677-681.



25. Food and Drug Administration. Electronic Orange Book: Approved Drug Products With Therapeutic Equivalence Evaluations. Available at: <http://www.fda.gov/cder/ob/default.htm>. Accessed August 30, 2005.
26. Vidaza [package insert]. Boulder, Co. : Pharmion Corporation; 2004.
27. Desferal [package insert]. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corporation; 2000.
28. Bridges KR. Chelators for iron overload. Available at: <http://sickle.bwh.harvard.edu/chelators.html>. Accessed August 25, 2005.
29. Hellstrom-Lindberg E. Efficacy of erythropoietin in the myelodysplastic syndromes: a metaanalysis of 205 patients from 17 studies. *Br J Hematol* 995;89:67-71.
30. Hellstrom-Lindberg E, Ahlgren T, Beguin Y. Treatment of anemia in myelodysplastic syndromes with granulocyte colony-stimulating factor plus erythropoietin: results from a randomized phase II study and long-term follow-up of 71 patients. *Blood* 998;92:68-75.
31. De Witte TM, Oosterveld M. Intensive chemotherapy, including autologous stem cell transplantation, in the myelodysplastic syndromes. In: Bennett JM, ed. *The myelodysplastic syndromes: pathobiology and clinical management*. New York, NY: Marcel Dekker, Inc; 2002:421-434.
32. Silver RT, Bennett JM, Deininger M, et al. The second international congress on myeloproliferative and myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 004;28:979-985.



APÉNDICE: RECURSOS

Información y educación para pacientes y profesionales

American Cancer Society ([www. cancer. gov](http://www.cancer.gov))

American Society of Hematology ([www. ashonline. org](http://www.ashonline.org))

Aplastic Anemia Foundation of America, Inc. ([www. aplastic. org](http://www.aplastic.org))

Aplastic Anemia & MDS International Foundation, Inc. ([www. aamds. org](http://www.aamds.org))

Leukemia and Lymphoma Society ([www. leukemia-lymphoma. org](http://www.leukemia-lymphoma.org))

Myelodysplastic Syndromes Foundation ([www. mds-foundation. org](http://www.mds-foundation.org))

National Cancer Institute ([www. nci. nih. gov](http://www.nci.nih.gov))