



SPANISH

# Cómo Entender los Síndromes Mielodisplásicos: Manual para el Paciente

Sexta edición



Asistencia mediante becas educativas de Eisai, Celgene, Novartis.

Publicado por The Myelodysplastic Syndromes Foundation, Inc.  
(La Fundación de Síndromes Mielodisplásicos)

# Cómo Entender los Síndromes Mielodisplásicos: Manual para el Paciente

Dr. John M. Bennett

*John M. Bennett  
Profesor Emérito de Oncología Clínica  
Medicina de laboratorio y patología  
Universidad de Rochester  
Facultad de Medicina y Odontología  
Rochester, New York (Nueva York)*

*El Dr. Bennett es el Presidente del Consejo de Administración  
de la Fundación de SMD (The MDS Foundation).*

Publicado por The Myelodysplastic Syndromes Foundation, Inc.  
(La Fundación de Síndromes Mielodisplásicos) © Sexta edición, 2009.

# ÍNDICE

<b>¿Qué son los SMD?</b>	<b>4</b>
Efecto en los glóbulos rojos	5
Efecto en los glóbulos blancos	5
Efecto en las plaquetas	6
<b>¿Qué causa los SMD?</b>	<b>6</b>
<b>¿Cuáles son los síntomas de los SMD?</b>	<b>7</b>
Recuento bajo de globulos rojos (Anemia)	7
Recuento bajo de glóbulos blancos (Neutropenia)	7
Recuento bajo de plaquetas (Trombocitopenia)	8
<b>¿Qué pruebas se utilizan en el diagnóstico de los SMD?</b>	<b>8</b>
Análisis de sangre	8
Medulograma	8
Riesgos del medulograma	9
Procedimiento utilizado para el medulograma	9
<b>¿Cómo de grave es mi SMD?</b>	<b>10</b>
Clasificación Franco-Estadounidense-Británica (FAB, siglas en inglés)	11
Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS)	11
Índice Pronóstico Internacional (IPSS, siglas en inglés)	13
<b>¿Cómo se tratan los SMD?</b>	<b>15</b>
Objetivos del tratamiento	15
Opciones de tratamiento para los SMD	16
Cuidado de soporte	16
Transfusiones de glóbulos rojos	16
Quimioterapia de inducción	17
Medicamentos quelantes férricos	18
Desferal® (deferoxamina)	18
Exjade® (deferasirox)	18
Ferriprox® (deferiprona)	19
Terapia con antibióticos	19
Transfusiones de plaquetas	19
Piridoxina (Vitamina B <sub>6</sub> )	19

Factores de crecimiento de las células sanguíneas	20
Eritropoyetina o EPO (Epogen®, Procrit®) y Darbepoyetina (Aranesp®)	20
Filgrastim (Neupogen®) y Sargramostima (Leukine®)	21
Oprelvekina (Neumega®)	21
Romiplostima (Nplate™)	21
Eltrombopag (Promacta®)	22
Tratamientos aprobados para los SMD por la Administración de drogas y alimentos (FDA)	22
Vidaza® (azacitidina)	22
Revlimid® (lenalidomida)	23
Dacogen® (decitabina)	23
Transplante de sangre o médula	24
<b>¿Hay otros abordajes terapéuticos?</b>	<b>25</b>
Terapia con vitaminas	25
Terapias experimentales	26
<b>Resumen</b>	<b>27</b>
<b>Fuentes de información adicionales</b>	<b>28</b>

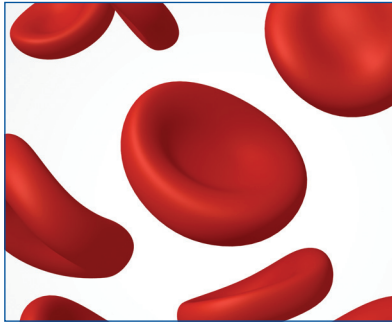
## ¿QUÉ SON LOS SMD?

Los Síndromes Mielodisplásicos (SMD) son un grupo heterogéneo de trastornos de la médula ósea caracterizados por una producción insuficiente de células sanguíneas sanas. En los círculos de investigación, los SMD se conoce como un trastorno de insuficiencia medular. Los SMD son principalmente enfermedades de personas mayores (la mayoría de pacientes tienen más de 65 años), pero puede también afectar a pacientes más jóvenes. Para entender mejor los SMD, puede ser útil repasar primero algunos principios básicos sobre la médula ósea y la sangre periférica. La médula ósea podría compararse con una fábrica que produce tres tipos de células sanguíneas: glóbulos rojos o hematies, glóbulos blancos o leucocitos y plaquetas. La médula ósea sana produce células sanguíneas inmaduras, denominadas células madre, células progenitoras o blastos, que generalmente se convierten en glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas maduros y totalmente funcionales. En los SMD, estas células madre pueden no madurar y acumularse en la médula ósea, o tener una vida más corta provocando una disminución de células sanguíneas maduras en la circulación.

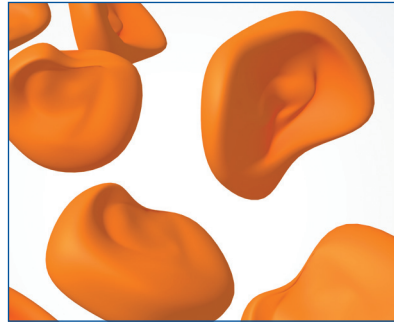
Los recuentos bajos de células sanguíneas, conocidos como citopenias, son una característica típica de los SMD y son los responsables de algunos de los síntomas que experimentan estos pacientes, concretamente, infecciones, anemia, sangrado espontáneo o propensión para formar hematomas. La anemia (recuento bajo de glóbulos rojos), neutropenia (recuento bajo de glóbulos blancos), y trombocitopenia (recuento bajo de plaquetas), son los principales tipos de citopenias de las células sanguíneas y se describen más adelante.

Aparte de la reducción en el número de células sanguíneas, las células sanguíneas maduras que circulan en la sangre pueden no funcionar correctamente debido a la displasia. La definición formal de displasia sería la alteración del aspecto morfológico normal de una célula. El prefijo *mielo* proviene del griego y significa médula; por lo que *mielodisplasia* se refiere a la forma y apariencia — o morfología — anómala de las células sanguíneas maduras. La palabra síndromes proviene del griego y significa un conjunto de síntomas que se presentan simultáneamente.

La incapacidad de la médula ósea de producir células maduras sanas es un proceso gradual y, por consiguiente, los SMD no son necesariamente enfermedades terminales. No obstante, algunos pacientes sí sucumben a los efectos directos de la enfermedad: la disminución en el recuento de células sanguíneas y/o plaquetas pueden ir acompañados de la pérdida de la capacidad del cuerpo de combatir infecciones y de controlar el sangrado. Además, aproximadamente el 30% de los pacientes diagnosticados de SMD evolucionarán a leucemia mieloide aguda (LMA).



*Glóbulos rojos sanos y maduros*



*Glóbulos rojos anormales ("displásticos")*

©2018 Med. About

## **EFECTO EN LOS HEMATIES**

La médula ósea produce glóbulos rojos maduros que transportan oxígeno a los tejidos del cuerpo. Estos glóbulos rojos sanos contienen una proteína de la sangre denominada hemoglobina. El porcentaje de glóbulos rojos en el volumen total de la sangre se denomina hematocrito. En las mujeres sanas, el hematocrito es de 36% a 46%, mientras que en los hombres sanos, el hematocrito es de 40% a 52%. Cuando el hematocrito cae por debajo del rango normal, el número de glóbulos rojos maduros y sanos no será suficiente para suministrar eficazmente el oxígeno a todos los tejidos del cuerpo. Esta enfermedad caracterizada por un recuento más bajo de lo normal de glóbulos rojos y unos niveles bajos de hemoglobina y de oxígeno, se denomina anemia. La anemia puede ser relativamente leve (hematocrito de 30% a 35%), moderada (25% a 30%) o grave (menos de 25%). La anemia también puede ser el resultado de un transporte ineficaz de oxígeno debido a la displasia de los hematíes (son maduros pero anormales).

## **EFECTO EN LOS GLÓBULOS BLANCOS**

Aparte de los glóbulos rojos, la médula ósea también produce glóbulos blancos (también conocidos como leucocitos), los cuales son células claves en el sistema inmunitario que previene y lucha contra las infecciones. La médula ósea, generalmente, produce entre 4.000 y 10.000 leucocitos por microlitro de sangre; en las personas afroamericanas este rango es más bajo, entre 3.200 y 9.000 leucocitos por microlitro. Existen varios tipos de glóbulos blancos, incluyendo los neutrófilos (también conocidos como granulocitos), que su función principal es combatir infecciones bacterianas; y linfocitos, que combaten principalmente infecciones víricas.

Algunos pacientes que sufren un SMD desarrollan neutropenia, o recuento bajo de leucocitos, leucopenia. Aquellos que sufren neutropenia normalmente tienen un déficit en el número de neutrófilos. La neutropenia eleva el riesgo a contraer infecciones bacterianas como la neumonía o las infecciones urinarias.

Por otro lado, algunos pacientes con SMD, aunque todavía no hayan desarrollado neutropenia, sufren infecciones recurrentes. Esto puede deberse, a la calidad de las células, más que a la cantidad. Y, a pesar de que el recuento de glóbulos blancos es normal, los glóbulos blancos del paciente no son capaces de funcionar al mismo nivel que los de las personas sanas. Los investigadores están estudiando el papel de un posible “defecto inmunitario” en el desarrollo del SMD.

## **EFECTO EN LAS PLAQUETAS**

Las plaquetas, esenciales para la coagulación de la sangre y para la formación de coágulos que detienen el sangrado, también son producidas por la médula ósea. La médula ósea sana normalmente produce entre 150.000 y 450.000 plaquetas por microlitro de sangre; no obstante, muchos pacientes con SMD tienen un recuento bajo de plaquetas o trombocitopenia. Los pacientes con trombocitopenia pueden sufrir hematomas o pueden tardar más tiempo del normal en detener el sangrado si sufren cortes pequeños. La trombocitopenia grave, que es poco frecuente, se define como un recuento de plaquetas inferior a 20.000, y conlleva problemas hemorrágicos más graves.

## **¿QUÉ CAUSA LOS SMD?**

Con raras excepciones, se desconocen las causas exactas de los SMD. Algunos datos sugieren que ciertas personas nacen con una tendencia a contraer SMD. Esta tendencia puede equipararse a un interruptor que es activado por un factor externo. Si el factor externo no puede ser identificado, la enfermedad se describe como “SMD primario”.

La radiación y la quimioterapia para el tratamiento del cáncer son uno de los factores desencadenantes de los SMD. Aquellos pacientes que toman medicamentos de quimioterapia o que reciben radioterapia para cánceres potencialmente curables, como cáncer de mama o testicular, la enfermedad de Hodgkin y el linfoma no hodgkiniano, tienen el riesgo de contraer SMD hasta 10 años después de recibir el tratamiento. El SMD que se presenta después del uso de la quimioterapia para el cáncer se denomina “SMD secundario” y normalmente se asocia con anomalías cromosómicas múltiples en las células de la médula ósea. Este tipo de SMD con frecuencia evoluciona rápidamente a leucemia mieloide aguda (LMA).

La exposición a largo plazo a ciertos agentes químicos ambientales o industriales, como el benceno, también puede provocar SMD. Si bien, el uso de benceno actualmente se encuentra estrictamente regulado, no está claro si existen otros agentes químicos que puedan predisponer a las personas a desarrollar un SMD. Por esta razón, ciertas profesiones han sido calificadas de “riesgo” para desarrollar SMD o LMA (por Ej.: pintores, mineros de carbón, embalsamadores). Se desconoce la existencia de alimentos o productos agrícolas que causen los SMD. Y aunque el consumo diario de alcohol puede disminuir el recuento de glóbulos rojos y plaquetas, no causa SMD. En cuanto al tabaco, no se disponen de datos suficientes para determinar si el fumar aumenta el riesgo de contraer un SMD. No obstante, se sabe que el riesgo de desarrollar LMA es 1,6 veces mayor para los fumadores que para los no fumadores.

Los pacientes y sus familiares a menudo se preocupan de que el SMD pueda ser contagioso. No existen datos que indiquen que el SMD esté causado por un virus; por lo tanto, el SMD no puede ser transmitido a los seres queridos.

El SMD no se hereda. De hecho, son muy infrecuentes los casos en que familiares, incluso hermanos, son diagnosticados con SMD.

## ¿CUÁLES SON LOS SÍNTOMAS DE LOS SMD?

Puede que los pacientes en las etapas iniciales de SMD no muestren ningún síntoma. Un análisis de sangre rutinario puede revelar un recuento bajo de glóbulos rojos, es decir un hematocrito bajo, a veces acompañado por recuentos reducidos de glóbulos blancos y/o plaquetas. Ocasionalmente, los recuentos de glóbulos blancos y plaquetas pueden ser bajos mientras que el hematocrito permanece normal. No obstante, algunos pacientes, especialmente aquellos con recuentos de células sanguíneas bastante más bajos de lo normal, experimentan síntomas claros. Estos síntomas, descritos a continuación, dependen de qué tipo de células sanguíneas se trate así como del nivel al que descienda el recuento de células.

### RECuento BAJO DE GLÓBULOS ROJOS (ANEMIA)

La mayoría de los individuos tienen anemia cuando se les diagnostica con SMD por primera vez. La anemia se caracteriza por un hematocrito bajo (una medida de los glóbulos rojos sanguíneos en el organismo), o unos niveles persistentemente bajos de hemoglobina (la proteína de la sangre que transporta el oxígeno a los tejidos del cuerpo). Los pacientes anémicos generalmente experimentan fatiga y expresan que gran parte del tiempo están cansados y no tienen energía. La anemia tiene distintos niveles de gravedad. En los casos de anemia leve, los pacientes pueden sentirse bien o tan sólo ligeramente fatigados. En los casos de anemia moderada, casi todos los pacientes experimentan algo de fatiga, que puede ir acompañada de palpitaciones, respiración difícil y palidez. En los casos de anemia grave, casi todos los pacientes tienen un aspecto pálido y sufren de forma crónica fatiga intensa y gran dificultad para respirar. Debido a que la anemia grave reduce el flujo sanguíneo al corazón, los pacientes de edad más avanzada tienen mayor probabilidad de sufrir síntomas cardiovasculares, incluso dolor torácico (angina de pecho). Aunque sólo en raras ocasiones la anemia crónica puede causar peligro de muerte o puede reducir drásticamente la calidad de vida del paciente.

### RECuento BAJO DE GLÓBULOS BLANCOS (NEUTROPENIA)

Un recuento bajo de glóbulos blancos reduce la resistencia a las infecciones bacterianas. Los pacientes con neutropenia pueden ser susceptibles a infecciones cutáneas, sinusitis (los síntomas incluyen congestión nasal), infecciones de pulmón (los síntomas incluyen tos, respiración difícil/disnea), o infecciones urinarias (los síntomas incluyen micción dolorosa y frecuente). Estas infecciones pueden ir acompañadas de fiebre.

## RECUESTO BAJO DE PLAQUETAS (TROMBOCITOPENIA)

Los pacientes con trombocitopenia tienen mayor tendencia a sufrir hematomas y hemorragias incluso en el caso de golpes y rasguños leves. Las hemorragias nasales son comunes y los pacientes a menudo experimentan sangrado de encías, especialmente después de intervenciones odontológicas. Antes de someterse a cualquier intervención odontológica, se recomienda consultar con su hematólogo, el cuál puede recetarle el uso profiláctico de antibióticos, ya que existe riesgo de infección y hemorragia para la mayoría de los pacientes con SMD.

## ¿QUÉ PRUEBAS SE UTILIZAN EN EL DIAGNÓSTICO DE LOS SMD?

### ANÁLISIS DE SANGRE

El primer paso en el diagnóstico de un SMD es hacer un análisis de sangre usando una muestra de sangre obtenida del brazo. A continuación, la muestra sanguínea se analiza para determinar los recuentos de células (glóbulos rojos, glóbulos blancos y sus subtipos, y plaquetas), la forma y el tamaño de los glóbulos rojos y blancos, contenido férrico en la sangre (niveles de ferritina en suero) y el nivel de una sustancia llamada eritropoyetina (EPO) en el suero sanguíneo. La EPO es una proteína producida por los riñones en respuesta a niveles bajos de oxígeno en los tejidos. Esta proteína estimula la producción de glóbulos rojos (también llamados eritrocitos) en la médula ósea.

Si el análisis de sangre indica que los glóbulos rojos son deformes (displásicos), el paciente podría ser deficiente en Vitamina B<sub>12</sub> o folato. Como sucede en los SMD y en la LMA, esta carencia vitamínica causa displasia (deformidad) de los glóbulos rojos, haciendo que estas células sean menos eficaces en transportar oxígeno a los tejidos. Para descartar el déficit de Vitamina B<sub>12</sub> y folato como causas de la anemia, también se miden los niveles de estas vitaminas en la sangre.

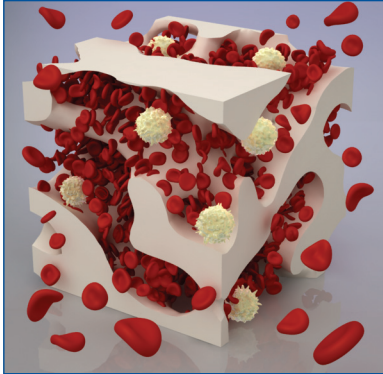
### EXAMEN DE LA MÉDULA ÓSEA (MEDULOGRAMA)

Si el análisis de sangre indica que el paciente es anémico, con o sin un recuento bajo de glóbulos blancos y/o plaquetas, puede que el médico decida efectuar un medulograma. Un medulograma puede revelar anomalías en las células de la médula (por ejemplo células displásicas) y también anomalías cromosómicas, como que falte un cromosoma o haya un cromosoma de más. Estas pruebas proporcionan información adicional que puede ayudar a establecer el diagnóstico. El medulograma tiene dos partes: un aspirado medular, en el que se obtiene una muestra del líquido medular, y una biopsia medular en la que se toma una muestra del hueso de la médula ósea. El aspirado y la biopsia se realizan normalmente al mismo tiempo.

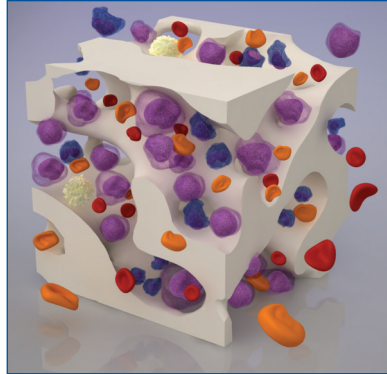
El médico o patólogo usa un microscopio para analizar las células en las muestras obtenidas del aspirado y la biopsia medular, incluyendo el porcentaje de blastos (células inmaduras) y células sanguíneas displásicas. Los cromosomas contienen ADN y se encuentran en el núcleo celular. Dado que el ADN contiene las instrucciones para hacer proteínas y otras biomoléculas críticas necesarias para el funcionamiento correcto de la célula, la carencia de un cromosoma o un cromosoma dañado puede tener consecuencias

graves. También se examina si en las células sanguíneas en la médula ósea faltan cromosomas, o hay cromosomas con deleciones o con cambios, o cromosomas extras, o partes de cromosomas adicionales.

Las anomalías en las células sanguíneas se describen en el informe hematológico y las anomalías cromosómicas en un informe citogenético. A los pacientes con SMD se les puede realizar medulogramas periódicamente para determinar si la enfermedad ha progresado.



*Médula ósea sana*



*Médula ósea anormal con células sanguíneas displásicas y cromosomas anormales*

©2008 iStockphoto

### **Riesgos del medulograma**

Como ocurre con todos los procedimientos, el medulograma conlleva ciertos riesgos; éstos incluyen infecciones, hematomas y hemorragias, así como malestar. Siempre que se introduce una aguja en la piel existe el riesgo de infección. No obstante, es muy improbable que haya infección si se mantiene en un entorno antiséptico durante el transcurso de la intervención.

Aunque muchos pacientes experimentan ansiedad o miedo de someterse a un medulograma, este temor puede reducirse si se les explica que un medulograma es parecido a una extracción dental. En realidad, el realizar una “punción” en el hueso debe doler muy poco, dado que el examen se realiza bajo anestesia local.

### **Procedimiento utilizado para el medulograma**

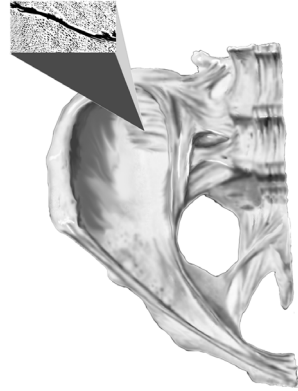
El medulograma es un proceso que puede efectuarse en la consulta del médico y normalmente dura unos veinte minutos y el paciente recibe un sedante o narcótico suave. Con el paciente recostado sobre la mesa de exploración, boca abajo o de lado, dependiendo de qué posición le resulte más cómoda, el médico palpa hasta encontrar la protuberancia del hueso en el lado posterior derecho o izquierdo de la cadera, denominada cresta ilíaca posterior. Es en esta ubicación, y no en la columna vertebral o en el esternón, donde se realiza el medulograma en los pacientes con SMD. El médico limpia la piel con un bastoncillo empapado en yodo y coloca una toalla esterilizada y una cubierta sobre el área para reducir el riesgo de infección bacteriana.

Una aguja, más pequeña que las utilizadas para extraer sangre del brazo, se introduce lentamente en forma subcutánea para inyectar un anestésico local; después se inserta otra aguja más larga y ligeramente mayor para inyectar anestesia en el propio hueso. Es corriente que los pacientes sientan una ligera sensación de ardor cuando se les inserta la primera aguja, después el paciente sólo debe sentir una ligera presión, como si un pulgar oprimiese la piel.

Después de unos cinco minutos o después de que la capa exterior del hueso, o periostio, esté bien anestesiada, el médico inserta una tercera aguja especializada y extrae o aspira, la porción líquida de la médula ósea (alrededor de una cucharada en total). Generalmente el paciente experimenta una sensación breve de arrastre que puede transmitirse por la pierna durante la aspiración pero sólo durante una fracción de segundo. A menudo se realiza una segunda aspiración para obtener médula adicional para evaluar el porcentaje de blastos y para hacer pruebas citogenéticas.

Por último, se introduce otra aguja para obtener una muestra pequeña del hueso para realizar una biopsia. Al introducirse la aguja en el hueso, el paciente tan sólo debería sentir una presión sorda o sensación de empuje. Lo mismo que la aspiración de la médula ósea, la biopsia solo lleva unos minutos.

Al finalizar el examen de la médula ósea, dado que la piel cortada para el procedimiento es normalmente muy pequeña, no se necesitan suturas y solo se aplica una venda de presión. Algunos pacientes pueden desarrollar un hematoma o un hinchazón debajo de la piel, especialmente aquellos con un recuento bajo de plaquetas.



*Sección transversal de la cadera*

## ¿CÓMO DE GRAVE ES MI SMD?

Debido a que el curso de la enfermedad de los SMD puede variar ampliamente de un paciente a otro, se han desarrollado sistemas de clasificación para agrupar los “subtipos” de SMD. El sistema de clasificación propuesto más recientemente, conocido como el sistema de clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), reconoce seis subtipos distintos basados en numerosos estudios de pacientes en todo el mundo y una mayor comprensión de los procesos implicados en esta enfermedad.

El sistema utilizado previamente es el sistema de clasificación Franco-Estadounidense-Británico (FAB, siglas en inglés). que todavía siguen usando algunos hematólogos.

Otro sistema que describe la progresión del SMD y el pronóstico del paciente es el Índice pronóstico internacional (IPSS, siglas en inglés). Actualmente este sistema está siendo revisado para aumentar su exactitud en la elección de un tratamiento para los pacientes con SMD.

## CLASIFICACIÓN FRANCO-ESTADOUNIDENSE-BRITÁNICA (FAB, SIGLAS EN INGLÉS)

La Clasificación FAB fue desarrollada a principios de los años 80 por un grupo de expertos en el diagnóstico de los SMD de Francia (F), Estados Unidos (A) y Gran Bretaña (B). El criterio principal de clasificación en este sistema fue el porcentaje de blastos en la médula ósea; (menos de 2% de blastos se considera normal para una médula ósea sana) donde se reconocieron cinco subtipos de SMD:

- Anemia refractaria (RA, siglas en inglés)
- Anemia refractaria con sideroblastos en anillo (RARS, siglas en inglés)
- Anemia refractaria con exceso de blastos (RAEB, siglas en inglés)
- Anemia refractaria con exceso de blastos en transformación (RAEB-t, siglas en inglés)
- Leucemia mielomonocítica crónica (CMML, siglas en inglés)

## CLASIFICACIÓN DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS)

El sistema de clasificación de la OMS para pacientes adultos con SMD ha conservado algunos de los elementos del sistema de clasificación FAB y ha ampliado las categorías de los subtipos de SMD. En la tabla siguiente se describen las características principales de los seis subtipos de SMD reconocidos por el sistema de clasificación de la OMS.

**Anemia refractaria (RA, siglas en inglés) y anemia refractaria con sideroblastos en anillo (RARS, siglas en inglés).** Los pacientes en estas categorías tienen anemia refractaria, que no responde a la terapia con hierro o vitaminas. La anemia puede ir acompañada de trombocitopenia leve a moderada y neutropenia. Los sideroblastos son glóbulos rojos que contienen gránulos de hierro; los sideroblastos en anillo son anormales y contienen depósitos de hierro formando un “collar”.

La anemia refractaria, con o sin sideroblastos en anillo (RA y RARS), se considera el subtipo de SMD más benigno dentro del sistema de clasificación de la OMS. Según este sistema, la enfermedad de los pacientes con SMD con el subtipo RARS/RA está limitada a los glóbulos rojos o eritrocitos. La displasia observada en este subtipo de SMD es mínima.

**Citopenia refractaria con displasia de varias líneas (RCMD, siglas en inglés).**

En esta categoría se incluye a los pacientes con citopenias refractarias [(recuentos bajos persistentes de cualquiera de los tipos de células sanguíneas; por Ej.: neutropenia refractaria (recuento bajo de glóbulos blancos) o trombocitopenia refractaria (recuento bajo de plaquetas)], displasia mínima en más de un tipo de célula sanguínea, menos del 5% de blastos y menos del 15% de sideroblastos en anillo. Cuando un paciente con RCMD tiene más de un 15% de sideroblastos en anillo, el diagnóstico es RCMD-RS.

**Anemia refractaria con exceso de blastos (RAEB, siglas en inglés).** Esta categoría se divide en dos subcategorías, distinguidas por el número de blastos en la médula ósea. Los pacientes con RAEB-1, que son aquellos que presentan entre un 5 y un 9% de blastos; y los pacientes con RAEB-2, que presentan entre 10 y 19% de blastos.

**Síndrome 5q- (5q menos).** Son pacientes que presentan una delección en la región distal del brazo largo del cromosoma 5, (también conocidos como 5q-). Este subgrupo se reconoce en la actualidad como un subtipo independiente dentro de los SMD. Fue descrito originalmente hace más de 30 años. Esta delección debe presentarse como única anomalía para que sea considerado como síndrome 5q-. Los pacientes que además del 5q- tengan alguna otra anomalía adicional no se consideran 5q-.

Los pacientes con el síndrome 5q- presentan anemia refractaria que requiere tratamiento de soporte. Este síndrome generalmente se presenta en mujeres con un grado leve o moderado de anemia y recuentos bajos de glóbulos blancos (leucopenia), y a menudo con recuentos de plaquetas entre normales a elevados.

**SMD sin clasificación.** Esta categoría de SMD sin clasificación probablemente englobará no más de entre 1% y 2% del total de casos de SMD. Esta categoría fue creada para agrupar a los pocos pacientes con citopenias de un solo tipo de célula sanguínea (por Ej.: trombocitopenia o neutropenia) y que presentaban características poco habituales (por Ej.: fibrosidad medular).

<b>Clasificación de la OMS de los SMD</b>	
<b>Subtipo de SMD</b>	<b>Descripción</b>
<b>Anemia Refractaria (RA)</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Sin sideroblastos en anillo (RA)</li> <li>● Con sideroblastos en anillo (RARS)</li> </ul>	<p>Displasia mínima en un tipo de célula sanguínea (glóbulos rojos o eritrocitos) y &lt; 5% de blastos en la médula ósea</p> <p>La misma RA y más de un 15% de sideroblastos en la médula ósea</p>
<b>Citopenia refractaria con displasia mínima (RCMD)</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Sin sideroblastos en anillo (RCMD)</li> <li>● Con sideroblastos en anillo (RCMD-RS)</li> </ul>	<p>Displasia (&gt;10%) en 2 o 3 tipos de células sanguíneas y &lt;5% de blastos y &lt;15% de sideroblastos en anillo en la médula ósea</p> <p>Todo lo anterior y más de 15% de sideroblastos en anillo</p>
<b>RA con blastos en exceso (RAEB)</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● RAEB 1</li> <li>● RAEB 2</li> </ul>	<p>Presencia de 5% a 9% de blastos en la médula ósea</p> <p>Presencia de 10% a 19% de blastos en la médula ósea</p>
<b>Síndrome 5q-</b>	Pacientes a los que les falta una porción — una delección— del brazo largo del cromosoma 5 y sin otras anomalías cromosómicas adicionales
<b>SMD sin clasificación</b>	Incluye a pacientes con citopenia de un solo tipo de célula sanguínea aparte de anemia (esto es, neutropenia o trombocitopenia) y características poco habituales (por Ej.: fibrosidad medular)

## ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL (IPSS, SIGLAS EN INGLÉS)

El índice Pronóstico Internacional (IPSS, siglas en inglés) se utiliza para calificar la gravedad de los SMD. Después de la evaluación del paciente (los hallazgos de la exploración física y análisis de sangre), la enfermedad se “clasifica” en términos del riesgo para el paciente, es decir, la expectativa de vida y la probabilidad de evolución o transformación de la enfermedad a LMA. Lo que se denomina “pronosis”. El IPSS es una puntuación asignada a ciertos valores: en primer lugar, el porcentaje de blastos en la médula ósea, en segundo lugar los hallazgos citogenéticos (identificación de anomalías cromosómicas específicas) en las células sanguíneas de la médula ósea y, en tercer lugar, los recuentos de células sanguíneas y otros hallazgos en los análisis de sangre.

### Cómo determinar IPSS

**IPSS:** Suma de los valores asignados al porcentaje de blastos, a las alteraciones citogenéticas y al hemograma.

<b>Blastos en médula ósea</b>	<b>Puntuación</b>
5% o menos	0,0
5–10%	0,5
11–20%	1,5
21–30%*	2,0
<b>Citogenética†</b>	
Bueno	0,0
Intermedio	0,5
Malo	1,0
<b>Hallazgos hematimétricos (Citopenias)‡</b>	
0 o 1 citopenia	0,0
2 o 3 citopenias	0,5

\* Los pacientes cuya médula ósea contiene más del 30% de blastos se consideran leucemias mieloides agudas (LMA).

† Riesgo citogenético “Bueno” incluye: cariotipos normales de 23 pares de cromosomas (46XY o 46XX), o un cariotipo que sólo presente una pérdida parcial del brazo largo de los cromosomas 5 o del cromosoma 20, o la pérdida del cromosoma Y.

Riesgo citogenético “Intermedio” incluye: Todos aquellos cariotipos que no puedan incluirse en los grupos “Bueno” o “Malo”.

Riesgo citogenético “Malo” incluye: Cariotipos que presenten pérdida de uno de los dos cromosomas 7 (“monosomía 7”), un tercer cromosoma 8 adicional (“trisomía 8”) o tres o más anomalías.

‡ Las citopenias vienen definidas por: <1.800 neutrófilos por microlitro; Hematocrito <36% de glóbulos rojos en el volumen corporal total; <100.000 de plaquetas por microlitro.

El IPSS se determina sumando las puntuaciones individuales del porcentaje de blastos y de los hallazgos citogenéticos y del análisis de sangre, y se utiliza para evaluar el desenlace clínico del paciente con SMD. El valor del IPSS indica a cuál de los siguientes grupos de riesgo pertenece el paciente:

- **Grupo de riesgo bajo:** IPSS de 0.
- **Grupo de riesgo intermedio-1:** IPSS de 0,5 a 1,0.
- **Grupo de riesgo intermedio-2:** IPSS de 1,5 a 2,0.
- **Grupo de riesgo alto:** IPSS de más de 2,0.

El médico revisará los datos obtenidos de los análisis de sangre y del medulograma y seguidamente aplicará los sistemas de clasificación de la OMS o FAB y el IPSS para determinar la gravedad de la enfermedad y el pronóstico del paciente. (Use el recuadro denominado “Tabla de Resultados de las Pruebas y Gravedad de la Enfermedad” para registrar sus datos personales.) El médico recomendará un programa de tratamiento basado en su estado de salud general y su historial médico (“Puntuación de sus resultados”) según el grado en que sus síntomas puedan ser aliviados, en que se puedan reducir las anomalías sanguíneas y minimizar el riesgo de evolución a LMA.

<b>Tabla de Resultados de las Pruebas y Gravedad de la Enfermedad</b>		
<b>Parámetro (unidades)</b>	<b>Resultado normal</b>	<b>Mi resultado</b>
Hematocrito (% glóbulos rojos en la sangre)	36–52%	_____
Leucocitos (células/ $\mu$ L sangre)	3,200–10,000	_____
Recuento de plaquetas (plaquetas/ $\mu$ L sangre)	150,000–450,000	_____
Nivel de eritropoyetina en el suero (IU/L)	10–20	_____
Frecuencia de los blastos (% de las células de la médula ósea)	<2%	_____
<b>Citogenética*</b> (Bueno, Intermedio, Malo)	Bueno	_____
Clasificación de la OMS	No aplicable	_____
Clasificación FAB	No aplicable	_____
Clasificación IPSS	No aplicable	_____
Déficit de vitamina B <sub>12</sub> y/o folato (No, Sí)	No	_____

\*Ver las notas a pie de página para la tabla “Cómo Determinar la Puntuación IPSS”

## ¿CÓMO SE TRATAN LOS SMD?

El tratamiento de los SMD depende de los síntomas del paciente, la etapa de la enfermedad, la categoría de riesgo de la enfermedad, la edad y las enfermedades preexistentes. Existen varias opciones de tratamiento para pacientes con SMD; sin embargo, no todas las opciones son apropiadas para todos los pacientes con SMD.

En niños y pacientes jóvenes, se puede considerar la disponibilidad de un donante de médula adecuado (preferentemente un pariente) para un posible trasplante de médula ósea (también denominado trasplante de células madre hematopoyéticas) ya que es el único tratamiento curativo disponible en la actualidad para el SMD.

Se están investigando numerosas terapias con medicamentos por su capacidad de erradicar o contener los blastos displásicos anormales de la médula ósea y/o estimular la maduración de células sanas.

Existen los siguientes tipos de tratamiento de SMD, que pueden utilizarse por sí solos o combinados:

- tratamiento de soporte que incluye (1) transfusiones de glóbulos rojos para controlar los síntomas de anemia y la terapia de quelación férrica para controlar la sobrecarga de hierro, (2) transfusiones de plaquetas para tratar la trombocitopenia, y (3) antibióticos para combatir infecciones persistentes o recurrentes
- factores de crecimiento mieloides (sangre) (como eritropoyetina) para estimular los blastos sanos de la médula ósea para producir glóbulos sanguíneos rojos y blancos, así como plaquetas
- terapias con drogas nuevas para los SMD enfocadas en uno o varios de los mecanismos biológicos implicados en el desarrollo de la mielodisplasia

## OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

Para la mayoría de los pacientes con SMD los objetivos del tratamiento incluyen la mejora de la anemia, controlar infecciones persistentes o recurrentes, controlar la formación de hematomas y hemorragias en exceso, mejorar la calidad de vida y prolongar la supervivencia.

Dado que la mayoría de los pacientes con SMD experimentan síntomas de anemia, el aliviar la fatiga y letárgica abrumadoras es un objetivo de tratamiento importante. Junto con los síntomas físicos que acompañan a la anemia, también puede haber un coste psicológico. Los pacientes que están demasiado cansados para participar en las actividades diarias o demasiado cansados para levantarse de la cama tienen una alta probabilidad de deprimirse eventualmente.

La anemia se puede tratar con transfusiones de glóbulos rojos y los pacientes con SMD anémicos que requieren múltiples transfusiones de glóbulos rojos se denominan “dependientes de transfusión”. Múltiples transfusiones tienen obviamente un impacto negativo en la calidad de vida del paciente — visitas adicionales al médico o a la clínica — y múltiples transfusiones también pueden tener un impacto negativo en la progresión de la enfermedad y en la supervivencia. La independencia de la transfusión es, por tanto, uno de los objetivos principales del tratamiento. Existen actualmente varias terapias con medicamentos relativamente nuevos que reducen o eliminan la necesidad de realizar una

transfusión en los pacientes con SMD con anemia sintomática. Tratamiento con factores de crecimiento y medicamentos, como azacitidina (Vidaza®), decitabina (Dacogen®), y lenalidomida (Revlimid®), han permitido que muchos pacientes con SMD se hayan independizado de la transfusión.

## OPCIONES DE TRATAMIENTO PARA LOS SMD

### ***Cuidado de soporte***

El tratamiento estándar para pacientes con SMD es en su mayoría cuidado de soporte, que incluye transfusiones de glóbulos rojos para el tratamiento de la anemia, terapia con antibióticos para el tratamiento de infecciones y transfusiones de plaquetas para el tratamiento de la trombocitopenia.

**Transfusiones de glóbulos rojos.** El tratamiento de soporte con transfusiones regulares o periódicas de glóbulos rojos puede ser adecuado para pacientes anémicos que experimentan fatiga u otros síntomas que generalmente acompañan a la anemia. Los pacientes anémicos que son candidatos para recibir transfusiones regulares o periódicas incluyen a los pacientes con SMD en los grupos de riesgo Bajo o Intermedio-1 según el Sistema Internacional de Puntuación Pronóstica que sufren anemia grave, con un hematocrito sistemáticamente inferior al 25% o niveles de hemoglobina inferiores a 10 gramos por decilitro en la sangre. Las transfusiones periódicas también son apropiadas para aquellos pacientes clasificados por el sistema de la Organización Mundial de la Salud o el sistema Franco-Estadounidense-Británico en la categoría de anemia sideroblástica. La anemia sideroblástica es una enfermedad que se caracteriza por glóbulos rojos incapaces de utilizar hierro para la producción de hemoglobina. Las transfusiones de glóbulos rojos también pueden usarse como tratamiento de soporte para otros subtipos de SMD.

La frecuencia de las transfusiones en pacientes anémicos con fatiga y/o dificultad al respirar varía de un paciente a otro. Algunos pacientes pueden necesitar transfusiones de glóbulos rojos cada 1 o 2 semanas mientras que otros pueden sólo necesitarlas una vez cada 6 a 12 semanas. La frecuencia depende de los síntomas del paciente, hematocrito, y/o nivel de hemoglobina en sangre. Normalmente, los pacientes con SMD que necesitan transfusiones periódicas de glóbulos rojos reciben dos unidades cada 2 a 6 semanas.

El tratamiento de soporte con transfusiones regulares de glóbulos rojos puede ser sumamente beneficioso para pacientes con anemia. No obstante, existen varios motivos de preocupación relacionados con este tipo de tratamiento—los glóbulos rojos transportan hierro y, tras repetidas transfusiones, un paciente puede acabar con niveles elevados de hierro en la sangre y en otros tejidos o “sobrecarga de hierro”. La sobrecarga de hierro es una afección potencialmente peligrosa dado que el cuerpo humano no puede eliminar el exceso de hierro y el hierro se acumula en órganos como el hígado y el corazón. Por suerte, se puede tratar con agentes quelantes del hierro (ver más abajo). Para más información sobre la sobrecarga de hierro y su tratamiento, póngase en contacto con la Fundación de síndromes mielodisplásicos.

Otros motivos de preocupación relacionados con las transfusiones de glóbulos rojos incluyen el riesgo de retener exceso de líquidos, que puede causar o agravar la dificultad de respirar. Por suerte, la acumulación de líquido se puede tratar generalmente administrando un diurético como la furosemida (Seguril®).

La transmisión de virus a través de las transfusiones de sangre es otro motivo de preocupación. No obstante, se efectúan pruebas para detectar virus en la sangre de los donantes para mantener el suministro de sangre lo más seguro posible. El riesgo de transmisión de virus, como el VIH, el virus de la hepatitis B, o hepatitis C, es sumamente bajo.

A pesar de las preocupaciones y de los riesgos, se ha demostrado que el tratamiento de soporte a base de transfusiones regulares de glóbulos rojos mejora la calidad de vida de los pacientes con anemia sintomática. Un programa gratuito de soporte denominado REACH (**R**esource, **E**ducation, & **A**ctions to **C**hange Your **H**ealth) (Recursos, Educación y Acciones para Cambiar su Salud) está a la disposición de aquellos pacientes que reciben regularmente transfusiones de sangre para el tratamiento de su anemia (ver más abajo).

### **Quimioterapia de inducción**

Aquellos pacientes que han sido clasificados en el grupo de riesgo de SMD Alto o Intermedio-2 en el sistema de clasificación IPSS tienen mayor probabilidad de que su SMD evolucione a LMA. Por este motivo, es posible que los médicos recomienden quimioterapia intensiva, en dosis altas o de inducción que puede "inducir" el control del SMD mediante la destrucción de las células mielodisplásicas. Se denomina quimioterapia de inducción o intensiva para el tratamiento de los SMD aquellas terapias citotóxicas ("destrucción de células") combinadas como las empleadas para tratar la LMA.

Aparte de los pacientes seleccionados como de riesgo Alto o Intermedio-2, la quimioterapia intensiva también puede ser apropiada para pacientes de riesgo Bajo o Intermedio-1 con enfermedad progresiva, que tengan 60 años de edad o menos y que estén en buenas condiciones físicas.

El tratamiento con quimioterapia tiene efectos secundarios serios. Los efectos secundarios más conocidos son la pérdida del cabello, llagas en la boca, náuseas y vómitos y diarrea. Pero aparte de estos efectos secundarios, la quimioterapia tiene un efecto negativo sobre las células sanas así como las células mielodisplásicas. Se están estudiando numerosos agentes quimioterapéuticos en varias combinaciones y dosis para ver su capacidad de tratar SMD y para entender los efectos secundarios de estos medicamentos. Los investigadores y el personal clínico están ansiosos por encontrar agentes eficaces con efectos secundarios mínimos.

Debido a la pérdida de glóbulos rojos normales, el paciente debe permanecer hospitalizado durante varias semanas después de la quimioterapia mientras se realizan transfusiones de glóbulos rojos y de plaquetas junto con antibióticos para combatir la infección. Si la quimioterapia de inducción controla adecuadamente las células mielodisplásicas, en pocas semanas deberían aparecer de nuevo células sanguíneas relativamente normales. A medida que proliferan las células normales, se reducirá la frecuencia de las transfusiones y el riesgo de infección disminuirá.

Desgraciadamente, la probabilidad de controlar el SMD con la quimioterapia de inducción es sólo de aproximadamente un 30%. Incluso en los casos en los que tienen éxito, la enfermedad a menudo vuelve al cabo de doce meses. Por lo tanto, sólo se administra quimioterapia agresiva a una cantidad reducida de pacientes con SMD.

**Agentes quelantes del hierro.** Los pacientes que requieren transfusiones de sangre regulares para el tratamiento de su anemia pueden sufrir una sobrecarga de hierro. Los medicamentos quelantes, o que se fijan al hierro, facilitan su eliminación del cuerpo. En la actualidad, hay dos medicamentos aprobados por la Administración de alimentos y drogas de los Estados Unidos (U.S. Food & Drug Administration [FDA]) para el tratamiento de la sobrecarga de hierro en pacientes dependientes de las transfusiones: deferoxamina (Desferal®) y deferasirox (Exjade®). Deferasirox y otro agente quelante del hierro, deferiprona (Ferriprox®) tienen licencia para su uso en Europa y en otros países para pacientes con sobrecarga de hierro.

Se ha demostrado que la terapia de quelación del hierro mejora la supervivencia global en pacientes con SMD dependientes de la transfusión. En los Estados Unidos, las directrices de la Red nacional extensiva de cáncer (National Comprehensive Cancer Network (NCCN)) recomiendan que los pacientes que reciban más de entre 20 y 30 unidades de glóbulos rojos reciban terapia de quelación del hierro y las directrices de terapia de quelación de la fundación SMD recomienda que los pacientes con SMD que tienen niveles de ferritina en suero superiores a 1.000 nanogramos por mililitro o que hayan recibido más de 20 unidades de glóbulos rojos reciban terapia de quelación del hierro y que sean monitorizados regularmente, especialmente aquellos con enfermedad de riesgo bajo. En las directrices europeas de tratamiento del SMD se hacen recomendaciones similares.

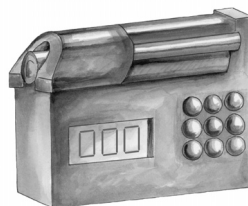
### **Desferal® (deferoxamina).**

La deferoxamina puede retrasar considerablemente los efectos tóxicos de la acumulación o sobrecarga de hierro. La terapia de quelación del hierro con deferoxamina impide la insuficiencia orgánica en los pacientes con SMD que reciben transfusiones de sangre y prolonga la vida.

La deferoxamina se administra en combinación con las transfusiones de sangre, y se administra por inyección, normalmente 3 a 7 veces por semana.

Algunos pacientes reciben inyecciones subcutáneas de deferoxamina dos veces al día. Otros reciben una infusión intravenosa lenta por medio de una bomba portátil que funciona con baterías y que se lleva puesta durante unas 8 horas, a menudo toda la noche. (Ver la ilustración.) La deferoxamina también se puede administrar por inyección en el músculo (administración intramuscular).

**Exjade® (deferasirox).** Deferasirox es el único agente quelante del hierro disponible comercialmente de administración oral. Deferasirox ha sido aprobado tanto por la FDA como por la agencia europea reguladora de medicamentos (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, o EMEA). Deferasirox se administra una vez al día en régimen oral. Los comprimidos se disuelven en agua, zumo de naranja o zumo de manzana y el paciente bebe el líquido. Deferasirox se administra normalmente en una dosis inicial de 20 miligramos por kilogramo de peso corporal por día. Un estudio clínico de fase II ha mostrado que Deferasirox reduce significativamente la sobrecarga ferrica en pacientes con SMD de riesgo Bajo o Intermedio-1 después de tratamiento durante un año.



*Bomba de infusión continua para la administración de Desferal® (Deferoxamina)*

Este estudio actualmente en curso evaluará más profundamente el impacto de Deferasirox en la supervivencia. Otros estudios ya en curso están examinando la seguridad a largo plazo del uso de Deferasirox y los efectos de los ajustes de administración en los niveles de hierro en el suero. El fabricante de Deferasirox, Novartis, ha desarrollado un programa para pacientes llamado EPASS™ (Exjade Patient Assistance and Support Services) (Servicios de Asistencia y Soporte para Pacientes que utilizan Exjade), que incluye el despacho de recetas médicas, soporte educativo y ayuda con los reembolsos.

**Ferriprox® (deferiprona).** Deferiprona es un quelante del hierro oral con licencia de uso en países europeos y otros países fuera de los Estados Unidos para pacientes con sobrecarga férrica que no pueden usar deferoxamina debido a intolerancia o falta de eficacia. En estudios clínicos y en la práctica clínica, Deferiprona tiene un perfil de efectos secundarios similar al de Deferoxamina, y se está evaluando sola y en combinación con deferoxamina en estudios clínicos en los Estados Unidos en pacientes dependientes de transfusión con sobrecarga férrica.

<b>Terapia de quelación para la sobrecarga férrica</b>			
<b>Quelante férrico</b>			
<b>Propiedad</b>	<b>Desferal</b>	<b>Exjade</b>	<b>Ferriprox</b>
Ruta de Administración	Intramuscular (IM) Subcutáneo (SC)	Oral	Oral
Dosis diaria total*	10–20 (IM) 20–40 (SC)	20–30	75–100
Posología	8–12 h, 5–7 d/wk (SC)	Una vez al día	Tres veces al día

### **Terapia con antibióticos**

Debido a que las transfusiones de glóbulos blancos no son particularmente eficaces, el tratamiento de soporte consiste principalmente en el uso de antibióticos. Los antibióticos se usan para tratar o prevenir la recurrencia de infecciones bacterianas.

### **Transfusiones de plaquetas**

Las transfusiones de plaquetas no suelen efectuarse a menos que el recuento de plaquetas caiga por debajo de 10.000 por microlitro de sangre (los recuentos normales están entre 150.000 y 450.000) dado que los pacientes con el tiempo se hacen resistentes a las plaquetas recibidas. Por lo tanto la transfusión de nuevas plaquetas se realiza periódicamente solo cuando es necesario.

### **Piridoxina (Vitamina B<sub>6</sub>)**

Si la tinción de médula ósea proveniente de una biopsia de la médula ósea muestra depósitos de hierro en los glóbulos rojos, indicativos de anemia sideroblástica, se recomienda que el paciente tome 100 mg de vitamina B<sub>6</sub> dos veces al día. Los niveles insuficientes de piridoxina pueden ser hereditarios, pueden ser el resultado de la mala

absorción de la vitamina presente en los alimentos o pueden ser un efecto secundario de determinados medicamentos. Los niveles bajos de vitamina B<sub>6</sub> impiden el uso de aminoácidos en el cuerpo, los cuales son el componente básico de las proteínas, esenciales para la estructura y funcionamiento de las células. La terapia a base de piridoxina puede aliviar la anemia sideroblástica mediante el aumento en los recuentos de glóbulos rojos en cerca del 5% de los pacientes con SMD. Se debe tener en cuenta que las dosis de piridoxina superiores a 100 mg dos veces al día producen efectos secundarios como cosquilleo en los dedos.

## FACTORES DE CRECIMIENTO DE LAS CÉLULAS DE LA SANGRE

**Eritropoyetina o EPO (Epogen®, Procrit®) and Darbepoyetina (Aranesp®).** La forma "recombinante" de este factor de crecimiento natural se utiliza para tratar los síntomas asociados con la anemia; estimula la producción medular de glóbulos rojos. El tratamiento es útil sobre todo para pacientes cuyo nivel de EPO natural (suero sanguíneo) es inferior a 500 Unidades Internacionales por litro y que no necesitan transfusiones frecuentes. Aquellos pacientes que no responden a EPO administrado por sí solo pueden beneficiarse más si EPO se combina con otros factores de crecimiento que estimulan la producción de glóbulos blancos por la médula ósea (ver factores de crecimiento de los glóbulos blancos, comentados más adelante). La combinación de EPO y el factor de crecimiento de los glóbulos blancos denominado factor estimulante de producción de colonias de granulocitos (G-CSF) parece ser más beneficiosa para pacientes con SMD anémicos en el grupo de pacientes de riesgo Bajo o Intermedio-1 del Sistema Internacional de Puntuación Pronóstica (IPSS).

La EPO recombinante, epoyetina, está disponible en cuatro medicamentos de marca: Eprex®, Neorecormon®, Epogen® y Procrit®. Darbepoyetina (Aranesp®) está relacionado con, pero es una forma distinta de, la eritropoyetina que tiene una acción más prolongada. Darbepoyetina tiene una posología más conveniente (una vez a la semana) que Epogen® y Procrit® (tres veces a la semana) y, como estos medicamentos, es más efectiva en pacientes con SMD de bajo riesgo que tienen niveles bajos de EPO en el suero sanguíneo. Una revisión sistemática de los estudios realizados desde 1990 a 2008 en pacientes con SMD tratados con epoyetina o darbepoyetina encontró unos índices similares de respuesta en los glóbulos rojos para las dos formas diferentes de EPO (57,6% y 59,4%, respectivamente).

En 2007, la FDA emitió una nota oficial sobre la seguridad del uso de epoyetina y darbepoyetina en pacientes con cáncer que tenían anemia pero no estaban recibiendo un tratamiento activo con quimioterapia. La FDA también promulgó recomendaciones para el uso de estos productos en pacientes con cáncer y revisó el etiquetado de estos productos. Es importante señalar que los pacientes afectados no tenían SMD y que la mayoría del personal médico considera los estudios que se usaron para apoyar estos cambios erróneos o inconcluyentes.

Estos productos se han usado sin problemas en un amplio número de pacientes con SMD y los datos a largo plazo no han mostrado ningún efecto negativo ni en la supervivencia ni en la progresión a LMA. Un estudio reciente de pacientes con SMD comparó 121 pacientes tratados con EPO más G-CSF con 237 pacientes sin tratar y mostró una respuesta del 39% en el grupo de EPO más G-CSF. No se vio ninguna diferencia en el índice de conversión a leucemia mieloide aguda (LMA) entre los dos grupos y los autores

concluyeron que el tratamiento de la anemia en SMD con una EPO más G-CSF puede tener un impacto positivo en el desenlace en pacientes sin necesidad de transfusión o con una necesidad baja, sin que afecte el riesgo de transformación leucémica (Jädersten, 2008). Las directrices para el tratamiento del MSD de sociedades médicas, como la Sociedad americana de oncología clínica y la Sociedad americana de hematología, así como la Red nacional exhaustiva para el cáncer continúan recomendando el uso de epoyetina y darbepoyetina para el tratamiento de anemia sintomática en pacientes con SMD pero su objetivo es niveles de hemoglobina a menos de o igual a 12 gramos por decilitro.

**Filgrastim (Neupogen® y Granulocyte®) y Sargramostim (Leukine®).** Si un paciente tiene un recuento bajo de glóbulos blancos y ha sufrido por lo menos una infección, la administración de factores de crecimiento de glóbulos blancos es una opción. Están disponibles dos factores de crecimiento, el factor estimulante de producción de colonias de granulocitos (G-CSF) y el factor estimulante de producción de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF). Ambos se administran de forma subcutánea entre una y siete veces a la semana. La mayoría (alrededor del 75%) de los pacientes que usan G-CSF (filgrastim, Neupogen® y *Granulocyte*®) o GM-CSF (sargramostim, Leukine®), experimenta un aumento en la producción de glóbulos blancos, lo cual puede contribuir a reducir la probabilidad de infecciones adicionales. Filgrastim y sargramostim no causan efectos secundarios importantes, y sólo ocasionalmente los pacientes se quejan de erupciones y/o dolor de huesos.

**Oprelvekina (Neumega®).** Oprelvekina, un factor recombinante de crecimiento de plaquetas, está aprobado para el tratamiento de pacientes con trombocitopenia grave. Oprelvekina aumenta la producción de plaquetas al estimular el crecimiento de las plaquetas inmaduras en la médula ósea. Oprelvekina tiene una actividad limitada en algunos pacientes con SMD. En un estudio de fase II de 32 pacientes con SMD que estaban recibiendo oprelvekina en una dosis de 10 microgramos/kilogramo/día, 9 pacientes (28%) tuvieron aumentos en el recuento de plaquetas, pero solamente 5 de estas respuestas de las plaquetas tuvieron un significado clínico. El aumento en los recuentos de plaquetas duró un promedio de 9 meses. El uso de oprelvekina está asociado con efectos secundarios, los más frecuentes de los cuales son edema, malestar y fiebres bajas, que son problemáticas para los pacientes con SMD con anemia sintomática.

**Romiplostim (Nplate™).** La FDA ha aprobado recientemente romiplostim (Nplate™) en pacientes con púrpura trombocitopénica inmune crónica, una enfermedad caracterizada por un aumento en la destrucción de las plaquetas o por una producción de plaquetas inadecuada. Romiplostim es una proteína recombinante que se administra de forma subcutánea una vez a la semana. Pertenece a una clase de medicamentos denominados agonistas de los receptores de trombopoyetina, y funciona mediante la estimulación de estos receptores localizados en células específicas en el hueso llamadas megacariocitos, lo que conlleva un aumento en el recuento de las plaquetas. En un estudio en pacientes con SMD de riesgo bajo con trombocitopenia, romiplostim produjo una respuesta de plaquetas duradera en 18 (41%) de los pacientes que duró un promedio de 23 semanas. Varios estudios de fase II en curso en pacientes con SMD están evaluando el beneficio de usar romiplostim en trombocitopenia. Por el momento, no se recomienda su uso en pacientes con cáncer de sangre o con una enfermedad precancerosa como SMD. Romiplostim puede empeorar la enfermedad.

**Eltrombopag (Promacta®).** Eltrombopag (Promacta®) está actualmente en estudios clínicos y también pertenece a la clase de medicamentos conocidos como agonistas de los receptores de trombopoyetina, que actúan estimulando unos receptores localizados en los megacariocitos para aumentar el recuento de plaquetas. Parece que aumenta significativamente los recuentos de plaquetas en pacientes con trombocitopenia grave. Eltrombopag se administra por vía oral en forma de comprimido una vez al día y está en la actualidad en la fase III de los estudios clínicos para el tratamiento de pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática crónica.

## TRATAMIENTOS APROBADOS POR LA FDA PARA LOS SMD

### **Vidaza™ (azacitidina)**

Azacitidina fue el primer medicamento aprobado por la FDA específicamente para el tratamiento de los SMD. En Europa, la EMEA dio a azacitidina la clasificación de medicamento huérfano. (Los medicamentos huérfanos se consideran en fase de investigación pero se permite su uso en el tratamiento de pacientes porque existe ningún tratamiento aprobado para esta enfermedad). Está aprobado el uso de azacitidina en pacientes con cualquier subtipo de SMD. Se administra mediante inyección subcutánea (por debajo de la piel) o mediante inyección intravenosa. La posología de las inyecciones subcutáneas e intravenosas son las mismas. Se está desarrollando una fórmula oral, a la que la FDA ha concedido la clasificación de vía rápida, y está en estudios clínicos.

Varios estudios clínicos han demostrado que, en comparación con pacientes que no recibieron azacitidina, los pacientes con SMD tratados con una inyección subcutánea diaria de azacitidina durante 7 días, cada cuatro semanas, obtuvieron mejoras hematológicas a largo plazo: incremento de los glóbulos rojos e independencia de las transfusiones, incremento de la hemoglobina, incremento en el número de glóbulos blancos o plaquetas y/o disminución del porcentaje de blastos en la médula ósea. Todos los pacientes que participaron en los estudios clínicos recibieron tratamiento de soporte independientemente de si les fue administrada o no azacitidina. En algunos estudios clínicos, el tiempo hasta el inicio de LMA se retrasó considerablemente en los pacientes tratados con azacitidina en comparación con pacientes que no recibieron azacitidina. Resultados de un estudio amplio de fase III en 358 pacientes de alto riesgo (IPSS Intermedio-2 o Alto) mostró que cuando se comparaba con el cuidado convencional (bien quimioterapia de dosis baja más cuidado de soporte o quimioterapia estándar más cuidado de soporte), el tratamiento con azacitidina prolongaba significativamente la supervivencia global (24,4 meses frente a 15 meses). Se están investigando una posología más conveniente (posología subcutánea de 5 días) y una infusión intravenosa corta de azacitidina en estudios en curso. Resultados provisionales del estudio de posología subcutánea de 5 días muestra respuestas similares para la mejora hematológica e independencia de transfusiones de glóbulos rojos en comparación con la encontrada con el régimen de 7 días aprobado por la FDA. Azacitidina pertenece a una clase de medicamentos denominados agentes hipometilantes del ADN. Azacitidina reduce la metilación del ADN (es decir, la adición de un grupo químico metilo a una molécula de ADN). La metilación del ADN está implicada en la supresión de ciertos genes que contribuyen al desarrollo del cáncer (por Ej.: los denominados genes supresores de tumores). El efecto de la azacitidina, al suprimir la metilación del ADN, es el volver a activar los genes supresores de tumores en el SMD y en reprimir el SMD.

**Revlimid® (lenalidomida).** Lenalidomida ha sido aprobada en los Estados Unidos para tratar pacientes con SMD anémicos con un riesgo Bajo o Intermedio-1, particularmente aquellos con síndrome 5q- dependientes de transfusiones. Lenalidomida se administra oralmente y está disponible en cápsulas.

Los hallazgos de un estudio clave en pacientes con SMD con anemia sintomática y con delección cromosómica 5q tratados con lenalidomida mostraron que el 67% de los pacientes que eran inicialmente dependientes de transfusiones de glóbulos rojos se convirtieron en independientes de transfusiones, y en otro 9% el requerimiento de transfusiones disminuyó un 50% o más. Además, se obtuvo una respuesta citogenética completa (es decir, ya no se detectaron anomalías cromosómicas) en un 45% de los pacientes. En este estudio, la respuesta a lenalidomida fue rápida, con un tiempo promedio de respuesta de 4,6 semanas y duradera. La mayoría de los pacientes recibieron una dosis diaria continua con 10 mg de lenalidomida.

La mayoría de los pacientes que participaron en el estudio experimentó neutropenia y trombocitopenia. Algunos pacientes sufrieron efectos secundarios, como sarpullido, picazón, fatiga, diarrea y náusea. Debido a que lenalidomida es un análogo (replica química/producto químico de aspecto parecido) de la talidomida, su uso conlleva un riesgo leve de posibles defectos congénitos. Debido a esta posibilidad, el fabricante de lenalidomida, Celgene Corp., ha establecido un programa de distribución restringido llamado RevAssist<sup>SM</sup>. Sólo aquellos pacientes que estén registrados en el programa y que cumplan todas las condiciones del mismo podrán recibir este medicamento.

En un estudio de pacientes con SMD sin cromosoma 5q-, se vio que la lenalidomida reducía la necesidad de transfusión de glóbulos rojos en un 43% de los pacientes y eliminaba la necesidad de transfusión en un 26% de los pacientes. La mayoría de los pacientes tenía una carga grande de transfusiones (dos o más unidades de glóbulos rojos/mes). Estos hallazgos sugieren que lenalidomida puede ofrecer una estrategia terapéutica alternativa para pacientes con SMD que no se benefician del tratamiento con factores de crecimiento de los glóbulos rojos, una hipótesis que se está investigando en un estudio en curso.

Lenalidomida estimula el sistema inmunitario y se clasifica como un agente inmunomodulatorio. No obstante, otras acciones de la lenalidomida —la inhibición del crecimiento de nuevos vasos sanguíneos y la estimulación de la destrucción de células, pueden contribuir a este resultado.

**Dacogen™ (decitabina).** Decitabina ha sido aprobada en los Estados Unidos para el tratamiento de todos los subtipos de SMD y para los grupos Intermedio-1, Intermedio-2 y Alto riesgo determinados por el sistema de puntuación IPSS. En Europa, decitabina se ha declarado medicamento huérfano. Se administra por inyección intravenosa continua. Hallazgos positivos de un estudio clínico amplio de fase III ha comparado decitabina con cuidado de soporte en pacientes con MSD han revelado que de 170 pacientes con SMD de intermedio a riesgo alto que participaron en el estudio, se observó un índice de respuesta global significativamente mayor en pacientes que recibían decitabina y las respuestas duraban unos 10 meses: 17% de respuesta en pacientes tratados con decitabina en comparación con 0% en pacientes que recibían el cuidado estándar. Los pacientes que respondieron a decitabina se volvieron o permanecieron independientes de transfusiones. Además, aquellos pacientes que tenían una respuesta (completa o parcial)

a decitabina tardaron más tiempo en progresar a LMA y tuvieron una supervivencia mayor en comparación a los pacientes que recibieron solamente cuidado de soporte. Se están evaluando regímenes con una posología más conveniente en pacientes con SMD con puntuaciones de IPSS Intermedio-1, Intermedio-2, y Alto. Los resultados de un estudio aleatorio de 95 pacientes que examinó tres posologías diferentes de decitabina muestran que aquellos pacientes que recibieron 20 miligramos por metro cuadrado por vía intravenosa durante 1 hora al día durante 5 días, y cada 4 semanas tenían respuestas significativamente más completas (39%) en comparación con los otros regímenes de posología (21%–24%). Otro estudio de 99 pacientes encontró que este mismo régimen de posología era clínicamente efectivo y seguro.

Decitabina, (también conocida como 5-deoxi-azacitidina), es un agente hipometilante de ADN como azacitidina y actúa como azacitidina. En otras palabras, decitabina reduce la metilación del ADN, y restaura el funcionamiento normal de los genes supresores de tumores en SMD.

## **TRANSPLANTES DE SANGRE O DE MÉDULA ÓSEA**

Antes denominado trasplante de médula ósea, el trasplante de sangre o médula ósea incluye la transfusión de células sanguíneas progenitoras (células madre) obtenidas de la médula ósea o de sangre circulante de un donante o de la sangre del cordón umbilical. El trasplante de sangre o médula es sinónimo de trasplante de células madre hemotopoyéticas y trasplante de células madre periféricas. (Las células madre periféricas son las células madre en la sangre circulante o periférica.)

El trasplante de sangre o de médula ósea es precedido por un ciclo corto de un régimen de quimioterapia de cáncer (bien una quimioterapia de dosis alta estándar o intensiva o bien una quimioterapia de intensidad reducida). La quimioterapia intensiva se denomina mieloblástica, lo cual significa que se destruyen las células de la médula ósea del paciente. Es necesario destruir estas células (erradicar las células del SMD) antes de la transfusión de células nuevas y sanas del donante al paciente. La quimioterapia de intensidad reducida, o no mieloblástica se discute más abajo. Antes de, y a veces después del procedimiento, se le administra al paciente un ciclo corto de terapia inmunosupresora para prevenir el rechazo de las células del donante.

Aunque el trasplante de sangre o de médula ósea ofrece una cura potencial para los SMD, este procedimiento sólo está disponible para un pequeño porcentaje de pacientes debido a la avanzada edad de los pacientes con SMD y a la falta de donantes adecuados. También existen riesgos importantes. En la actualidad, los trasplantes de sangre y médula ósea para los SMD se limitan principalmente a trasplantes alogeneicos, donde el receptor (el paciente) recibe una transfusión de sangre del donante. Idealmente, se usa médula de un donante compatible emparentado con el paciente (un pariente con tipo de sangre y antígenos sanguíneos compatibles, es decir histocompatible). Sin embargo, también se puede usar la médula de un donante no emparentado que tenga un tipo de sangre y antígenos sanguíneos compatibles, aunque los resultados de estos trasplantes no tienen generalmente tanto éxito como aquellos en los que el donante y el receptor son parientes. Los antígenos sanguíneos de posibles donantes y receptores se examinan para determinar su compatibilidad (“son compatibles”) usando antígeno frente a leucocitos humanos (HLA, por sus siglas en inglés). Trasplantes de sangre o de médula autólogos

para los SMD, en los que se utiliza la propia sangre del paciente, pueden considerarse dentro del contexto de un estudio clínico.

Los trasplantes de sangre o médula se recomiendan en pacientes clasificados de riesgo Bajo o Intermedio-1 en el sistema de clasificación IPSS, con citopenias pronunciadas y problemas relacionados y que tengan 60 años o menos y estén en buenas condiciones físicas, y no hayan respondido a otros tratamientos para SMD. Algunos pacientes clasificados como de riesgo Intermedio-2 o Alto pueden ser candidatos al trasplante, particularmente si son candidatos para la quimioterapia de inducción (ver más abajo).

El uso de regímenes de quimioterapia de intensidad reducida antes del procedimiento de trasplante puede ofrecer la posibilidad de cura a un número mayor de pacientes con SMD. Los regímenes de quimioterapia de intensidad reducida con trasplante de sangre o de médula (denominados a veces “mini” trasplantes) se están investigando en el contexto de estudios clínicos. Estos trasplantes de intensidad reducida tienen menos efectos secundarios y puede ser otra opción para los pacientes de edad más avanzada. No obstante, no se tiene la certeza de que se destruyan todas las células mielodisplásicas con la quimioterapia de intensidad reducida, y hay un mayor riesgo de recaída. Este tratamiento es atractivo debido a la baja incidencia de efectos secundarios, lo cual significa que el tratamiento será tolerado mejor por pacientes más mayores y los pacientes tendrán una mayor probabilidad de que el trasplante tenga éxito. (Los pacientes más jóvenes, generalmente más vigorosos, normalmente pueden aguantar la dosis estándar de quimioterapia que destruye todas las células mielodisplásicas.) Actualmente, varios estudios clínicos están evaluando el trasplante de intensidad reducida de células madre hematopoyéticas alogénicas.

Se están estudiando numerosos agentes inmunodepresores en varias combinaciones y dosis para determinar su capacidad de prevenir con certeza el rechazo del trasplante sin dejar al paciente vulnerable frente a infecciones.

Hasta la fecha, cientos de pacientes con SMD han recibido trasplantes de sangre o de médula ósea y casi todos ellos tenían menos de 40 años. Los pacientes que superan las complicaciones tienen una gran probabilidad de curarse. Para recibir más información sobre el trasplante de hueso o de médula, póngase en contacto con la Fundación de síndromes mielodisplásicos (The Myelodysplastic Syndromes Foundation).

## ¿EXISTEN OTRAS TERAPIAS?

### TERAPIA CON VITAMINAS

El tratamiento con vitaminas ha sido un área de gran actividad en las investigaciones sobre los SMD durante las dos últimas décadas. En los estudios in vitro, las células mielodisplásicas a menudo se normalizan cuando son expuestas a vitaminas como la D<sub>3</sub> y A (ácido retinóico). En general, no obstante, los ensayos clínicos han sido decepcionantes. En la actualidad una importante área de investigación está dedicada a combinar vitaminas con dosis bajas de quimioterapia y/o factores de crecimiento como EPO y GM-CSF. Puede valer la pena consultar con un especialista sobre los estudios que se estén llevando a cabo en la actualidad.

## TERAPIAS EXPERIMENTALES

Se está evaluando un creciente número de medicamentos experimentales o de investigación para determinar su posible uso en el tratamiento de los SMD. Aunque hay muchas terapias experimentales nuevas con nuevos objetivos, tales como los inhibidores de la farnesil transferasa, los inhibidores de la glutatión s-transferasa, inhibidores de la tirosina quinasa, e inhibidores de la histona deacetilasa, algunas terapias no son nuevas exactamente, pero se continúan estudiando porque tienen promesa. Un ejemplo es el inmunomodulador, globulina antitumoral (Timoglobulina®, Atgam®), que es efectivo en pacientes seleccionados con características específicas, principalmente un período corto de dependencia de la transfusión, el fenotipo HLADR15, y una edad menor de 60 años. Estos agentes conjuntamente forman un conjunto diverso de medicamentos y compuestos con modos de acción a veces diferente, a veces coincidentes.

### Terapias experimentales para los SMD clasificadas según clase de medicamentos\*

#### **Inhibidores de la angiogénesis**

Trisenox® (tríóxido de arsénico); Thalomid® (talidomida); Avastin™ (bevacizumab)

#### **Regulación de la Apoptosis**

p38α MAPK (SCIO-469)

Bcl-2 family BH3-binding Grov Inhibitor (obatoclox, GX15-070)

#### **Inhibidores de la Citoquina**

Enbrel™ (etanercept); Remicade™ (infliximab)

#### **Análogos de la Deoxiadenosina**

Troxatyl® (troxacitabina); Clolar® (clofarabina)

#### **Inhibidores de la Farnesil Transferasa**

Zarnestra® (tipifarnib); Sarasar® (lonafarnib)

#### **Inhibidores de la Glutatión S-Transferasa**

Telintra™ (TLK199)

#### **Inhibidores de la Histona Deacetilasa**

MS275; Ácido Valproico

MG0103 (MGCD0103); SAHA (vorinostat, ácido hydroxámico de suberoilánilida)

#### **Inmunomoduladores**

ATG-Fresenius S, Timoglobulina®, Linfoglobulina®, Atgam® (globulina antitumoral)

#### **Inhibidores de la Topoisomerasa-1**

Hycamtin™ (topotecan); Orathecin™ (rubitecan)

#### **Inhibidores de la Tirosina Quinasa**

PTK787/ZK222584 (vatalanib)

---

\* Estas terapias pueden tener múltiples mecanismos de acción y por lo tanto pueden pertenecer a más de una clase de medicamento.

El abordaje al tratamiento de SMD está evolucionando. Además de abordajes terapéuticos que usan un agente único de una clase de medicamentos, se está investigando el uso de varias combinaciones de medicamentos de distintas clases. Un ejemplo de una combinación de medicamentos que se están estudiando en la actualidad en estudios clínicos es azacitidina y el inhibidor de la histona deacetilasa, MS-275. Al usar combinaciones de medicamentos que actúan en más de un sitio, se espera obtener un tratamiento más efectivo que al usar solo uno de los agentes por separado. Agentes terapéuticos experimentales, que todavía no han recibido la aprobación de la FDA para el tratamiento de los SMD, pueden estar disponibles para pacientes que participen en estudios clínicos. Algunos de estos agentes, que han mostrado promesa en el tratamiento de SMD de bajo y alto riesgo, se incluyen en la siguiente tabla. *[Por favor, póngase en contacto con la Fundación de SMD (The MDS Foundation, Inc.) para obtener más información sobre estos medicamentos o sobre los estudios clínicos.]*

## RESUMEN

Hoy en día, el tratamiento de los SMD ha sido ampliado más allá del tratamiento de soporte para el alivio de los síntomas e incluye tres tratamientos aprobados por la FDA en los últimos cuatro años. Ha habido avances fundamentales en el entendimiento de los mecanismos de la enfermedad que ocasionan al desarrollo del SMD así como progreso en la identificación de las características de los pacientes y de aquellos pacientes con una mayor probabilidad de beneficiarse de una terapia en concreto. A pesar de estos avances, una opción de cura no está disponible para todos los pacientes. Sin embargo, se están investigando muchas más terapias experimentales en más de 400 estudios clínicos en curso en todo el mundo.

Cuando se elige una opción de tratamiento, es necesario sopesar las ventajas y los riesgos de todas las opciones terapéuticas individualmente. Los efectos secundarios de algunos tratamientos pueden no ser tolerados por algunos pacientes o pueden tener un impacto negativo en la calidad de vida los pacientes. Sea cual sea el tipo tratamiento seleccionado, ante todo éste debe reflejar las preferencias del paciente y tener en cuenta su calidad de vida. La carga de la enfermedad en pacientes con SMD incluye la necesidad de análisis de sangre frecuentes, transfusiones con glóbulos rojos o plaquetas, visitas al médico, y tratamientos, así como una fatiga debilitadora que puede ocasionar depresión.

Hoy en día se reconoce el tremendo impacto que los SMD tienen en aquellos que viven con la enfermedad. No solo conllevan un conjunto abrumador de problemas físicos y médicos — edad, condiciones comórbidas, fatiga, falta de aliento, infección, sangrado, y complicaciones de los tratamientos — también hay cargas emocionales, psicológicas, económicas y sociales. El reconocimiento por parte de los proveedores de atención sanitaria de la enorme carga de la enfermedad ha llevado no solo a una mejora en la comunicación con los pacientes sino también a una mejora en la calidad del cuidado de los pacientes que viven con SMD.

## FUENTES DE INFORMACIÓN ADICIONAL

**Para obtener información adicional, recomendaciones preferenciales a especialistas o segundas opiniones de nuestros Centros de Excelencia (Centers of Excellence), sírvase ponerse en contacto con la Fundación de Síndromes Mielodisplásicos (Myelodysplastic Syndromes Foundation).**

*En los Estados Unidos póngase en contacto con la MDS Foundation Patient Liaison (Fundación de enlace con el paciente con SMD):*

**MDS Foundation, Inc.**

P.O. Box 353  
36 Front Street  
Crosswicks, NJ 08515

Tel: 800-MDS-0839 (solamente en los EE.UU.)  
+1-609-298-1035 (fuera de los EE.UU.)

Fax: +1-609-298-0590

Sitio Web: [www.mds-foundation.org](http://www.mds-foundation.org)

*En Europa póngase en contacto con la MDS Foundation Patient Liaison (Fundación de enlace con el paciente con SMD):*

MDS Foundation, Inc. – European Office  
The Rayne Institute, Denmark Hill Campus  
123 Coldharbour Lane  
London SE5 9NU UK

Tel: +44 20 7733 7558

Fax: +44 (0) 7733 7558

## OTROS RECURSOS

*Transfusion-Dependent Iron Overload and MDS: A Handbook for Patients (La sobrecarga de hierro ocasionado por la dependencia de las transfusiones y los SMD: Manual para pacientes).* The MDS Foundation, Inc. 2009.

*A Caregivers Guide to MDS: What Can You Do to Help?* The MDS Foundation, Inc. 2009.

*What Does My Bone Marrow Do?* The MDS Foundation, Inc. 2009.

*Myelodysplastic Syndromes in Children: A Family Handbook.* The MDS Foundation, Inc. 2009.

Bennett JM (ed). *The Myelodysplastic Syndromes: Pathobiology and Clinical Management Los síndromes mielodisplásicos: Tratamiento patobiológico y clínico.* New York: Marcel Dekker, Inc. 2008.

Greenberg PL. *Myelodysplastic Syndromes: Clinical and Biological Advances (Síndromes mielodisplásicos: Avances clínicos y biológicos).* New York: Cambridge University Press, 2005.

Steensma DP (ed). *Myelodysplastic Syndromes, Second Edition: Pathobiology and Clinical Management.* New York: Informa HealthCare, 2009.

Raza A; Mundle SD (ed). *Myelodysplastic Syndromes & Secondary Acute Myelogenous Leukemia: Directions for the New Millennium.* Springer Science+Business Media, Inc. 2001.

Publicado por The Myelodysplastic Syndromes Foundation, Inc.  
(La Fundación de Síndromes Mielodisplásicos), 2009.