



UNIVERSIDAD
NACIONAL
AUTÓNOMA DE
NICARAGUA,
MANAGUA

UNAN - MANAGUA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONÓMA DE NICARAGUA UNAN-MANAGUA

INSTITUTO POLITÉCNICO DE LA SALUD

LUIS FELIPE MONCADA

DEPARTAMENTO DE BIOANÁLISIS CLÍNICO

**SEMINARIO DE GRADUACIÓN PARA OPTAR AL TÍTULO DE LICENCIATURA
EN BIOANÁLISIS CLÍNICO**

Tema:

Alteraciones hematológicas

Subtema:

Síndrome mielodisplásico y sus variantes

Autores:

Br. Lohana Julissa Duran Moreno

Br. Issel Anai Marín Espinoza

Tutora:

Msc. Ligia Lorena Ortega Valdés

Docente de Hematología

Managua, Marzo 2021

DEDICATORIA

A Dios, nuestro padre celestial por darnos la sabiduría e inteligencia necesaria, por ser nuestra fortaleza en momentos difíciles, por habernos guiado y acompañado en el transcurso de nuestra carrera.

A nuestras madres, por brindarnos ese apoyo incondicional en los momentos más difíciles, por ser un pilar fundamental en la culminación de las metas propuestas, gracias al fruto y esfuerzo de su trabajo, amor, los valores que nos han inculcado y sobretodo la motivación que nos han dado durante estos cinco años.

A nuestros familiares y amigos por darnos su apoyo y por ser una guía para nosotras en las veces que lo necesitamos.

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por ser nuestra fortaleza y nuestro ayudador.

A nuestros padres y familiares por brindarnos su apoyo durante el trayecto de toda la carrera.

A nuestra tutora Msc. Ligia Lorena Ortega que nos ha guiado, transmitido sus conocimientos y experiencias para la realización de este trabajo.

A todos nuestros docentes que nos han enseñado con mucha dedicación, esfuerzo y nos han regalado su conocimiento durante estos cinco años, y sobretodo nos han inducido a ser profesionales que apliquemos la ética en nuestra profesión.

A nuestra alma mater, Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Instituto Politécnico de la salud, que nos albergó durante estos cinco años.

A todas aquellas personas que nos apoyaron directa e indirectamente en la realización de este trabajo.

Gracias...

El mundo está en manos de aquellos que corren el riesgo de vivir sus sueños...Paulo Coelho.

VALORACIÓN DEL TUTOR

El Síndrome mielodisplásico es una patología poco frecuente, pero de gran importancia clínica; su abordaje desde el punto de vista del laboratorio es fundamental, ya que los hallazgos hematológicos desde el inicio de su desarrollo aportan de manera significativa a la calidad de vida del paciente.

Esta investigación contribuye con el conocimiento de los bioanalistas en formación ya que expone de manera sencilla las características de la enfermedad y su metodología diagnóstica encontrando varias opiniones de expertos en su manejo y forma de tratamiento.

Considero que la presente investigación cumple con los requisitos para su defensa y exposición ante un tribunal examinador. Dado en la ciudad de Managua a los 17 días del mes de febrero del 2021.

Msc. Lorena Ortega Valdés

Tutora. Docente de Hematología.

POLISAL UNAN MANAGUA

RESUMEN

La presente investigación es de tipo documental, en el cual se aborda como tema, “**Síndrome mielodisplásico y sus variantes**”. Los objetivos principales al abordar este tema es describir los Síndromes mielodisplásicos, explicar la fisiopatología, exponer las manifestaciones clínicas, explicar el diagnóstico clínico y analizar los tipos de tratamiento recomendables para esta enfermedad.

Los Síndromes mielodisplásicos constituyen una patología neoplásica de difícil abordaje clínico por su complejidad y por las limitadas posibilidades de terapia específica, dado que usualmente se presentan en pacientes de edad avanzada con otras comorbilidades, con mediana edad de presentación de 70 años (80% de los casos en mayores de 60 años) poco frecuente en adultos jóvenes; su incidencia en la población general es de cinco casos por cada 100 000 personas por año (Jiménez Sanguino, 2016).

Los Síndromes mielodisplásicos son una enfermedad heterogénea clonal de las células madres hematopoyéticas, caracterizado por una médula ósea ineficaz con alteraciones en una o más líneas celulares, con citopenias variables e incremento del riesgo a evolución de leucemia mieloide aguda. La mayoría de estos SMD son primarios, los secundarios están asociados a la acción mutagénica de terapias previas.

Las manifestaciones clínicas de los SMD dependen de la citopenia causada por la insuficiencia medular. La citopenia más común es la anemia, también se presentan hemorragias por trombocitopenias menor a 100,000 plaquetas por mm^3 , así como infecciones recurrentes causadas por neutropenias por debajo de 1,800 neutrófilos por mm^3 .

El diagnóstico se basa en hallazgos clínicos obtenidos en la realización de pruebas de laboratorio rutinarias, así como la observación morfológica de displasia con alteración en una o más series hematopoyéticas en exámenes de aspirado y biopsia de médula ósea, también se debe tener en cuenta otros estudios complementarios como son el cariotipo, citometría de flujo, estudios citogenéticos y moleculares.

El tratamiento de los Síndromes mielodisplásicos debe ser individualizado para cada paciente, se recomienda considerar la edad, el tipo de SMD, la etapa de la enfermedad, el grupo de riesgo, las manifestaciones clínicas, las enfermedades preexistentes, el estado general del paciente y comorbilidades.

ÍNDICE

DEDICATORIA	i
AGRADECIMIENTOS	ii
VALORACIÓN DEL TUTOR	iii
RESUMEN	iv
I. INTRODUCCIÓN	1
II. ANTECEDENTES	2
III. OBJETIVOS	4
IV. DISEÑO METODOLÓGICO	5
V. DESARROLLO	6
5.1 SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS	6
5.2 FISIOPATOLOGÍA	7
5.3 EL MICROAMBIENTE MEDULAR	9
5.4 ETIOLOGÍA	10
5.6 FACTORES DE RIESGO	11
5.7 MUTACIONES GENÉTICAS	13
5.8 CLASIFICACIÓN	17
5.9 MANIFESTACIONES CLÍNICAS	25
5.10 DIAGNÓSTICO	28
5.11 TRATAMIENTO DE LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS	52
5.12 PRONÓSTICO	61
VI. CONCLUSIONES	62
VII. BIBLIOGRAFÍA	63
VIII. ANEXOS	66

I. INTRODUCCIÓN

Los síndromes mielodisplásicos conforman un grupo de alteraciones hematológicas premalignas o malignas, producto de una alteración clonal a nivel de la célula madre hematopoyética y la clona neoplásica que se deriva, posee importantes alteraciones morfológicas (Displasia) y funcionales (Boza Oreamuno, 2016).

El síndrome mielodisplásico es una enfermedad causada por alteraciones en el ADN de las células madres progenitoras de las células sanguíneas, las que están afectadas a nivel de médula ósea. La producción de las células sanguíneas no es normal y si no se corrige puede provocar complicaciones graves que causen la muerte; sin embargo, los Síndromes mielodisplásicos causan la muerte.

Los Síndromes mielodisplásicos no son hereditarios, la mayoría de los casos afecta a personas adultas mayores de 50 años, pero no se excluye las demás edades.

Los síndromes mielodisplásicos constituyen un grupo de trastornos clonales caracterizados por citopenias progresivas y dishematopoyesis. La etiología de los SMD primarios es desconocida y los secundarios pueden deberse al uso de agentes antineoplásicos, productos químicos y en los niños, se asocian con enfermedades constitucionales. Sus características biológicas generales incluyen las alteraciones de la hematopoyesis, que pueden ir acompañadas por alteraciones citogenéticas, moleculares e inmunológicas. En el 80 % de las biopsias de médula ósea se observan signos de dismegacariopoyesis y desorganización en la arquitectura hematopoyética habitual. El diagnóstico es por exclusión, por lo que es necesario en el diagnóstico diferencial destacar algunos procesos que pueden presentar alteraciones mielodisplásicas, entre ellos las anemias por deficiencia de vitamina B12, ácido fólico, las hepatopatías crónicas, la anemia de las enfermedades crónicas, el tratamiento con quimioterápicos, la infección por el virus del Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y la aplasia medular, entre otros (Fernandez Delgado).

II. ANTECEDENTES

Un estudio realizado por Renée Crisp, Yesica Bestach, Laura Kornblihtt y otros en Buenos Aires, Argentina en el 2019 acerca de las preferencias y limitaciones de los hematólogos para afrontar la complejidad de los Síndromes mielodisplásicos los resultados mostraron que el 55 % de los médicos encuestados a atendido pacientes con SMD por más de 10 años, con un predominio (78 %) especializado en población adulta. La mayoría atendía menos de 10 pacientes (85 %) de bajo riesgo y menos de 5 (80%) de alto riesgo. A fin de establecer el diagnóstico el 76 % solicita el estudio citogenético, la examinación histológica y el IF-CMF de la médula ósea, la examinación histológica resulto como la práctica más accesible y realizada con mayor frecuencia y el cariotipo es muy demandado ya que es esencial para el establecimiento del diagnóstico y la selección de terapias adaptadas a riesgo. La heterogeneidad clínica de la enfermedad requiere de una cuidadosa estratificación de riesgo a fin de aplicar los algoritmos terapéuticos, a mayoría de los hematólogos encuestados eligieron el IPSS o el IPSS-R, basados en parámetros relacionados a la enfermedad. Sin embargo, priorizan características de los enfermos como la edad, o las comorbilidades, al indicar un tratamiento, lo cual explicaría el uso combinado de diversos sistemas.

Paola Andrea Rozo Agudel y Patricia Elena Jaramillo Arbeláez realizaron un estudio sobre las características citogenéticas en adultos con síndromes mielodisplásicos según criterios de la clasificación de la OMS de Abril a Junio 2020. Se puntualiza a los SMD como un grupo de alteraciones hematológicas heterogéneas; las investigaciones realizadas que describen las alteraciones citogenéticas muestran discrepancias que no permiten disponer de un perfil citogenético completo. En los resultados, los análisis por regiones geográficas se encontraron que en América la alteración más frecuente fue la del (5q), en Europa las deleciones (5q) y (20q) y en Asia la trisomía 8. En cuanto a la edad, esta varió; la población asiática tuvo un promedio de edad de 57 años mientras que las otras regiones estuvieron por encima de 60 años y se encontró mayor prevalencia en pacientes masculinos.

La fundación Colombiana de Leucemia y Linfoma describen a los síndromes mielodisplásicos como afectaciones que pueden ocurrir cuando se alteran las células madres de la médula ósea; generalidades importantes que se deben conocer acerca de la patología son los diferentes tipos de SMD, se diagnostican de acuerdo con ciertos cambios en las células sanguíneas de la médula ósea, la edad y el tratamiento anterior con quimioterapia o radioterapia que afectan el riesgo de padecer un SMD. Los signos y síntomas incluyen dificultad para

Síndrome mielodisplásico y sus variantes

respirar y sensación de cansancio, para detectar y diagnosticar los SMD se utilizan pruebas que analizan la sangre y la médula ósea, esta patología no es contagiosa y no se puede transmitirse a otra persona mediante ninguna forma de contacto; no se considera una enfermedad hereditaria, no se transmite de padres a hijos y no se conoce con certeza la causa de los SMD, pero si algunos factores de riesgo.

Ashkan Emadi y Jennie York Law de la universidad de Maryland describen que se desconoce el número exacto de personas diagnosticadas con Síndromes mielodisplásicos en EEUU cada año. Algunas estimaciones datan este número alrededor de 10,000 casos por año, mientras que otras han sido mucho más altas, los SMD se diagnostican con mayor frecuencia en la octava década de la vida.

III. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

Describir el síndrome mielodisplásico y sus variantes.

3.2 Objetivos específicos

1. Explicar la fisiopatología de los síndromes mielodisplásicos.
2. Exponer las manifestaciones clínicas de los síndromes mielodisplásicos.
3. Explicar el diagnóstico de los síndromes mielodisplásicos.
4. Analizar los tipos de tratamiento recomendables para los síndromes mielodisplásicos.

IV. DISEÑO METODOLÓGICO

4.1 Tipo de estudio

Se realizó una investigación de tipo documental.

4.2 Recolección de la información

La información para la realización de este estudio fue obtenida de diversas fuentes, se utilizó documentos de internet, libros, portales médicos, literaturas, artículos y revistas científicas de sitios web, y publicaciones donde se aborde todo lo relacionado a “Síndrome mielodisplásico y sus variantes”

4.3 Procesamiento de la información y análisis

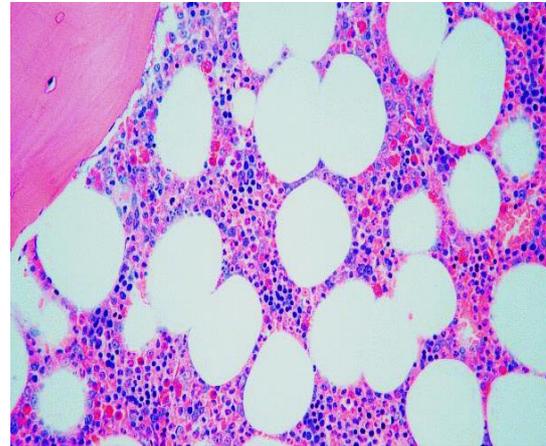
En el procesamiento de la información y análisis se cumplió con los objetivos propuestos, se utilizó el programa Microsoft Office Word 2016 para la elaboración del trabajo escrito y su impresión, y Microsoft Power Point para la presentación final del trabajo.

V. DESARROLLO

5.1 Síndromes mielodisplásicos

La médula ósea es un tejido suave que se encuentra dentro de los huesos, ahí se encuentran las células madres progenitoras que produce tres tipos de células sanguíneas (Glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas).

La medula ósea puede ser afectada por distintos factores genéticos o ambientales ya sea externos o internos que provocan alteraciones, que llevan a producir diversas enfermedades.



Histología de la médula ósea normal

Los Síndromes mielodisplásicos constituyen una patología neoplásica de difícil abordaje clínico por su complejidad y por las limitadas posibilidades de terapia específica, dado que usualmente se presentan en pacientes de edad avanzada con otras comorbilidades, con mediana para edad de presentación de 70 años (80% de los casos en mayores de 60 años) poco frecuente en adultos jóvenes.

Los Síndromes mielodisplásicos muestran un amplio aspecto clínico e historia natural, desde enfermedades poco sintomáticas hasta enfermedades agresivas análogas a los estados de leucemia aguda, lo cual dificulta las decisiones terapéuticas y ha conllevado a sistemas de clasificación de riesgo buscando terapias adaptadas a cada situación (Jiménez Sanguino, 2016).

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) constituyen un grupo heterogéneo de trastornos clonales de la célula madre hematopoyética que fueron revisados y reclasificados como malignidades mieloides crónicas por expertos de la Organización Mundial de la Salud en el 2008 y en el 2016 (Fernández delgado, 2016).

Los síndromes mielodisplásicos son por naturaleza heterogéneos y diversos, como resultado de su compleja fisiopatología, en la que se reconocen desde fenómenos de disregulación epigenética a profundas alteraciones mutacionales. Es bien sabido que se trata de un complejo grupo de neoplasias hematológicas de las células progenitoras hematopoyéticas que comparten como características comunes la presencia de citopenias y una tendencia variable a evolucionar a leucemia mieloide aguda (LMA), pero también son una de las neoplasias hematológicas más

frecuentes en personas de edad avanzada, con una mediana de presentación de 70 años, y un 25% de los pacientes diagnosticados con más de 80 años. En estos pacientes, la presencia de comorbilidades es muy frecuente: hasta el 54% de los pacientes con SMD presenta al menos una comorbilidad en el momento del diagnóstico, y un 24% más la desarrolla durante la evolución de su enfermedad. La presencia de estas comorbilidades (tanto al diagnóstico como durante la evolución) tiene un impacto en la mortalidad no relacionada con el SMD, en la supervivencia global (SG) y en la tolerancia al tratamiento y, junto con todo lo anterior, establecen el marco en el que se observan estas enfermedades (Sanz, 2012).

El término síndromes mielodisplásicos se refiere a un grupo de tipos de cáncer de la sangre y síndromes de insuficiencia medular en los cuales la médula ósea no produce una cantidad suficiente de células sanguíneas sanas. Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un grupo de enfermedades que afectan a la sangre y la médula ósea. Durante muchos años, los síndromes mielodisplásicos también se conocieron como “preleucemia”, “anemia refractaria” o “leucemia latente”. Estos términos dejaron de usarse porque solo una minoría de los pacientes con síndromes mielodisplásicos llega a presentar una leucemia aguda, y los pacientes suelen tener otros problemas de la sangre, además de la anemia. Hoy en día, los síndromes mielodisplásicos se clasifican como un tipo de cáncer de la sangre., hay muchos subtipos distintos, algunos leves y otros graves (Dezern, 2019).

5.2 Fisiopatología

Los síndromes mielodisplásicos se presentan cuando las células madres sanguíneas se vuelven anormales como resultado de cambios genéticos (mutaciones). En el término mielodisplásico, “mielo” se refiere a la médula ósea y “displásico” a la forma y apariencia anormales de las células. Las células madre sanguíneas y la médula ósea dañadas no funcionan bien como deberían. Si la médula ósea no funciona adecuadamente, no puede producir suficientes células sanguíneas sanas, por lo tanto, las células más inmaduras (células blásticas) no pueden realizar las funciones específicas que hacen las células maduras (Dezern, 2019).

Las diferentes alteraciones (citogenéticas, moleculares, inmunofenotípicas, en la producción de citocinas, en la diferenciación y proliferación celular y las vías de señalización, entre otras) descritas a lo largo de los últimos años hacen suponer que el evento inicial en los SMD está en el nicho medular, a partir del cual se produce un daño a la célula madre hematopoyética que se relaciona con la inestabilidad genética y las mutaciones recurrentes. Es por ello que no se puede hablar de fisiopatología de los SMD

sin referirse a los nuevos acontecimientos en el campo de la citogenética, la biología molecular de alta resolución y el inmunofenotipaje por citometría de flujo, los que han sido incorporados progresivamente al diagnóstico, que tienen utilidad en el pronóstico de estas enfermedades y son la base para las nuevas alternativas terapéuticas en estudio y por estudiar (Fernández Delgado, 2016).

La Doctora (Kestler González, 2017) médico residente de hematología del Hospital universitario Virgen Macarena en Sevilla España expresa lo siguiente: “La médula ósea es el lugar donde se fabrican las células de la sangre, a partir de otras, a las que llamamos “células madre”. La médula ósea de las personas con SMD está enferma y esta enfermedad afecta tanto a las células madre como a las que les sirven de apoyo que son las denominadas “células del estroma”. Al fallar la médula ósea, ésta no es capaz de producir cantidades suficientes de células, o las producidas no llegan a desarrollarse para ser células sanguíneas maduras.

(Filippini & Flores, 2017) Expresan lo siguiente “Los SMD constituyen un grupo de desórdenes clonales caracterizados por hematopoyesis ineficaz, displasia medular y distintos grados de citopenia periférica. Durante la última década, los descubrimientos científicos han desentrañado las vías específicas que participan en la compleja fisiopatología de los SMD, ejemplos destacados incluyen alteraciones en los perfiles de citoquinas y en sus vías de señalización (factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), interferón gamma (IFN γ), proteínas Smad, etc), mutaciones en los genes que codifican factores de la maquinaria del *splicing* (*SF3B1*, *SRSF2*, *ZRSR2* y *U2AF1*) y mutaciones en genes de factores epigenéticos (*TET2*, *DNMT3A*, *DNMT3B*, *EZH2*, *ASXL1*). Además, contribuyen a la compleja patogénesis de los SMD, el mantenimiento anormal de los telómeros y otras alteraciones del microambiente que incluyen interacciones atípicas entre el estroma y las células progenitoras”.

Todas estas vías representan objetivos potenciales para nuevas terapias específicas, que incluyen drogas dirigidas a diversos procesos alterados en los SMD como son la metilación aberrante, la remodelación de la cromatina, la modulación o activación del sistema inmune, la señalización de citoquinas y bloqueo de la interacción entre células progenitoras hematopoyéticas y células del estroma (Filippini & Flores, 2017).

5.3 El microambiente medular

Mientras que la mayoría de los estudios actuales en los síndromes mielodisplásicos se centran en los eventos genéticos y epigenéticos requeridos para la transformación de las células madre hematopoyéticas normales (SCHs) en células malignas, hay pruebas crecientes de que alteraciones en el microambiente medular podrían predisponer a la adquisición de alteraciones genómicas en las SCHs. La hematopoyesis normal suele estar regulada por diferentes factores en médula ósea (MO) que tienen como función mantener a la célula madre con capacidad de auto-renovación y diferenciación, estos factores conforman lo que se denomina nicho o microambiente medular, que controla a las células hematopoyéticas a través de una regulación paracrina, contacto célula-célula y deposición de diferentes elementos de la matriz extracelular.

Dentro del nicho medular, las células mesenquimales-estromales pluripotentes (MSC) juegan un papel muy importante. Otras células estromales que conforman el nicho medular incluyen a osteoblastos, osteoclastos, células endoteliales, macrófagos, fibroblastos, adipocitos, condrocitos y, además, diferentes elementos de la matriz extracelular como la fibronectina. La estrecha cooperación entre el nicho y las SCHs equilibra las necesidades dinámicas de la hematopoyesis y el recambio del tejido medular (Filippini & Flores, 2017).

Filippini y Flores, 2017 explica que en el nicho medular en los Síndromes mielodisplásicos se presentan desequilibrios en los niveles de citoquinas mielotóxicas en comparación con la médula ósea normal que no sólo suprimen la hematopoyesis, sino que, además, perturban la angiogénesis medular, la deposición de matriz extracelular y facilitan la inestabilidad genómica progresiva, contribuyendo a la evasión inmune de las células mielodisplásicas.

En los SMD se encuentran niveles muy elevados de citoquinas tales como IL(Interleucina)-1 α , *Stem Cell Factor* (SCF) e IL-32; la IL-32 y el TNF- α promueven la apoptosis celular. TNF- α es considerado un marcador característico del SMD de Bajo riesgo. Otras células involucradas son los macrófagos que producen citoquinas como el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y el factor de crecimiento fibroblástico (FGF) que promueven la angiogénesis, la que suele encontrarse muy elevada en SMD de Alto riesgo (Filippini & Flores, 2017).

5.4 Etiología

Según la OMS la etiología se define como la causa u origen de una enfermedad con el fin de encontrar un diagnóstico y tratamiento adecuado para la misma.

(Bennett, 2009) Menciona que, con raras excepciones, se desconocen las causas exactas de los síndromes mielodisplásicos. Algunos datos sugieren que ciertas personas nacen con una tendencia a contraerlo. 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”.

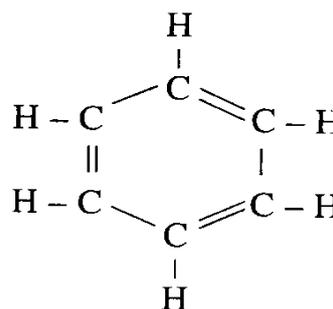
La radiación y la quimioterapia para el tratamiento del cáncer son uno de los factores desencadenantes. Aquellos pacientes que toman medicamentos de quimioterapia o que reciben radioterapia para cánceres potencialmente curables, como cáncer de mama o testicular, la enfermedad de Hodgkin y el linfoma no Hodgkin, tienen el riesgo de contraerlo hasta 10 años después de recibir el tratamiento.



Paciente con quimioterapia

El Síndrome mielodisplásico 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 causarlo. 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 desarrollarlo. Por esta razón, ciertas profesiones han sido calificadas de “riesgo” para desarrollar SMD (por Ej., pintores, mineros de carbón, embalsamadores, etc).



Estructura del benceno

Se desconoce la existencia de alimentos o productos agrícolas que causen esta patología, el consumo diario de alcohol puede disminuir el recuento de glóbulos rojos y plaquetas, no es una causa de padecimiento. En cuanto al tabaco, no se disponen de datos suficientes para determinar si el fumar aumenta el riesgo de padecer 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 (Bennett, 2009).

Kestler González, 2017 explica que la mayoría de las veces no sabemos la causa exacta de los Síndromes mielodisplásicos. Lo más probable es que a medida que envejecemos, las células de nuestra médula ósea envejezcan también y puedan desarrollar anomalías (anormalidades) que cause un SMD. Se conoce que ciertos factores ambientales se relacionan con el padecimiento de la enfermedad. Se tiene más probabilidades de desarrollar un SMD si está o estuvo expuesto a ciertos productos químicos, tales como benceno u otros solventes orgánicos; es o fue fumador, si recibe o a recibido quimioterapia o radioterapia para tratar otros tipos de cáncer; los relacionados con tratamientos pueden ser más difíciles de tratar que los primarios.

En la mayoría de las personas, sin embargo, no se tienen una causa identificable, simplemente se producen. La nueva clasificación de la OMS ya incluye los SMD con predisposición familiar, y es un tema que va a estar en boga ahora y en el futuro más cercano. Dejando claro lo excepcional de estos casos, en algunos de ellos, se puede transmitir la predisposición de padecerlo. Esta alteración es propia de personas con edades avanzadas, por lo que se piensa que son los factores relacionados con el envejecimiento y la exposición durante la vida a tóxicos ambientales los principales responsables del desarrollo de la enfermedad. Aun así, hay casos muy excepcionales, en los que se desarrolla en pacientes jóvenes o miembros de una misma familia, por haber heredado determinados genes alterados. Pero si el SMD ha sido diagnosticado en la edad adulta, la posibilidad de que los descendientes tengan la misma enfermedad es mínima (Kestler González, 2017).

5.6 Factores de riesgo

Se define factor de riesgo como cualquier rasgo, característica o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión.

Un factor de riesgo es aquel que aumenta las probabilidades de que un individuo padezca una enfermedad. En los SMD el riesgo aumenta con la exposición a compuestos químicos tales como el benceno o tolueno, metales pesados, al humo de tabaco, radiación ionizante, citostáticos o radioterapia, por ejemplo, la exposición de la piel a la luz solar intensa es un factor de riesgo para el cáncer de piel. Fumar es un factor de riesgo para el cáncer de pulmón y muchos otros tipos de cáncer. Sin embargo, los factores de riesgo no lo indican todo. Las

Síndrome mielodisplásico y sus variantes

personas sin ningún factor de riesgo aún pueden padecer la enfermedad; además, tener uno, o hasta varios factores de riesgo, no necesariamente se va a producir la patología.

La radiación y la quimioterapia para el tratamiento del cáncer son uno de los factores desencadenantes.

Hay varios factores de riesgo conocidos para los Síndromes mielodisplásicos de los cuales se puede mencionar los siguientes:

El Post tratamiento contra el cáncer

El post tratamiento con quimioterapia es el factor de riesgo más importante asociado al síndrome mielodisplásico. Después de cierta farmacoterapia los pacientes que han sido tratados con ciertos medicamentos de quimioterapia tienen más probabilidades de padecerlo.

Algunos de los medicamentos que pueden causarlo incluyen los siguientes y se resumen en la siguiente tabla:

<i>1. Mecloretamina (mostaza nitrogenada).</i>
<i>2. Procarbazina.</i>
<i>3. Clorambucil</i>
<i>4. Doxorrubicina</i>
<i>5. Etopósido, tenipósido.</i>
<i>6. Ciclofosfamida e ifosfamida.</i>

La combinación de estos medicamentos con radioterapia, usada para el tratamiento contra el cáncer aumenta el riesgo de padecer un Síndrome mielodisplásico. Aun así, sólo un pequeño porcentaje de personas que son tratadas con este tipo de fármaco padecerá un síndrome mielodisplásico en el futuro.

Síndromes genéticos

Algunos problemas de la médula ósea son causados por genes anormales (mutados) que han sido heredados de uno o ambos padres. Las personas con ciertos síndromes hereditarios tienen una probabilidad mayor de padecer SMD. Estos trastornos incluyen anemia de Fanconi, síndrome de Shwachman-Diamond, anemia de Diamond Blackfan, desorden plaquetario familiar y neutropenia congénita grave.

MDS familiar

En algunas familias, el Síndrome mielodisplásico se presenta con más frecuencia de lo esperado.

Tabaquismo

Fumar aumenta el riesgo. Muchas personas saben que el hábito de fumar puede causar cáncer de pulmón, garganta y laringe, así como de otros órganos, pero pocas conocen que puede afectar las áreas que no tienen contacto directo con el humo. Las sustancias que se encuentran en el humo del tabaco y que causan cáncer son absorbidas por la sangre y pasan a través de los pulmones. Una vez en el torrente sanguíneo, estas sustancias se propagan a muchas partes del organismo.

Exposición ambiental

Los factores de riesgo ambientales, como la radiación y ciertas sustancias químicas, han sido asociados con ello. La exposición a dosis elevadas de radiación (como el ser sobreviviente de una explosión atómica o de un accidente nuclear) aumenta el riesgo de padecer un síndrome mielodisplásico. La exposición prolongada en el lugar de trabajo al benceno y a ciertas sustancias químicas utilizadas en las industrias del petróleo y de la goma puede también aumentar el riesgo de padecer.

Edad

El riesgo de padecimiento aumenta con la edad. Esta enfermedad rara vez se presenta en personas mayores de 40 años, con la mayoría de los casos detectados en personas mayores de 60 años.

Incidencia según el sexo

Los Síndromes mielodisplásicos son más comunes en los hombres que en las mujeres. Aunque no se conoce con certeza la razón del por qué, esto podría estar vinculado que los hombres están más expuestos a ciertos químicos en el lugar de trabajo.

5.7 Mutaciones genéticas

En alrededor del 50 % de los pacientes con SMD se detectan alteraciones citogenéticas, las que se clasifican desde el punto de vista pronóstico como: muy bueno, bueno, intermedio, y malo (**tabla 1**). Se conoce que más del 80 % de los pacientes con SMD tienen alguna alteración

y varias se consideran como marcador pronóstico independiente. En orden descendente, las que se observan con mayor frecuencia son: deleción del 5q, trisomía 8, ausencia del Y, deleción del 20q y monosomía 7; sin embargo, ninguna es específica de los SMD ya que también se observan en otras malignidades hematológicas (Fernández Delgado, 2016).

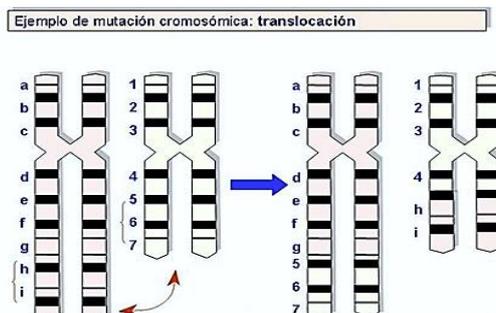
Tabla 1. Alteraciones citogenéticas, significado pronóstico y supervivencia en los síndromes mielodisplásicos

PRONÓSTICO	ALTERACIONES CITOGÉNÉTICAS	SUPERVIVENCIA EN MESES
BUENO	- Y	60,8
	del 11q	48,5
	del 5 q doble del 5q	
	del 20 q	
	del 12 p	
	Normal	
INTERMEDIO	del 3 p14-21s	25,0
	13 o del 13 q	
	del 6p21	
	del9 q13q22	
	Trisomía 8	
	del 17p13 / p53	
	del 18 p11	
MALO	Alteraciones complejas*	15,0
	Inv 3/t (1; 3) ,t (3;21)/del 3q	
	Todas las que involucren al cromosoma 7(del q, ausencia)	
	1 q	25,0
	Trisomía 19	
	i (17 q 10)	

*3 o más anomalías

Fuente: http://scielo.sld.cu/img/revistas/hih/v32n4/t01_484.gif

Por otra parte, en los SMD se describen alteraciones citogenéticas que aparecen en las leucemias mieloides agudas (LMA) como cambios estructurales del cromosoma 3, anomalías del cromosoma 11q 23 y otras típicas de la LMA: translocación (t 8,21), (t 15,17) e inversión (16). Otros autores que han realizado



propuestas pronósticas incluyen la citogenética, consideran como de pronóstico intermedio alteraciones mencionadas por *Greenberg y cols* como de pronóstico malo (-7, 7q) o muy malo (trisomía 19 e isocromosoma 17q10), pero en general coinciden en las de buen pronóstico (Fernández Delgado, 2016).

Desregulación génica y epigenética

El desarrollo de las técnicas para los estudios moleculares ha permitido comprobar la participación de las alteraciones moleculares en la fisiopatología de estas enfermedades. Se han descrito más de 60 mutaciones, en más de 40 genes, en pacientes con SMD y, una decena de ellas han mostrado tener influencia en las características clínicas de la enfermedad, la sobrevida y la respuesta al tratamiento de estos trastornos. Un ejemplo de ello es la correlación de la presencia de sideroblastos anillados con mutaciones del SF3B1 como de buen pronóstico y contrariamente la presencia de mutaciones ASXL-1, RUNX-1, EZH2 y TP53 se relacionan con acortamiento de la sobrevida y por tanto con un mal pronóstico. *Papaemmanuil y cols* identificaron al menos una alteración genómica en el 78 % de los pacientes estudiados y plantean que, a mayor número de mutaciones identificadas, peor pronóstico. La gran variabilidad fenotípica de estas entidades se atribuye a la acumulación de alteraciones moleculares, genéticas y epigenéticas que provocan cambios en las principales rutas de señalización celular (Fernández Delgado, 2016).

En los estudios de secuenciación se observó que el 90 % de los pacientes con Síndromes mielodisplásicos presentan mutaciones recurrentes que están involucradas con la regulación epigenética, también se reporta que pueden ocurrir en las LMA, las neoplasias mieloproliferativas crónicas y hasta en el 10% de individuos sanos, generalmente en la tercera edad. Entre las desregulaciones que más se citan están las alteraciones en la metilación del ADN, el *splicing* o empalme del ARN, la reparación del ADN, la regulación de la transcripción, la transducción de señales, la modificación de la cromatina y el complejo cohesina (Fernández Delgado, 2016).

Entre las desregulaciones algunas de las más frecuentes se muestran en la **tabla 2**.

Tabla 2. Principales alteraciones moleculares en los SMD	
GEN	Efecto función
Hipermetilación del ADN	
TET 2 (Del inglés T eleven translocación)	GEN supresor tumoral. Acción en el control del crecimiento, diferenciación y balance de la hematopoyesis. Desmetilación de citocinas y modificación de la cromatina
ADN Metiltransferasa 3A (DNMT)	Hipermetilación
Isocitrato deshidrogenasa 1 y 2 (IDH)	Catalizan la decarboxilación oxidativa de la Isocitrato 1 y 2 en la mitocondria
Empalme del ARN	
Factor de empalme 3B1 (SF 3B1)	Junto con otras proteínas forman el complejo U2 de la maquinaria de empalme y garantizan la unión al Intron por el sitio 3`.
Factor auxiliador U2 AF	Se une al dinucleótido AG en la región 3` del intron durante el empalme
Factor de empalme rico en Serina y Arginina SRSF2	Involucrado en la sección del sitio del empalme constitutiva o alternativamente
Reparación del ADN	
Proteína tumoral (TP 53)	Apoptosis, detención del ciclo celular en fase G1 y reparación del ADN
Regulación de la transcripción	
RUNX 1	Activador de la transcripción
BCL-6 COREPRESOR (BcoR)	Represión del BCL-6
ETV 6	Represor de la transcripción
Transducción de señales	
N-RAS	Control del crecimiento celular
JAK 2	Fosforilación de las tirosinas
CBL	Regulador negativo de la transducción de señales

Complejo cohesinas	
STAG 2	Unión de las cromátides en las células hijas, después de la replicación del ADN
Modificaciones de la cromatina	
ASXL1	Remodelación de la cromatina Afecta la autorenovación y diferenciación de los progenitores
EZH 2	Regulación de la activación transcripcional

Fuente: Fernández delgado, N. (2016). *Revista Cubana de hematología, inmunología y hemoterapia. Obtenido de Síndrome mielodisplásico: Una mirada al último decenio: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubhemimhem/rch2016/rch164b.pdf>*

5.8 Clasificación

(Sánchez Castro, 2014) Explica que Rhoads y Barker en 1938 utilizaron el término de anemia refractaria para describir a un grupo de anemias de etiología desconocida para los cuales no eran efectivos los tratamientos contra la anemia que había disponible. Desde entonces, se han utilizados 18 denominaciones diferentes para describir a este grupo de trastornos que se resume en la siguiente tabla.

Hay diversos subtipos de síndromes mielodisplásicos El subtipo se determina según los resultados de las pruebas de sangre y médula ósea. La clasificación de los síndromes mielodisplásicos ha evolucionado considerablemente a lo largo de las últimas décadas. En 1982, el grupo de trabajo franco-americano-británico elaboró un sistema para la clasificación. En la clasificación del grupo FAB, los síndromes mielodisplásicos se dividen en cinco subtipos según el porcentaje de blastos presentes en la médula ósea y la sangre periférica, la cantidad de sideroblastos en anillo y el grado de la monocitosis (la medida en que está elevada la cantidad de glóbulos blancos). En el 2001, la Organización Mundial de la Salud propuso una clasificación alternativa que era una versión modificada de la clasificación original del grupo FAB. La clasificación de la OMS incorporó factores moleculares y citogenéticos, desde entonces, la clasificación de la OMS ha sido actualizada dos veces, una vez en el 2008 y nuevamente en el 2016. Actualmente se usa más comúnmente la clasificación de la OMS del 2016 (Dezern, 2019).

La primera clasificación diagnóstica de los SMD fue establecida en 1982 por el grupo FAB y se ha mantenido en vigor hasta la revisión realizada bajo el amparo de la Organización Mundial de la Salud en 2002. Del mismo modo, la categorización pronóstica más extendida actualmente, el Índice Pronóstico Internacional (*International Prognostic Scoring System*, IPSS), también se encuentra en fase de revisión con la inclusión de nuevos factores de peso pronóstico, todo lo cual refleja la dificultad del manejo clínico de los SMD (Sanz, 2012).

5.8.1 Clasificación clínica

La (Sociedad americana contra el cáncer, 2012) indica que los casos basados en SMD se pueden también clasificar según la causa subyacente. Esto se conoce como una clasificación clínica. Si la causa no se puede identificar, se le llama *primario*. Cuando se sabe la causa de la enfermedad, se le llama *secundario*. A menudo, el síndrome mielodisplásico secundario se le llama SMD asociado con el tratamiento, debido a que la causa más común es el tratamiento anterior contra el cáncer.

(Kornblihtt, 2010) Señala que esta enfermedad puede clasificarse como primarios cuando aparecen espontáneamente sin una causa que los desencadene, a diferencia de los SMD secundarios provocados por la previa exposición a quimioterapia (especialmente agentes alquilantes e inhibidores de la topoisomerasa), terapia radiante o factores ambientales como el benceno y sus derivados. Los pacientes con SMD secundario tienen peor pronóstico que los primarios, ya que el riesgo de muerte se incrementa en un 13% cuando hay diagnóstico previo de cáncer y en un 52% cuando hay un tratamiento radiante previo.

El grupo de estudios de la Sociedad Argentina de Hematología (SAH), evidenció un peor pronóstico en los secundarios con una supervivencia global del 13% vs el 54% para primarios a 22 meses de seguimiento. A pesar de que en las últimas tres décadas se ha avanzado en el diagnóstico, recién en los últimos años, la Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado drogas para uso específico en el tratamiento de los SMD, como el azacitidina, el Decitabina y la Lenalidomida.

La etiología de los síndromes mielodisplásicos primarios solo se conoce en el 15% de los casos. En los síndromes mielodisplásicos en edad pediátrica se describe un tercio de predisposición hereditaria, como el síndrome de Down, la anemia de Fanconi y neurofibromatosis. La predisposición hereditaria es menos frecuente en adultos, pero debería estudiarse en casos de adultos jóvenes o en familias con casos de SMD, LMA o anemias aplásicas. Aun así, la relación existente entre los SMD y el aumento en la edad sugiere un daño

genético que puede ser causado por la edad propiamente o por la exposición a factores ambientales (Aksoy et al., 1987; Natelson, 2007; Nisse et al., 2001, Rigolin et al., 1998; Rollison et al., 2008; Strom et al., 2008).

Los Síndromes mielodisplásicos secundarios pueden ser debidos a quimioterapias (Czader and Orazi, 2009) como, por ejemplo, de agentes alquilantes, inhibidores de la topoisomerasa o análogos de la purina, o a radioterapia (Cardis et al., 2005; Iwanaga et al., 2011; Leone et al., 2011). Los pacientes con SMDs presentan alteraciones citogenéticas en el 80 % de los casos y se caracterizan por presentar pronóstico adverso.

5.8.2 Clasificación celular

La OMS define los tipos de MDS según las células en la sangre y la médula ósea. Esto se conoce como sistema de clasificación celular. El sistema que se utiliza hoy día es la clasificación de la *Organización Mundial de la Salud* (WHO). Este sistema parece ser más útil que la clasificación FAB en predecir el pronóstico. Existen siete categorías en el sistema de la Organización Mundial de la Salud.

A continuación, se detallan las características de cada subcategoría:

5.8.2.1 Citopenia refractaria con displasia unilinaje (RCUD)

Las personas que padecen RCUD tienen bajos números de un tipo de célula sanguínea, pero los números de los otros dos tipos de células son normales. Incluyen anemia refractaria (RA), neutropenia refractaria (RN) y la trombocitopenia refractaria (RT). La anemia refractaria es el tipo más común de RCUD. Las personas con RA tienen bajos números de glóbulos rojos (anemia), pero tienen números normales de glóbulos blancos y plaquetas. Por otro lado, en la médula ósea de los pacientes con RCUD, al menos 10% de las células primitivas del tipo de célula afectada presenta *displasia*, pero los otros tipos de células en médula ósea lucen normal. En cuanto la presencia de blastos en médula ósea, existe un número normal (menos de 5%) de células muy primitivas. Además, hay muy pocos blastos (o no hay ninguno) en la sangre.

Aproximadamente del 5% al 10% de todos los pacientes con Síndromes mielodisplásicos presentan RCUD. Este tipo de MDS rara vez, progresa a convertirse en leucemia mieloide aguda. Los pacientes con este tipo pueden vivir por mucho tiempo.

(Llobet, 2015) Cita a (Germi et al., 2016, Malcovati et al., 2005) lo siguiente “que la anemia refractaria con displasia unilinaje Representa entre un 10 a 20 % de todos los casos de

Síndromes mielodisplásicos. La supervivencia global mediana es de aproximadamente de 66 meses y la tasa de progresión a LMA es de aproximadamente del 2 %.

Para entender mejor los siguientes términos explicaremos brevemente en qué consisten.

Anemia refractaria

Es el subtipo más común de citopenia refractaria con displasia unilínea CRDU. En el recuento de 200 células, los precursores eritroides en médula ósea presentan diseritropoyesis de leve a moderada y una displasia mínima del 10 %. Se puede detectar sideroblastos en anillo, pero en menos de un 15 % de los precursores eritroides. Los neutrófilos y megacariocitos acostumbran a ser normales o pueden presentar una mínima displasia, pero siempre por debajo del 10 % en ambas líneas. Los pacientes con anemia refractaria, no responden a la terapia con hierro o vitaminas.

Neutropenia refractaria

Se caracteriza por presentar un 10 % o más de neutrófilos en sangre periférica o Médula ósea. El resto de líneas mieloides no presentan una mielodisplasia significativa (Menos del 10 %).

Trombocitopenia refractaria

Se caracteriza por presentar un 10 % o más de megacariocitos displásicos después de evaluar como mínimo 30 células. Los megacariocitos displásicos normalmente sobrepasan el límite del 10 %. Las otras líneas mieloides no presentan una displasia significativa (Menos del 10 %). Los megacariocitos pueden estar aumentados o disminuidos. Los estudios citogenéticos en estos casos serán de mucha ayuda.

5.8.2.2 Citopenia refractaria con displasia multilineal (RCMD)

En esta afección, los recuentos de al menos dos tipos de células sanguíneas están bajos. En la médula ósea, esos mismos tipos de células se observan displásicas al microscopio. Los sideroblastos en anillo pueden o no estar presentes. El número de células blásticas en la médula ósea es menor del 5% y ninguno de los blastos contiene bastones de Auer (una anomalía vista en algunas células leucémicas). Los blastos son pocos o no hay ninguno en la sangre. Alrededor del 40% de todas las personas con síndrome mielodisplásico tienen este tipo. Se convierte en leucemia en aproximadamente 10% de los pacientes. Padecer este tipo acortará la vida de una persona. Se estima que la mitad de los pacientes morirán dentro de dos años del diagnóstico.

(Llobet, 2015) Cita a (Germing et al., 2006; Malcovati et al., 2005) “La citopenia refractaria con displasia multilineal incluye un 30 % de los Síndromes mielodisplásicos y normalmente se detecta en individuos de edad avanzada y parece dominar en varones. Se presenta con menos de 1 % y un 5 % de blastos en sangre periférica y médula ósea, respectivamente. No hay presencia de bastones de Auer y el número de monocitos en sangre periférica es menor de $1 \times 10^9/L$ ”.

En esta categoría se incluye a los pacientes con citopenias refractarias (recuentos bajos persistentes de cualquiera de los tipos de células sanguíneas, displasia mínima en más de un tipo de célula sanguínea, menos del 5% de blastos y menos del 15% de sideroblastos en anillo. Cuando el paciente con RCMD tiene más de un 15% de sideroblastos en anillo, el diagnóstico es RCMD-RS (Bennett, 2009).

(Llobet, 2015) Cita a (Rosati et al., 1996 “Esta subcategoría de SMD cursa con una o más citopenias y cambios displásicos en dos o más líneas mieloides”. (Germing et al., 2006) Expresa que “En general la supervivencia global es de unos 30 meses, aunque la supervivencia de los pacientes con cariotipo complejo se asemeja más a las de los pacientes con AREB. La tasa de progresión a LMA a los 2 años es de alrededor del 10 %”.

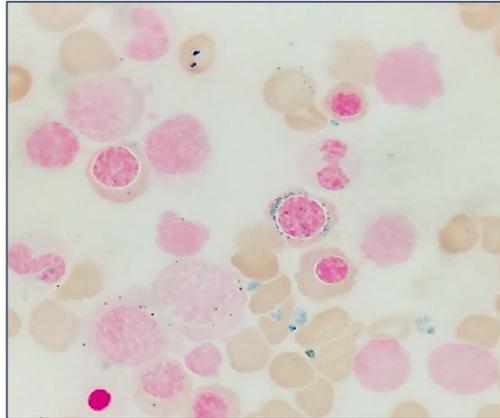
5.8.2.3 Anemia refractaria con sideroblastos en anillo (RARS)

Esta afección se parece a la anemia refractaria con la excepción que el 15% o más de los glóbulos rojos primitivos en la médula ósea contiene círculos de depósitos de hierro (anillos) alrededor de los núcleos (a estas células se les llama *sideroblastos en anillo*). Alrededor del 10% al 15% de todas las personas con síndrome mielodisplásico tiene este tipo. Este tipo rara vez se convierte en leucemia, y el resultado para las personas con este tipo es generalmente el mismo que para las personas con anemia refractaria.

Representa entre un 11 a 30 % de los casos con Síndromes mielodisplásicos (Brecia et al., 2006; Germing et al., 2006; Malcovati et al., 2005). Los sideroblastos en anillo se localizan en precursores eritroides (Normoblastos) con una acumulación anómala de Hierro dentro de la mitocondria y una disposición de éstas alrededor del núcleo (Cazzola et al., 2003; Graso et al., 1980). Esta subcategoría se caracteriza por anemia, displasia en la morfología de la serie eritroide y más de un 15 % de sideroblastos en anillos (**Ver Imagen 1, pág. 25**) en los precursores eritroides en Medula ósea. No se detecta displasia significativa en las series no eritroides. Los mieloblastos no representan más del 5 % de las células nucleadas en MO y no están presentes en sangre periférica.

Las alteraciones cromosómicas se determinan entre 5 a 20 % de los casos de ARSA y cuando están presentes involucran generalmente un cromosoma (Breccia et al., 2006; Germing et al., 2000). La supervivencia global de estos pacientes es de 69 a 108 meses aproximadamente y entre un 1 a 2 % de los casos evolucionan a una LMA (Germing et al., 2000).

Imagen 1. Extensión de médula ósea mostrando sideroblastos en anillo (Tinción de Perls).



Fuente: <https://laboatlas.com/medula-osea/sindrome-mielodisplastico/>

5.8.2.4 Anemia refractaria con exceso de blastos (AREB)

Afecta a individuos de más de 50 años y normalmente engloba 40 % de los pacientes con Síndromes mielodisplásicos. Representa entre un 5 % a 19 % de blastos en médula ósea o entre 2 % a 19 % de blastos en sangre periférica. Debido a las diferencias en la Supervivencia global y en la progresión a leucemia esta subcategoría se divide en AREB Tipo 1 y AREB tipo 2, a continuación, las detallamos:

Anemia refractaria con exceso de blastos-Tipo 1: Los niveles de uno o más de los tipos de células están disminuidos en la sangre y lucen anormales en la médula ósea. El número de células blásticas en la médula ósea está aumentado, pero sigue siendo menor del 10%. Las células blásticas no contienen bastones de Auer. Estas células pudieran estar presentes en la sangre, pero componen menos del 5% de los glóbulos blancos. La probabilidad de que la RAEB-1 se convierta en leucemia mieloide aguda es de aproximadamente 25%. Este tipo tiene un pronóstico desfavorable y la mayoría de los pacientes muere dentro de dos años.

Anemia refractaria con exceso de blastos-Tipo 2: Este tipo es similar a la RAEB-1 con la excepción que la médula ósea contiene más blastos (entre 10% y 20% de las células de la médula ósea son blastos). La sangre también contiene más blastos: entre 5 y 19% de los glóbulos blancos en la sangre son blastos. Las células blásticas pudieran contener bastones de

Auer. Los niveles de uno (o más) de los tipos de células pueden estar disminuidos en la sangre y lucen anormales en la médula ósea. La probabilidad de que la RAEB-2 se convierta en leucemia mieloide aguda puede ser tan alta como 50%.

La mediana de Supervivencia global es de 16 meses en pacientes con AREB-1 y de 9 meses en pacientes con AREB-2. Ambas se caracterizan por una insuficiencia de la MO y las citopenias (Germing et al., 2006), aun así, pacientes con un % de blastos entre 5 a 19 % en Sangre periférica presentan una mediana de supervivencia de 3 meses, similar a la de las LMA secundarias a SMD. La progresión a LMA es aproximadamente del 25 % de casos en AREB-1 y del 33 % de casos con AREB-2 (Strupp et al., 2010).

5.8.2.5 Síndrome mielodisplásico asociado con delección 5q

En este tipo de SMD, los cromosomas de la médula ósea son normales con la excepción de que muestran una parte ausente del cromosoma número 5. En la sangre, los niveles de glóbulos rojos están disminuidos, pero los niveles de glóbulos blancos están normales. A menudo, el nivel de plaqueta está aumentado. El nivel de células blásticas en la médula ósea es menor del 5%. Por razones desconocidas, los pacientes con este tipo tienen un pronóstico muy favorable. A menudo, viven por mucho tiempo y rara vez padecen leucemia.

Esta subcategoría es más frecuente en mujeres de mediana edad (67 Años), se caracteriza por una anemia con o sin otras citopenias o trombocitosis y por presencia de la delección 5q como única alteración (Boulwood et al., 1994; Giagounidis et al., 2005). Normalmente cursa con una medula ósea hipercelular o normal con frecuente hipoplasia eritroide (Washington et al., 2005). Los megacariocitos están incrementados en número y son normales o ligeramente más pequeños y visiblemente hipolobulados o no. En cambio, la displasia en la línea eritroide y granulocítica es poco frecuente (Boulwood et al., 1994; Giagounidis et al., 2005). Estos pacientes presentan una supervivencia global (SG) de 145 meses, la más prolongada de la clasificación de la OMS. La progresión a LMA se da en menos del 10 % de pacientes (Giagounidis et al., 2004; Mallo et al., 2011).

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 (Bennett, 2009).

5.8.2.6 Síndrome mielodisplásico sin clasificar (MDS-I)

Este tipo es poco común. Para que un caso se considere MDS-I, los hallazgos en la sangre y la médula ósea no pueden corresponder a cualquier otro tipo de SMD. Los niveles de cualquiera de los tipos de células pueden estar disminuidos en la sangre, aunque menos del 10% de ese tipo de células luce anormal en la Médula ósea. Las células en la médula ósea tienen por lo menos cierta anomalía cromosómica que sólo se observa en Síndromes mielodisplásicos o leucemia. El nivel de células blásticas en la médula ósea es menor del 5%. Debido a que este tipo es tan poco común, no ha sido bien estudiado. Esta categoría sin clasificación probablemente englobará no más de entre 1% y 2% del total de casos de Síndromes mielodisplásicos. 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) (Bennett, 2009).

Los Síndromes mielodisplásicos inclasificables es aplicable a aquellas personas que inicialmente no presentan criterios diagnósticos de SMD. La incidencia y la supervivencia global son desconocidas (Knipp et al., 2008).

El grupo de pacientes excluidos en esta subcategoría son:

- Pacientes con características de citopenia refractaria de displasia de unilínea o multilínea que presentan un 1 % de blastos en sangre periférica.
- Casos con Síndromes mielodisplásicos y displasia unilínea que están asociados a pancitopenia, que no se pueden incluir en la CRDU, ya que esta solo permite una o dos citopenias.
- Pacientes con citopenias persistentes con $\leq 1\%$ de blastos en sangre periférica y $< 5\%$ en MO y displasia evidente en $< 10\%$ de las células en una o más líneas mieloides y que presentan alteraciones citogenéticas sugestivas de SMD.

Los pacientes clasificados como SMD-I deberían ser controlados más frecuentemente para poder detectar cambios que puedan permitir reclasificarlos en una subcategoría más específica del SMD.

5.9 Manifestaciones clínicas

Los hallazgos clínicos son a menudo inespecíficos y están relacionados con la citopenia subyacente. El (Grupo latinoamericano de Síndromes mielodisplásicos (GLAM) señala que “Los SMD pueden no dar síntomas, estos se detectan al hacer un análisis de sangre que puede haber sido solicitado por otras razones. Sin embargo, con frecuencia, los pacientes tienen palidez u otros signos como dificultad para respirar. Otros síntomas pueden ser palpitations del corazón, mareos, ruidos en los oídos, dolor torácico, cansancio precoz o dificultad al caminar ante esfuerzos mínimos o habituales. La disminución de glóbulos blancos, pueden favorecer la aparición de infecciones, lo que se suele acompañar de fiebre u otras manifestaciones. Con respecto a las personas que tienen las plaquetas disminuidas, tienen tendencia a sangrar espontáneamente o tras un mínimo roce. El sangrado se puede manifestar por hemorragia nasal, de encías, manchas en la piel, al toser, vaginal, al orinar o defecar”.

Las personas con signos o síntomas que sugieran la posibilidad de Síndromes mielodisplásicos son remitidas a un tipo de especialista, denominado hematólogo oncólogo, que cuenta con capacitación especial en el diagnóstico y tratamiento de los tipos de cáncer de la sangre. Si el paciente tiene signos o síntomas de un síndrome mielodisplásico, o si las pruebas de sangre realizadas como parte de un examen médico de rutina muestran hallazgos anormales asociados a la enfermedad, el médico ordenará la realización de más pruebas para establecer el diagnóstico o descartar la posibilidad de que él o ella tengan esta alteración.

Es importante tener en cuenta que los signos y síntomas de los síndromes mielodisplásicos también están asociados a otras enfermedades menos serias. Algunos pacientes no presentan ningún signo ni síntoma de la enfermedad inicialmente, por lo que los resultados anormales de las pruebas de sangre de rutina podrían ser los primeros indicadores. Las personas con síndromes mielodisplásicos suelen tener una citopenia, es decir, un nivel bajo de uno o más tipos de células sanguíneas (Dezern, 2019).

Las manifestaciones clínicas dependen de la citopenia derivada de la insuficiencia medular crónica. La citopenia más común es la anemia con 80%, manifestaciones hemorrágicas en un 30% y aumento de infecciones en un 30% (Jiménez Sanguino, 2016).

Los síntomas pueden variar mucho de una persona a otra. Al momento del diagnóstico, puede ser que la persona no tenga síntomas, y conforme avanza la enfermedad los síntomas dependerán de qué células sanguíneas estén afectadas.

Un recuento bajo de glóbulos rojos puede asociarse a una anemia, estos llevan oxígeno de los pulmones al resto del cuerpo. Un recuento bajo de glóbulos blancos se denomina leucopenia, estos combaten las infecciones del cuerpo y los más importantes para combatir bacterias se denominan neutrófilos. Un recuento bajo de plaquetas se denomina trombocitopenia, estas ayudan a coagular la sangre y detener las hemorragias.

Si el síndrome mielodisplásico se encuentra en una etapa temprana, y los recuentos sanguíneos aún no son demasiado bajos, es posible que el paciente tenga solamente síntomas leves o que no tenga ningún síntoma. Si los recuentos sanguíneos son muy bajos, el paciente tiene más síntomas.

Un recuento de glóbulos rojos bajo, es posible que haya síntomas tales como cansancio, dificultad para concentrarse, pérdida de apetito o de peso, palidez, hipoxia, palpitaciones y dolor de pecho (Esto sucede solo en casos graves.) y dolores de cabeza. Si el recuento de glóbulos blancos es bajo, es posible que tenga más tendencia a desarrollar infecciones y dificultades para combatirlas, presentan infecciones urinarias (Vejiga) que pueden producir dolor al orinar o necesidad de orinar con más frecuencia, también puede tener infecciones pulmonares que le dificultan la respiración. Tener llagas en la boca, así como infecciones en la piel, infecciones en los senos frontales y congestión nasal.

Un recuento de plaquetas bajo, es posible que se presente síntomas o signos tales como hematomas o sangrados con más facilidad, incluso debido a rasguños y golpes menores, sangrados de nasales o bien se le forman pequeños puntos rojos planos en la piel, causados por sangrado, estos puntos se denominan petequias y se producen con más frecuencia en la parte inferior de las piernas, así como pueden haber sangrados en las encías, en especial después de trabajos dentales o de cepillarse los dientes (Kestler González, 2017),

Hay varios tipos de citopenias y son las siguientes:

Citopenia asociada a la serie eritroide: La Anemia suele estar asociada a la disminución de la cantidad de glóbulos rojos sanos. Los glóbulos rojos transportan oxígeno por todo el cuerpo. La anemia puede producir signos o síntomas, tales como: Fatiga, mareos, debilidad, falta de aliento o molestias en el pecho, especialmente al realizar esfuerzos, y Palidez.

Citopenia asociada a la serie granulocítica: Los glóbulos blancos ayudan al cuerpo a combatir las infecciones. La neutropenia puede provocar infecciones frecuentes o graves.

Citopenia asociada a la serie megacariocítica: Trombocitopenia, que es una disminución de la cantidad de plaquetas, estas ayudan a controlar los sangrados y cumplen una función en la curación de heridas. La trombocitopenia puede causar signos o síntomas, tales como: Moretones que aparecen con facilidad, así como Sangrados. 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 a menudo se experimentan sangrado de encías, especialmente después de intervenciones odontológicas, por lo que se recomienda consultar con un hematólogo, el cuál puede recetar el uso profiláctico de antibióticos, ya que existe riesgo de infección y hemorragia para la mayoría de los pacientes con síndromes mielodisplásicos.

El cuadro clínico es inespecífico y muy heterogéneo. De 20 a 30 % de los pacientes suele ser asintomático y en otros los síntomas van apareciendo paralelos a la presentación gradual de la anemia. Si la anemia es muy intensa pueden presentar signos y síntomas secundarios a la misma como palidez, fatiga, cansancio, astenia, pérdida de peso, pérdida de la sensación de bienestar y disnea de esfuerzo, etc. Algunos suelen presentar infecciones relacionadas con la granulocitopenia o fenómenos hemorrágicos por la trombocitopenia.

Otros tienen como síntomas iniciales artralgias. La evolución dependerá del estadio de la enfermedad y el comportamiento del clon neoplásico directamente asociado al número de células blásticas presentes. Al examen físico se puede hallar bazo palpable (20%) y hepatomegalia (10%); las adenopatías son inusuales. El Síndrome mielodisplásico con MO hipocelular (que son los menos frecuentes) puede ser difícil de diferenciar de la anemia aplásica o de una médula post tratamiento de tumores (Rodríguez José, 2010).

(Carnot Uria) Afirma que las manifestaciones clínicas están relacionadas con las consecuencias de la citopenia en una o varias líneas hematopoyéticas: anemia (astenia, fatiga, disnea), neutropenia (infecciones recurrentes) y trombocitopenia (petequias, gingivorragia, etc.). Al momento del diagnóstico la anemia se puede observar en la gran mayoría de los casos del 60 a 100 %, la neutropenia en el 50 a 60 % y la trombocitopenia en el 40 a 60%. La esplenomegalia ha sido descrita en el 10 a 20 % de los casos y la hepatomegalia en 5 a 25 %.

5.10 Diagnóstico

Los Síndromes mielodisplásicos son un conjunto de enfermedades clónales de las células progenitoras hematopoyéticas caracterizados por la presencia de hematopoyesis ineficaz, lo que se traduce en una médula ósea normo o hiper celular, presencia de citopenias y alteraciones morfológicas celulares (dishemopoyesis).

El diagnóstico requiere siempre poner en marcha un procedimiento amplio que permita excluir la existencia de otras enfermedades que presentan algunas características comunes. Es imprescindible tener presente que mielodisplasia no es sinónimo de Síndromes mielodisplásicos. Al no disponer de un dato patognomónico de SMD en todos los casos, se debe excluir toda causa de citopenia y displasia transitoria. Los estudios deben realizarse tanto en sangre periférica como en médula ósea (Sanz, 2012).

5.10.1 Historia clínica y exploración física

Se considera imprescindible que recoja los síntomas de anemia, hemorragia o infección, su intensidad y duración, y que incluya una anamnesis y una exploración física completa, con descripción y medida de posibles visceromegalias en algunos casos. En el estudio de los antecedentes personales, se debe registrar con especial interés la exposición a tóxicos (tabaco, alcohol, benzol, arsénico y otros, como metales pesados, o productos químicos utilizados en la agricultura); la exposición a fármacos, incluyendo quimioterapia y/o radioterapia, antibióticos (por ejemplo, cotrimoxazol), inmunosupresores (micofenolato mofetil), y la historia familiar de enfermedades hematológicas congénitas (anemia de Fanconi, disqueratosis congénita, síndrome de Shwachman-Diamond, síndrome de Diamond Blackfan) y neoplasias hematológicas (LMA/SMD). Asimismo, es fundamental recoger todos los datos clínicos que permitan realizar un adecuado diagnóstico diferencial con causas de citopenias y displasia secundaria (Sanz, 2012).

La recomendación del Grupo español de SMD (GESMD) en relación con los estudios en sangre periférica en los SMD se resume en la **Tabla 5**.

Tabla 5. Estudios en sangre periférica en los SMD		
Estudios Imprescindibles	Hemograma completo	Recuento de leucocitos y diferencial (neutrófilos, linfocitos, eosinófilos, basófilos y monocitos), plaquetas, Hb, Hto, VCM, HCM, CHCM, ADE y reticulocitos.
	Frotis de sangre periférica (MGG, sin anticoagulante)	Recuento porcentual diferencial (200 leucocitos), valoración de rasgos de mielodisplasia (Diseritropoyesis, disgranulopoyesis y distrombopoyesis).
	Diagnóstico diferencial de otras causas de anemia	Prueba de antiglobulina directa (test de Coombs), LDH, vitamina B12, ácido fólico, sideremia, ferritina, transferrina, IST, R-TFRs, CTFH, EPO, parámetros de función hepática, renal y tiroidea, serologías víricas (VHB, VHC y VIH), autoinmunidad (FR, AAN)
Estudios recomendables	FAG en citopenias sin displasia, estudio de HPN si citogenética normal y SMD hipoplásico, estudio de poblaciones linfocitarias T para descartar LLGG, niveles séricos de cobre y ceruloplasmina (antecedente de cirugía gastrointestinal y/o déficit de B 12). Serología o PCR para parvovirus B19 (si eritroblastopenia) y de CMV (si pancitopenia), nivel de testosterona (si sospecha de hipogonadismo), tipaje HLA en pacientes con SMD de bajo riesgo candidatos a trasplante o tratamiento inmunosupresor, niveles de $\beta 2$ microglobulina.	

Fuente: Sanz, G. (5 de Abril de 2012). Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos (GESMD). Obtenido de Guías españolas de diagnóstico y tratamiento de los síndromes mielodisplásicos y la leucemia mielomonocítica crónica; Volumen 97, suplemento 5, obtenido de: https://gesmd.es/pdfs/guias_smd/Haematologia_Guias_SMD.pdf

Se considera imprescindible realizar lo siguiente:

5.10.2 Hemograma completo

a) Recuento de leucocitos.

El recuento de leucocitos puede ser normal o puede haber presencia de leucopenia.

b) Recuento de plaquetas.

Estas pueden presentar un conteo normal o bien puede haber trombocitopenia.

c) Recuento de glóbulos rojos.

Generalmente se encuentran disminuidos en los Síndromes mielodisplásicos presentando características de un Síndrome mielodisplásico; Cifra de hematocrito (Hto) y de hemoglobina (Hb), menor a 10 mg/dL; parámetros de la serie eritroide como volumen corpuscular medio (VCM), normocítica o en algunos casos macrocítica (100 fl); hemoglobina corpuscular media (HCM), concentración de HCM (CHCM), ancho de distribución eritrocitaria (ADE).

d) Conteo de reticulocitos.

Los reticulocitos son células precursoras (inmaduras) que se desarrollan hasta convertirse en glóbulos rojos maduros. El conteo de reticulocitos mide la cantidad de reticulocitos en la sangre circulante. Además, muestra qué tan rápido la médula ósea produce y libera estas células, y si la médula ósea está funcionando adecuadamente. La respuesta del cuerpo a la anemia es que la médula ósea produzca más reticulocitos. Un conteo bajo de reticulocitos indica que la médula ósea no está funcionando adecuadamente (Dezern, 2019).

La observación de las alteraciones morfológicas en sangre periférica y médula ósea es uno de los parámetros fundamentales para la identificación y clasificación de los SMD, es por ello que a continuación se describe:

Diseritropoyesis

En sangre periférica el 85-90% de los pacientes presenta anemia al momento del diagnóstico con valores de Hb variable (9-10 g/dl), la morfología (**Ver tabla 6**) de serie roja suele ser normocítica- normocrómica, y en algunos casos macrocítica con volumen corpuscular medio (VCM) aumentado (>100 fl). Algunos pacientes tienen sólo una leve anisocitosis, mientras que en otros puede ser moderada y acompañada de poiquilocitosis variable de leve a marcada (**Ver Imagen 2^a, pág. 35**), con presencia de células ovals, elípticas, esféricas, fragmentadas o en

forma de lágrima (dacriocitos). En los eritrocitos se puede observar inclusiones como punteado basófilo, punteado azurófilo y anillos de Cabot. Es frecuente la presencia de elementos nucleados de serie roja con cambios megaloblásticos: eritroblastos megaloblásticos (aumento de tamaño o cromatina más abierta y en grumos), o alteraciones diseritropoyéticas (núcleo fragmentado o trebolado (Rodríguez José, 2010).

Tabla 6. Alteraciones eritrocitarias en sangre periférica y médula ósea.	
Sangre periférica: Anemia (90%). Normocítica, normocrómica o Macrocítica. Moderada anisocitosis y poiquilocitosis. Nucleados de serie roja con cambios megaloblásticos o diseritropoyéticos. Punteado basófilo	Médula ósea: Hiperplasia eritroide. Megaloblastosis. Cambios displásicos: binuclearidad, multinuclearidad. Lobulación y fragmentación nuclear. Cuerpos de Höwell-Jolly. Puentes internucleares. Sideroblastos en anillo.

Fuente: Rodríguez José, H. y. (Octubre de 2010). *Revista médica de rosario, Argentina. Cátedra de Hematología, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, UNR.*

Obtenido de Actualización en Síndromes Mielodisplásicos:

<https://www.google.com/url?q=http://www.circulomedicorosario.org/Upload/Directos/Revista/0a99e3Rodriguez.pdf>

En médula ósea la hiperplasia eritroide es una característica de los Síndromes mielodisplásicos, con aumento de proeritroblastos, de tamaño variable (grandes o pequeños). Es frecuente la megaloblastosis, con megaloblastos de gran tamaño, asincronía de maduración núcleo-citoplasmática, fragmentación del núcleo y restos nucleares en el citoplasma. Suelen presentar grandes cambios displásicos, como fragmentación nuclear, binuclearidad, multinuclearidad, lobulación (**Imagen 3**), eritroblastos punteados o con escasa hemoglobinización, cuerpos de Höwell-Jolly, puentes internucleares y grandes mitosis con características anómalas (Rodríguez José, 2010).

Disgranulopoyesis

Las alteraciones leucocitarias en sangre periférica (**Ver Tabla 7**) generalmente los pacientes con Síndromes mielodisplásicos presentan leucopenia con neutropenia en el 50% de los casos al momento del diagnóstico. La proporción de monocitos a menudo está aumentada y por sí sola puede ser la manifestación dominante durante meses o años. Es muy común que los neutrófilos sean hipogranulados, hiposegmentados (anomalía de Pelger-Hüet adquirida). Presentan una cromatina muy condensada y núcleos uni o bilobulados con forma de anteojos de montar. En algunos casos los núcleos se observan en forma de anillo, semejante a los granulocitos murinos. En muchos Síndromes mielodisplásicos los granulocitos carecen de gránulos citoplasmáticos (neutrófilos degranulados).

La actividad de la fosfatasa alcalina leucocitaria (FAL) de los neutrófilos suele estar disminuida, como así también el contenido de mieloperoxidasa (MPO), lo que conlleva a un deterioro de la capacidad quimiotáctica, fagocítica, bactericida y de adhesión de los mismos. La expresión de antígenos de superficie normales de neutrófilos y monocitos está disminuida y a veces pueden aparecer expresiones anormales de los mismos. Puede haber células con características nucleares y citoplasmáticas sugerentes de híbridos entre líneas mieloide y monocítica, lo que se puede poner en evidencia con la reacción citoquímica de “esterasa doble”, pues los granulocitos reaccionan con la cloroacetato esterasa y los monocitos con la alfa-naftil acetato esterasa. A menudo aparecen blastos, elementos inmaduros con o sin bastones de Auer y en cantidades variables dependiendo de la entidad de que se trate, pero que no superan el 20% de la celularidad en sangre periférica.

La alteración leucocitaria en Medula es frecuente la hiperplasia granulocítica con elementos hiper o hipogranulares, evidenciables sobre todo en los promielocitos, que también pueden estar aumentados en número. Se observan “basoeosinófilos”, es decir, eosinófilos con algunas granulaciones basófilas. Estos elementos suelen aparecer además en los síndromes mieloproliferativos y nos están indicando una enfermedad primaria de la médula ósea.

La presencia de células blásticas en cantidades variables no supera el 20% del total de las células de MO. Según la OMS un porcentaje igual o mayor a 20 obliga a clasificar la entidad como leucemia aguda. La biopsia de médula ósea puede mostrar precursores inmaduros de localización anormal (PILA), que son acúmulos de células mieloides inmaduras situadas en el centro, en lugares subyacentes al endostio. Los monocitos también pueden estar aumentados en número dependiendo de la entidad que se trate. A veces se observa un refuerzo en la

granulación de los promielocitos y se pueden dar anomalías nucleares como conglomerados de cromatina, núcleos en anillo y gemación nuclear (**Imagen 2b**).

TABLA 7. Alteraciones granulocíticas en sangre periférica y médula ósea	
Sangre periférica: Leucopenia (50%): Neutropenia. Hiposegmentación; anomalía de Pelger-Hüet. Núcleos en anillo. Gránulos citoplasmáticos disminuidos o ausentes, MPO y FAL disminuidos. Deterioro de quimiotaxis, adhesión, fagocitosis y capacidad microbicida. Monocitosis, Blastos (con o sin bastones de Auer).	Médula ósea: Hiperplasia granulocítica. Promielocitos hipo o hipergranulares. Anomalías nucleares, Aumento de monocitos, Aumento de blastos.

Fuente: Rodríguez José, H. y. (Octubre de 2010). Revista médica de rosario, Argentina.

Cátedra de Hematología, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, UNR.

Obtenido de Actualización en Síndromes Mielodisplásicos:

<https://www.google.com/url?q=http://www.circulomedicorosario.org/Upload/Directos/Revista/0a99e3Rodriguez.pdf>

Dismegacariopoyesis

Las alteraciones plaquetarias en sangre periférica (**Tabla 8**) aproximadamente el 50% de los pacientes pueden tener una trombocitopenia leve a moderada al diagnóstico. Algunos presentan trombocitosis leve.

Es frecuente observar anisoplaquetosis con plaquetas anormalmente grandes (gigantes) y dismórficas: agranulares o hipergranulares, con mala granulación o gránulos centrales grandes, fusionados y presencia de grandes espacios vacíos, lo que le confiere el aspecto “de queso gruyère”. En consecuencia, la funcionalidad de las plaquetas es a menudo anormal, pudiendo contribuir a un tiempo de sangría prolongado, con facilidad para la formación de hematomas y hemorragias exageradas. También puede estar disminuida la agregación plaquetaria, lo que se evidencia en la respuesta al colágeno o a la epinefrina.

Las alteraciones plaquetarias en médula ósea los Síndromes mielodisplásicos presentan megacariocitos en cantidades normales, aumentados o disminuidos, pudiéndose distribuir

lateralmente respecto a su localización parasinusoidal habitual. Muchos de ellos son displásicos con multinuclearidad, marginación de la basofilia y gemación con basofilia que suelen ser no plaquetogénicos.

También aparecen las formas no lobuladas, mononucleares, muy frecuentes en el síndrome 5q-. Otra característica común, pero no patognomónica de los SMD, son los “megacariocitos enanos” o micromegacariocitos. Se observa un aumento mayor a 10% de megacariocitos atípicos con las anomalías funcionales antes descriptas.

Si bien todas las alteraciones morfológicas descritas son de fundamental ayuda para el diagnóstico, ninguna es específica y concluyente. Quizás una de las más significativas es la presencia concomitante de los “megacariocitos enanos” (**Imagen 4**) y la alteración adquirida de Pelger-Huët.

TABLA 8. Alteraciones plaquetarias en sangre periférica y médula ósea.	
Sangre periférica: Trombocitopenia (50%). Plaquetas gigantes (agranulares o hipergranulares).	Médula ósea: Megacariocitos aumentados o disminuidos. Micromegacariocitos (megacariocitos enanos). Múltiples núcleos pequeños. Grandes formas mononucleares. Alteraciones funcionales de las plaquetas, como tiempo de sangría alargado y agregación plaquetaria disminuida.

Fuente: Rodríguez José, H. y. (Octubre de 2010). *Revista médica de rosario, Argentina. Cátedra de Hematología, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, UNR.*

Obtenido de Actualización en Síndromes Mielodisplásicos:

<https://www.google.com/url?q=http://www.circulomedicorosario.org/Upload/Directos/Revista/0a99e3Rodriguez.pdf>

Imagen 2. a) SP: Morfología de serie roja



b) MO: Macropolicitos

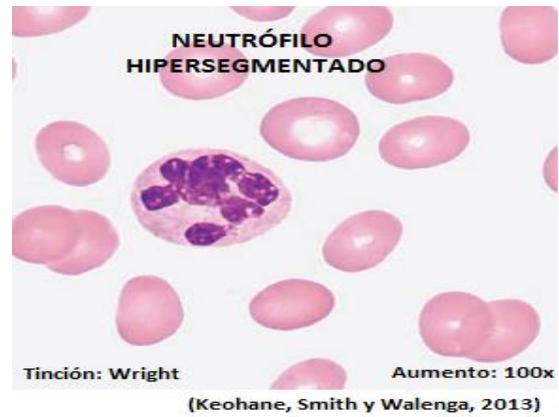


Imagen 3. MO: Signos de diseritropoyesis (megacariocitos enanos).

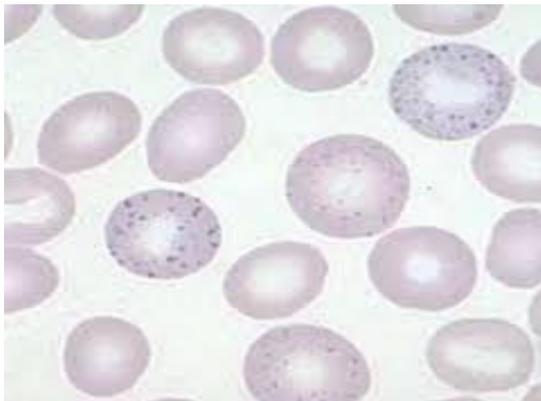
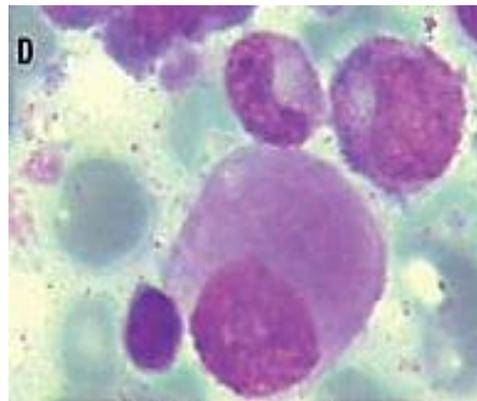


Imagen 4. MO: Micromegacariocitos



Frotis sanguíneo

A ser posible sin anticoagulante (o menos de 2 horas con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA)), teñido con May-Grünwald-Giemsa, debe realizarse lo siguiente:

a) Recuento diferencial de leucocitos.

Es frecuente encontrar neutropenia acompañada de hipolobulación con aparición de formas pelgeroides (pseudo-Pelger Huët) y de hipogranulación, con el consiguiente defecto funcional de estas células.

b) Valoración de rasgos de mielodisplasia (Diseritropoyesis, disgranulopoyesis y distrombopoyesis). Ver Tabla 5,6 y7.

Pruebas indicadas para descartar otras causas de citopenias:

a) Prueba de antiglobulina directa (test de Coombs). Su positividad no excluye el diagnóstico de SMD.

b) Nivel de lactato deshidrogenasa (LDH).

c) Niveles séricos de vitamina B12 y ácido fólico.

d) Sideremia, ferritina, transferrina, índice de saturación de la transferrina (IST), receptor soluble de la transferrina y capacidad total de fijación del hierro.

e) Niveles séricos de eritropoyetina

La eritropoyetina es una sustancia que se produce en los riñones y que estimula a la médula ósea para que produzca más glóbulos rojos. Medir la cantidad de eritropoyetina en la sangre puede servir para determinar si su concentración es baja. Un nivel bajo de eritropoyetina puede causar anemia y asimismo ser un signo de que se tiene un problema de salud, tal como un síndrome mielodisplásico. También puede empeorar la anemia en el caso de las personas que tienen un Síndrome mielodisplásico. Los niveles séricos de eritropoyetina son relativamente bajos en la mayoría de los pacientes con anemia relacionada con un síndrome mielodisplásico (Dezern, 2019).

f) Parámetros de función hepática, renal y tiroidea.

g) Serologías de virus de la hepatitis B (VHB), de la hepatitis C (VHC) y de la inmunodeficiencia humana (VIH).

h) Perfil básico de autoinmunidad: factor reumatoide y anticuerpos antinucleares.

Se considera recomendable realizar lo siguiente:

- 1) Fosfatasa alcalina granulocitaria (FAG), en caso de citopenias con ausencia de displasia significativa.
- 2) Estudio de hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), especialmente en pacientes con estudio citogenético normal y SMD hipoplásico.
- 3) Estudio de poblaciones linfocitarias T mediante citometría de flujo ante la sospecha de leucemia de linfocitos grandes granulares.
- 4) Niveles séricos de cobre y ceruloplasmina en pacientes con Síndromes mielodisplásicos con datos morfológicos sugestivos de déficit de este elemento (presencia de vacuolización en precursores eritroides y granulocíticos), y sobre todo en pacientes con antecedente de cirugía gastrointestinal y/o con déficit de vitamina B12.
- 5) Serología o PCR para parvovirus B19 y citomegalovirus (CMV) en casos de eritroblastopenia y pancitopenia, respectivamente.
- 6) Nivel de testosterona si hay sospecha de hipogonadismo.
- 7) Tipaje HLA (antígeno leucocitario humano) en pacientes candidatos a trasplante o a tratamiento inmunosupresor (TIS).
- 8) Niveles de beta-2-microglobulina, por su posible papel pronóstico.

5.10.3 Estudios en médula ósea

Para confirmar el diagnóstico de un síndrome mielodisplásico hay que extraer una muestra de médula ósea del paciente para su análisis.

La aspiración y la biopsia de médula ósea son dos procedimientos que se realizan para obtener muestras de médula ósea que se examinan en busca de anomalías. Ambos procedimientos generalmente se realizan al mismo tiempo, las muestras suelen extraerse del hueso de la cadera del paciente (se usa un anestésico local para adormecer el lugar de introducción de la aguja).

La médula ósea consta de una parte líquida y una parte sólida. Para la aspiración de MO, se introduce una aguja hueca especial a través del hueso de la cadera para extraer una muestra líquida de células. En una biopsia de médula ósea, se usa una aguja especial más ancha para

Síndrome mielodisplásico y sus variantes

extraer una muestra de hueso sólido que contiene médula ósea, después de que se extraen las muestras, un hematopatólogo las examina al microscopio para evaluar el tipo, el tamaño, la apariencia y la madurez de las células (Filippini & Flores, 2017).

Filippini & Flores, 2017 describe lo siguiente “Como parte de esta evaluación, el especialista se dará cuenta de la presencia de cualquier signo de un síndrome mielodisplásico”, por ejemplo:

1. Células de tamaño o forma anormal (displasia)
2. Una cantidad anormal (ya sea excesiva o insuficiente) de cualquier tipo de célula sanguínea
3. Una cantidad elevada de células blásticas
4. Una cantidad anormalmente baja o alta de células en la médula ósea
5. Glóbulos rojos que tienen una cantidad excesiva o insuficiente de hierro

La recomendación del GESMD en relación con los estudios diagnósticos medulares en los SMD se resume en la **Tabla 9**.

Tabla 9. Estudios en sangre periférica en los SMD		
Estudios imprescindibles	Aspirado medular	Estudio morfológico (MGG y Perls), estudio citogenético en al menos 20 metafases
	Biopsia medular	En aspirado medular hipoplásico, sospecha de mielofibrosis y en ICUS
Estudios recomendables en situaciones especiales	Tinción de PAS en extensiones de aspirado de médula ósea, citometría de flujo, cultivo de progenitores mieloides, FISH extendido o SNP/CGH arrays (5q, 7q, CEP8, 17p13, 20q y cromosoma Y), estudios moleculares (estudio de clonalidad con HUMARA, JAK2 en pacientes con trombocitosis, alteraciones de PDGFRA, PDGFRB y FGFR1 en casos con eosinofilia, KIT en los SMD asociados a mastocitosis sistémica).	
<p><i>FISH: hibridación in situ fluorescente; HUMARA: human androgen receptor X-chromosome inactivation assay; ICUS: citopenia idiopática de significado incierto; MGG: May-Grünwald-Giemsa; PAS: ácido peryódico de Schiff; SNP/CGH: single nucleotide polymorphism/comparative genomic hybridization.</i></p>		

Fuente: Sanz, G. (5 de Abril de 2012). *Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos (GESMD)*. Obtenido de Guías españolas de diagnóstico y tratamiento de los síndromes mielodisplásicos y la leucemia mielomonocítica crónica; Volumen 97, suplemento 5, Obtenido de: https://gesmd.es/pdfs/guias_smd/Haematologia_Guias_SMD.pdf

Se considera imprescindible realizar el siguiente estudio medular:

Aspirado medular para estudio morfológico y genético

- a) **Estudio morfológico**, con al menos las siguientes tinciones (**Ver tabla 9**):

i) Tinción con May-Grünwald-Giemsa.

Para cumplir los estándares de la clasificación de la OMS es preciso contar al menos 500 células nucleadas. Deberá valorarse la proporción de blastos y el porcentaje de displasia en cada una de las series mieloides (megacariocítica, eritrocítica y granulocítica). Se considera que una línea es displásica cuando el 10% o más de sus elementos son dismórficos. Se recomienda evaluar las dismorfias en al menos 200 eritroblastos poliortocromáticos, 200 elementos maduros de la serie granulocítica neutrófila y 30 megacariocitos.

ii) Tinción de Perls.

Para valorar los depósitos de hierro medular y realizar el recuento porcentual de sideroblastos. Se considera sideroblastos tipo 1, el que presenta entre 1 y 5 gránulos sideróticos, tipo 2, el que presenta más de 5 gránulos sideróticos dispersos por el citoplasma y de tipo 3, el que tiene más de 5 gránulos en disposición perinuclear (ocupando 1/3 o más del contorno nuclear).

- b) **Estudio citogenético.**

La realización de un estudio citogenético convencional es imprescindible en el estudio inicial de los SMD y es siempre necesario para establecer el pronóstico individual y planificar adecuadamente el tratamiento.

Tabla 9. Alteraciones morfológicas constitutivas de displasia en medula ósea

Diseritropoyesis	Puentes internucleares, irregularidades del contorno nuclear, multinuclearidad, cambios megaloblásticos, cariorrexis, mitosis anómalas, cuerpos de Höwell-Jolly, punteado basófilo, distribución anómala de la hemoglobina, distribución anómala de la hemoglobina + punteado basófilo, sideroblastos en anillo (tinción de Perls), PAS positividad
Disgranulopoyesis	Gigantismo nuclear, hipersegmentación nuclear, hiposegmentación nuclear (pseudo-Pelger), núcleo en anillo, núcleo en espejo, alteración de la condensación cromatínica (<i>clumping</i>), apéndices nucleares, bolsillos nucleares, granulación gigante (pseudo-Chediak-Higashi), hipo/agranularidad, bastones de Auer, cuerpos de Döhle, hiposegmentación + hipogranulación
Dismegacariopoyesis	Núcleos dispersos, bilobulados, monolobulados de distintos tamaños, micromegacariocitos

PAS: ácido peryódico de Schiff

Fuente: Sanz, G. (5 de Abril de 2012). Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos (GESMD). Obtenido de Guías españolas de diagnóstico y tratamiento de los síndromes mielodisplásicos y la leucemia mielomonocítica crónica; Volumen 97, suplemento 5 Obtenido de: https://gesmd.es/pdfs/guias_smd/Haematologia_Guias_SMD.pdf

Biopsia de MO en casos de aspirado medular hipoplásico

Con sospecha de mielofibrosis (punción seca) y en las citopenias idiopáticas de significado incierto (ICUS).

Se considera recomendable realizar lo siguiente:

5.10.4 Citoquímica

Para el diagnóstico podemos utilizar la tinción de Perls para la detección de sideroblastos patológicos; mieloperoxidasas para la detección de neutrófilos con déficit y filiación granulosa de los precursores mieloides inmaduros o tinción de PAS para detectar sideroblastos patológicos PAS +.

Tinción de ácido peryódico de Schiff (Pas)

Esta tinción se utiliza para identificar el linaje celular cuando no se dispone de inmunofenotipo, es útil para diagnosticar el tipo de síndrome mielodisplásico asociado con Leucemia Mieloide Aguda, y en extensiones de aspirado de médula ósea para valoración de la reacción en la serie eritroide.

5.10.5 Inmunofenotipo

Citometría de flujo

La aplicación de la citometría de flujo ha tenido importantes avances en esta década. Inicialmente se planteó que su papel en el diagnóstico era limitado por la gran complejidad y diversidad de los patrones inmunofenotípicos en esta enfermedad y por la necesidad de estudiar al unísono varias poblaciones celulares, lo que requería la combinación de múltiples marcadores y análisis multiparamétricos. Sin embargo, evolutivamente diferentes grupos de investigadores han demostrado su utilidad (Fernández delgado, 2016).

Recientemente *Porwit y col* publicaron la necesidad de incluir la citometría de flujo dentro de los estudios a realizar en pacientes con SMD, alegando que aporta información no evidente en los estudios morfológicos, citogenéticos y moleculares, sobre todo en cuanto a las líneas eritroides y megacariocíticas, así como en pacientes con displasia unilineal donde no se demuestran alteraciones en estos marcadores. Combinaciones de marcadores se han propuesto para estudiar las diferentes aberraciones en pacientes con SMD y algunas como la coexpresión de CD34 con CD 7, 117, 56 y 44 vs CD 10, 11b y 15 se han señalado como asociadas a mal

pronóstico. Por otra parte, la disminución de la expresión de CD44, 49e, 90, 104 y 105 y el incremento de CXCL 12 se relacionan con daño de las células mesenquimales y progenitoras hematopoyéticas (Fernández delgado, 2016).

A pesar de lo anterior, la citometría de flujo no se realiza rutinariamente, sino que se han propuesto situaciones en las que debe ser indicada, fundamentalmente con el objetivo de esclarecer el diagnóstico y pronóstico tal como en los casos siguientes:

1. Diagnóstico de pacientes con displasia mínima sin alteraciones citogenéticas y moleculares.
2. Diagnóstico diferencial entre citopenia idiopática de significado no determinado (ICUS) y Síndromes mielodisplásicos de bajo riesgo sin requerimientos transfusionales cariotipo normal.
3. Diagnóstico diferencial de Síndromes mielodisplásicos con displasia unilineal vs multilineal
4. Evaluación pronóstica de subgrupos bien definidos (citopenia con sideroblastos anillados, 5q-, etc.) que evolucionan agresivamente.
5. Detectar pequeñas poblaciones mieloides con fenotipos aberrantes que indican posibilidad de progresión a LMA (CD7, CD56, CD11b).

La citometría de flujo puede ser útil analizar la presencia de aberraciones fenotípicas que apoyen el diagnóstico de Síndromes mielodisplásicos. El porcentaje de células CD34+ obtenido por citometría de flujo no debe sustituir al recuento de blastos por morfología. El inmunofenotipo de células blásticas puede ser útil en el seguimiento de enfermedad mínima residual en pacientes candidatos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (allo-TPH) (Filippini & Flores, 2017).

5.10.6 Hibridación in situ fluorescente (FISH) o single nucleotide polymorphism/comparative genomic hybridization (SNP/CGH) arrays.

Ambas alternativas podrían ser útiles y complementarias en pacientes en los que no se hayan conseguido metafases, que sean de pobre calidad o que tengan cariotipo normal, pero con menos de 20 metafases analizables. Las sondas de FISH que se deberían aplicar son 5q y 7q. También podrían emplearse las siguientes sondas: CEP8, 17p13 o 20q.

En esta prueba (FISH) se emplea un colorante especial que se permite detectar cambios en los genes y cromosomas de las células. Esta prueba identifica cambios específicos de los genes o cromosomas que son comunes en los pacientes con síndromes mielodisplásicos.

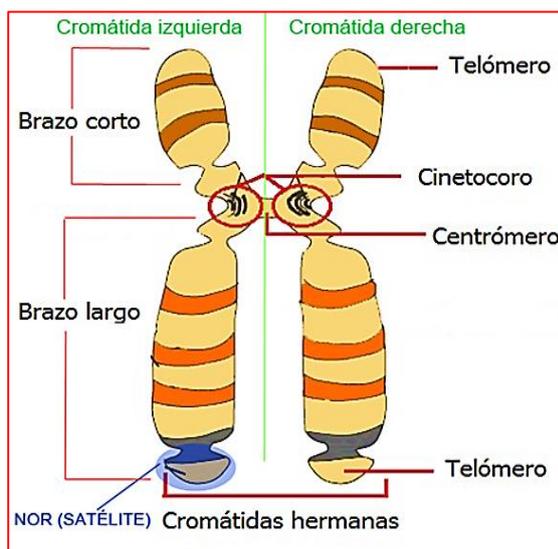
5.10.7 Pruebas citogenéticas

La realización de un estudio citogenético convencional es imprescindible en el estudio inicial de los Síndromes mielodisplásicos y es siempre necesario para establecer el pronóstico individual y planificar adecuadamente el tratamiento. Se deberán evaluar al menos 20 metafases, aunque el análisis de una cifra inferior de metafases se considera informativo si se detecta una anomalía de carácter clonal. Debe considerarse repetir el estudio citogenético con nueva muestra ante la ausencia de metafases o deficiente calidad de los cromosomas.

Cariotipado

En esta prueba, el hematopatólogo utiliza una muestra de sangre o de médula ósea del paciente a fin de examinar los cromosomas que se encuentran dentro de las células. Es común que las células cancerosas tengan cromosomas anormales. Una célula humana normal contiene 23 pares de cromosomas (**Ver anexo. Figura 4**) un total de 46 cromosomas. Cada par de cromosomas tiene un determinado tamaño, forma y estructura (**Ver Imagen 5**) (Filippini & Flores, 2017).

Imagen 5. Estructura de un cromosoma.



Fuente: <http://disfrutadelabiologiaygeologia.blogspot.com/2015/11/morfologia-de-los-cromosomas.html>

Aproximadamente el 50 % de los pacientes con síndromes mielodisplásicos tienen una o más anomalías cromosómicas que pueden observarse en una muestra de sangre al microscopio. Hay diferentes tipos de anomalías cromosómicas. Por ejemplo, a la célula le puede faltar un cromosoma completo o una de sus partes, o puede haber una copia adicional de un cromosoma. Cada cromosoma está dividido en dos secciones o “brazos”. El brazo corto del cromosoma se denomina “brazo p” y el brazo largo se denomina “brazo q” (Filippini & Flores, 2017).

Las anomalías citogenéticas que se observan más comúnmente en los síndromes mielodisplásicos consisten en lo siguiente:

La delección (abreviada del) del brazo largo (q) de uno de los dos cromosomas de un par

- Cromosomas 5, que se indica como del (5q) o síndrome 5q menos (5q–)
- Cromosomas 7, que se indica como del (7q) o 7q menos (7q–)
- Cromosomas 20, que se indica como del (20q) o 20q menos (20q–)

La pérdida completa de uno o de los dos cromosomas de un par

- Cromosomas 5, que se indica como del (5) o -5
- Cromosomas 7, que se indica como del (7) o -7

Trisomía 8, en la cual hay una copia adicional del cromosoma 8 y por eso tres copias del cromosoma 8 en vez de dos.

5.10.8 Estudios moleculares

Ciertos estudios moleculares pueden ser útiles en el diagnóstico diferencial como, por ejemplo:

a) Estudio de clonalidad mediante HUMARA (*human androgen receptor X chromosome inactivation assay*), sólo en mujeres con citopenia idiopática de significado incierto (ICUS).

b) *JAK2*, en pacientes con trombocitosis.

Valorar *JAK-2* en Síndromes mielodisplásicos con trombocitosis (considerar entidad provisional ARS-T con trombocitosis marcada).

c) Estudio de alteraciones de los genes *PDGFRA*, *PDGFRB* y *FGFR1*, en casos con eosinofilia

Diagnóstico diferencial

Debe realizarse siempre, y lo más habitual es con las siguientes entidades: deficiencias de hierro, cobre, vitamina B 12 y ácido fólico, citopenias tóxicas (ambientales o medicamentosas), enfermedad crónica hepática o renal, anemia de procesos crónicos, citopenias autoinmunes, HPN, infecciones víricas (VIH, VHC, VHB, CMV, parvovirus B19), leucemia de linfocitos grandes granulares y enfermedades hematológicas congénitas (Sanz, 2012).

Criterios mínimos para el diagnóstico de Síndromes mielodisplásicos

Según (Sanz, 2012) el diagnóstico debe hacerse según los criterios de la OMS de 2008. Recientemente, un grupo de expertos ha propuesto unos criterios mínimos para el diagnóstico (**Ver tabla 10**), según los cuales el diagnóstico puede ser establecido ante la presencia de unos prerequisites junto con al menos uno de los criterios decisivos. En ausencia de criterio decisivo, el cumplimiento de los cocriterios puede ayudar a establecer la condición de “sospecha alta de Síndromes mielodisplásicos”. Si el único criterio decisivo es el cariotipo anormal, el cuadro debe considerarse también como de “sospecha alta de SMD”.

Tabla 10. Criterios mínimos para el diagnóstico de SMD

<p>A. Prerrequisitos</p>	<p>Citopenia constante en una o más de las líneas siguientes: eritroide (Hb < 11/dL); neutrofílica (< 1.500/uL) o megacariocítica (plaquetas < 100.000/uL) con la exclusión de enfermedades hematológicas y no hematológicas como causa de citopenia/displasia.</p>
<p>B. Criterios decisivos (relacionados con el SMD)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Displasia en al menos el 10% de las células de 1 o más de las líneas mieloides en médula ósea 2. 5-19% de blastos en médula ósea 3. Anomalías cromosómicas típicas, por Citogenética convencional (CG) o FISH (+8, -7, 5q-, 20q-, otras).
<p>C. Cocriterios</p>	<p>Cuando se cumplen prerrequisitos, pero no los criterios decisivos, y presenta clínica (Por ej. anemia macrocítica con requerimiento transfusional).</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Fenotipo atípico en médula ósea por citometría de flujo que indica población monoclonal. 2. Datos moleculares de clonalidad: HUMARA, perfil génico, mutaciones puntuales (RAS). 3. Disminución de formación de colonias en médula ósea y sangre periférica.

CG: citogenética convencional; **FISH:** hibridación in situ fluorescente; **Hb:** hemoglobina; **HUMARA:** human androgen receptor X-chromosome inactivation assay.

Fuente: modificado de P. Valent et al

(Pérez, y otros, 2012) describen que el diagnóstico no es fácil y requiere siempre poner en marcha un procedimiento diagnóstico amplio que permita excluir la existencia de otras enfermedades que presentan algunas características comunes. En este sentido, siempre hay que tener presente que mielodisplasia no es sinónimo de Síndrome mielodisplásico y que, en todos los casos, se debe excluir cualquier causa de displasia transitoria. Por otro lado, la ausencia de criterios diagnósticos mínimos esenciales y la presencia de datos de displasia morfológica en

Síndrome mielodisplásico y sus variantes

otras enfermedades hacen que el diagnóstico requiera disponer de diferentes datos biológicos que lo apoyen y confirmen. Así, el diagnóstico requiere datos clínicos, analíticos, citomorfológicos, inmunofenotípicos, histológicos, citogenéticos y moleculares.

Los criterios diagnósticos, según el *International Consensus Working Group* (NCCN, 2011) son:

- ✓ Citopenia estable: unilineal > 6 meses y multilineal o con alteraciones citogenéticas >2 meses.
- ✓ Exclusión de otras causas secundarias de displasia.

Y, al menos, 1 de los 3 criterios siguientes:

- ✓ Displasia medular $\geq 10\%$ en al menos 1 línea celular.
- ✓ Blastos medulares 5-19%.
- ✓ Cariotipo específico asociado a Síndromes mielodisplásicos: del (5q), del (20q), +8, del (7q).

En los Síndromes mielodisplásicos se tiene un proceso clonal de la célula madre hematopoyética pluripotencial, caracterizado por médula ósea normo, hipo o hiper celular con hematopoyesis inefectiva, con displasia en al menos una de las líneas hematopoyéticas y manifestaciones de falla hematológica: citopenias variables en la sangre periférica e incremento del riesgo de evolución hacia leucemia mieloide aguda. Ocurren de novo en la mayoría de los casos o puede ser secundario, asociado a la acción mutagénica de terapias previas (Jiménez Sanguino, 2016).

Su diagnóstico implica un cuidadoso análisis clínico, morfológico y de exclusión, se deben descartar procesos asociados a displasia reversible como déficit de factores madurativos, infección por diversos virus, acción de agentes citotóxicos, metales pesados, asociación a hepatopatía crónica o a otro tipo de neoplasia. El diagnóstico se basa en la evidencia morfológica de displasia-alteración de la maduración al examen de la médula ósea en el mielograma y en la biopsia; y la información obtenida de otros estudios como cariotipo, citometría de flujo u otros estudios moleculares son complementarios, pero no *sine qua non* para el diagnóstico (Jiménez Sanguino, 2016).

El cuadro clínico es dependiente de la displasia; igual o más del 10% de las células de al menos un linaje mieloide en la médula ósea y las citopenias (anemia, neutropenia y

trombocitopenia). Sin embargo el paciente puede estar asintomático. El diagnóstico puede sospecharse clínicamente o a partir de un hallazgo en un estudio de biometría hemática de rutina. Se deben investigar otras causas de citopenias: ingesta de medicamentos, infección por virus (hepatitis, parvovirus B19, VIH, VEB), deficiencias nutricionales (B12, hierro y ácido fólico), hemoglobinuria paroxística nocturna (CD55, CD59) y determinación de eritropoyetina. Además, se deberá realizar tinción de Pearls, citometría de flujo y citogenética en MO. Se recomienda realizar estudio de histocompatibilidad al diagnóstico con fines terapéuticos (Labardini Méndez, y otros, 2011).

La morfología ha constituido siempre la base del diagnóstico. En el 2001 la OMS realizó modificaciones a la clasificación franco americano británica y entre los cambios propuestos está aceptar la displasia de una sola línea para el diagnóstico, siempre que la citopenia sea inexplicable y la duración mayor de 6 meses. Se estableció además la presencia de cualquiera de las citopenias, por lo que se sustituyó el término anemia por citopenia y en el IPSS se habían establecido los límites superiores para estas citopenias: hemoglobina menor de 100 g/L, conteo absoluto de neutrófilos menor de $1.8 \times 10^9/L$ y plaquetas menor de $100 \times 10^9/L$.

Para el diagnóstico los signos de dishemopoyesis deben estar presentes en al menos el 10% de las células de cualquiera de las líneas celulares hematopoyéticas con o sin incremento de células blásticas hasta el 19%. El conteo de aproximadamente 500 células y 50 megacariocitos es necesario para establecer el porcentaje de dismorfia, por lo que el aspirado y la biopsia de médula ósea tienen gran importancia. La exclusión de otras causas es imprescindible para el diagnóstico.

En el 2008, con la reclasificación de la OMS, los Síndromes mielodisplásicos quedaron divididos en 5 subtipos y se adicionó una sexta categoría para aquellos casos que no podían ser encuadrados en ninguna otra variedad, como SMD no clasificados (pancitopenia con displasia en una sola línea celular o presencia del 1% de blastos en periferia constatados en al menos 2 ocasiones). En la revisión del 2016, el cambio más sustancial está en que desaparece el nombre de citopenia y vuelven a denominarse síndromes mielodisplásicos, otros son que la variante con sideroblastos anillados puede ser con displasia uni o multilineal y se incluye una variante provisional que es la citopenia refractaria en niños. Por otra parte, aunque no queda claro si corresponden con SMD o no, se denominaron a los trastornos donde coexistían elementos de mielodisplasia y mieloproliferación como síndromes mieloproliferativos /mielodisplásicos

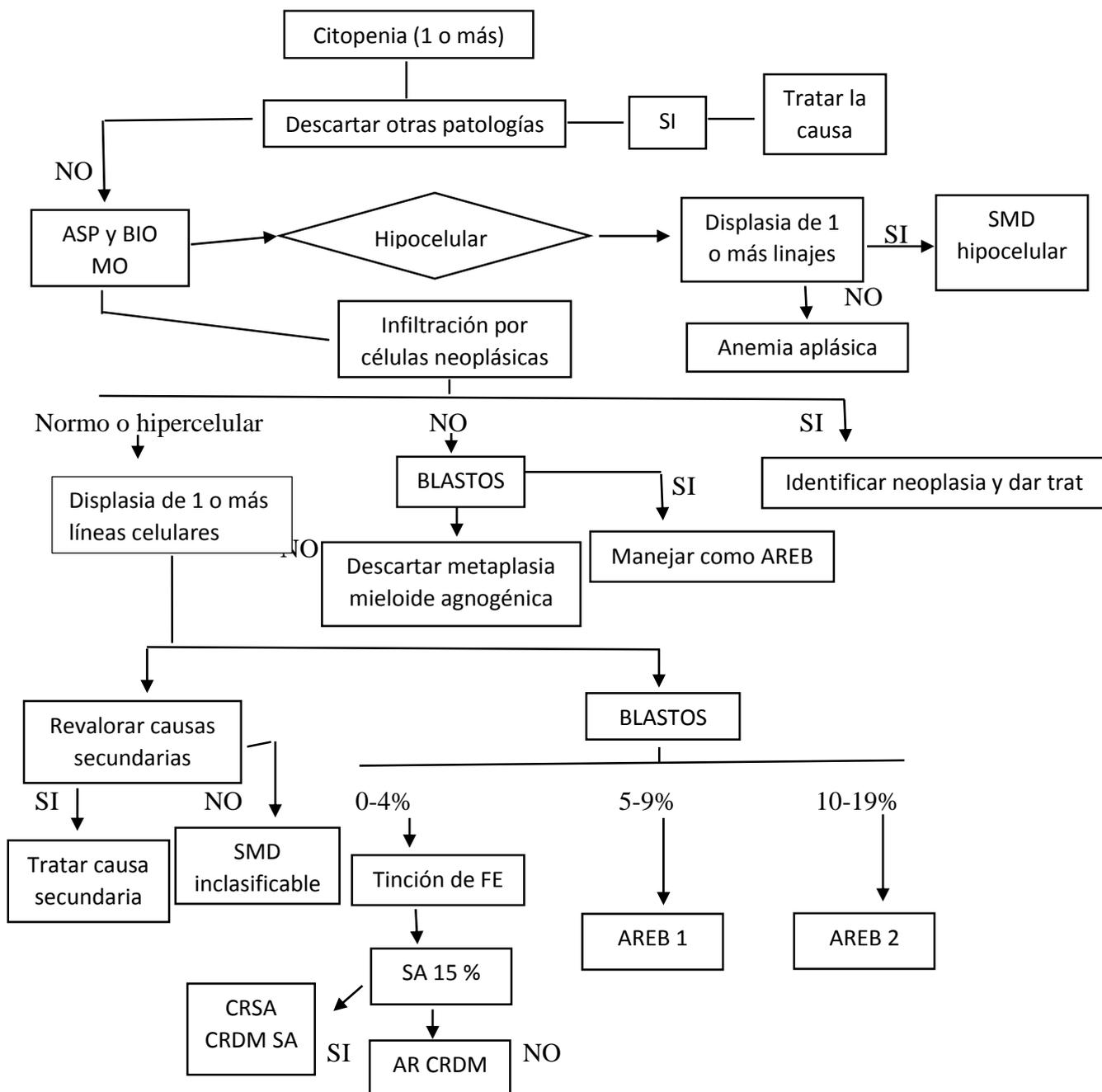
(SMP/SMD) entre los que además de la LMMC, se incluyeron la LMMJ, la leucemia mieloide crónica atípica y los SMP/SMD no clasificados y en la última revisión aparece otra variante, los SMP/SMD con sideroblastos anillados y trombocitosis (Fernández Delgado, 2016).

En la práctica diaria no siempre hay citopenias y displasia y por ello posteriormente aparecieron otras referencias a tener en cuenta como el ICUS, con o sin displasia evidente en médula ósea, en las que incluso se reportan alteraciones moleculares de aparición temprana. Además, en la práctica se aceptan las variedades hipocelulares (celularidad de la médula ósea menor de 20 % en mayores de 60 años y menor de 30% en menores de esa edad). Recientemente se han propuesto modelos pronósticos para esta variante. El diagnóstico, el pronóstico y la terapéutica requieren de los estudios citogenéticos, para enmarcar algunas variantes dentro de la clasificación actual, como en el síndrome 5 q- y además las alteraciones citogenéticas son de relevancia para aplicar el IPSS-R adecuadamente (Fernández Delgado, 2016).

El IPSS-R establecido a partir del análisis de 7012 pacientes de nuevo diagnóstico y con datos procedentes de diferentes centros del mundo, incluyó más que la afectación de las líneas celulares, la intensidad de la citopenia existente, el porcentaje de blastos en médula ósea y las alteraciones citogenéticas (Fernández Delgado, 2016).

A juicio de Fernández Delgado, 2016 en la práctica clínica definir entre el 2% y menos del 5% de blastos en la médula ósea es difícil, pero no cabe dudas de la utilidad clínica del resto de las transformaciones realizadas en relación con el índice pronóstico anterior y su correlación con la supervivencia. Se han descritos otros factores pronósticos negativos con valor independiente como: la existencia de comorbilidades fundamentalmente cardíacas, el incremento de los niveles séricos de la deshidrogenasa láctica y la beta 2 microglobulina, la fibrosis medular y la expresión de patrones anormales en la citometría de flujo.

Algoritmo 1. Diagnóstico de los Síndromes mielodisplásicos.



Fuente: Obtenido de

https://www.google.com/url?q=http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/407_IMSS_10_Sindrome_mielodisplastico/GRR_IMSS_407_10.pdf

5.11 Tratamiento de los Síndromes mielodisplásicos

La terapéutica debe ser individualizada para cada paciente, se recomienda considerar edad, performance status, grupos de riesgo y comorbilidades. El tratamiento es muy variable de un paciente a otro y dependerá del tipo y de los síntomas del paciente, la etapa de la enfermedad, la categoría de riesgo de la enfermedad, la edad y las enfermedades preexistentes y estado general del paciente. Los casos con citopenias moderadas no suelen precisar ningún tratamiento y pueden mantenerse estables durante años. En ellos es suficiente realizar controles analíticos periódicos para controlar su evolución (Kestler González, 2017).

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

Según los resultados de las pruebas de sangre y médula ósea, el médico clasificará al paciente en un grupo, ya sea de menor o mayor riesgo, y establecerá un plan de tratamiento específico (Dezern, 2019).

Tratamiento de bajo riesgo

Este grupo tiene una sobrevida 3 a 5 años con baja probabilidad de transformación a LMA, se incluyen las categorías de la OMS AR, ARSA, CRDU, CRDM, AREB I, SMD del (5q) pertenecen a grupos pronósticos de riesgo bajo o intermedio. El objetivo del tratamiento es mejorar los recuentos sanguíneos, la calidad de vida, minimizar las complicaciones infecciosas, disminuir el requerimiento transfusional y prolongar la sobrevida.

Este grupo recibe tratamiento de soporte; mientras estos pacientes presenten citopenias leves sin progresión y asintomático. El tratamiento de soporte incluye:

Transfusiones sanguíneas.

Las transfusiones sanguíneas se realizan para normalizar los niveles de citopenias de los pacientes, para tratar la anemia, la trombocitopenia o bien la neutropenia.

- **Tratamiento de la anemia:** uno de los problemas que con más frecuencia se presenta es la anemia sintomática y el cuadro de fatiga asociada. En los



últimos años hay algunos progresos en el manejo de esta anemia, sin embargo, antes de instituir un tratamiento, deben identificarse y tratarse (si es posible) otras causas de anemia que pueden estar presentes, tales como los sangramientos gastrointestinales, la hemólisis, la insuficiencia renal y las deficiencias nutricionales. Si es necesario deben realizarse estudios de hierro, ácido fólico y vitamina B-12, y corregir las causas de la deficiencia. Después de excluir todas estas posibilidades etiológicas, debe enfocarse el tratamiento de la anemia relacionada con los síndromes mielodisplásicos (Carnot Uria).

La mayoría de los pacientes experimentan síntomas de anemia. La anemia se puede tratar con transfusiones de glóbulos rojos y los pacientes 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. 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 síndromes mielodisplásicos con anemia sintomática. Tratamiento con factores de crecimiento y medicamentos, como azacitidina (Vidaza) y Lenalidomida (Revlimid), han permitido que muchos pacientes se hayan independizado de la transfusión (Kestler González, 2017).

- **Tratamiento de la neutropenia:** se han utilizado el FEC-G y el FEC-GM, y a pesar de que hay un incremento en los niveles de neutrófilos, no se ha demostrado una disminución en la frecuencia de los episodios infecciosos o una mejoría en el manejo de las infecciones. Inclusive, se ha notado que los pacientes con AREB sometidos a un tratamiento crónico con FEC-G tienen una supervivencia más corta que los no tratados. En la actualidad se recomienda que estos agentes no se utilicen de forma profiláctica crónica, y que se empleen solamente en pacientes con infecciones recurrentes o refractarias a la antibioticoterapia (Carnot Uria).
- **Tratamiento de la trombocitopenia:** en la actualidad se realizan estudios con bajas dosis de IL-11 (neumega 10 µg/kg/SC durante dos semanas seguido de dos semanas de descanso), y parecen más efectivos que la utilización de altas dosis. El danazol ha sido reportado efectividad en algunos casos (Carnot Uria).

Eritropoyetina.

La EPO debería indicarse en pacientes con síndromes mielodisplásicos de bajo riesgo con anemia sintomática, con un nivel de EPO endógena < 200 ó 500 mU/mL. La dosis inicial debería ser 30000 UI por semana SC, si no hay respuesta a las 8 semanas aumentarla hasta un máximo de 80000 UI o combinar con G-CSF 150 ug una a tres veces por semana por 6 semanas más. De no lograr respuesta con la combinación de las 2 drogas, el tratamiento se debería discontinuar (Basquiera, y otros).

Quelantes de hierro.

Los glóbulos rojos contienen hierro. Cuando se recibe muchas transfusiones, se puede acumular un exceso de hierro en el organismo, lo que se denomina sobrecarga de hierro. La terapia de quelación de hierro consiste en el uso de medicamentos para tratar a los pacientes que recibirán transfusiones frecuentes. Se recomienda que los médicos vigilen los niveles séricos de ferritina en estos pacientes. Los miembros del equipo de profesionales encargados del tratamiento también deberían realizarles pruebas para buscar signos de daño en los órganos debido a la sobrecarga de este elemento. Estos medicamentos pueden ser difíciles de tolerar, por lo que es importante que los pacientes hablen sobre los riesgos y beneficios de esta terapia con sus médicos (Dezern, 2019).

Los medicamentos empleados más comúnmente en esta terapia incluyen:

Deferasirox (Exjade, Jadenu): Este medicamento se toma diariamente por vía oral. El preparado más reciente, Jadenu, puede ser más fácil de digerir para algunos pacientes, pero es la misma medicina que el Exjade.

Mesilato de deferoxamina (DFO; Desferal): Este medicamento se administra mediante una infusión lenta por vía subcutánea o intramuscular.

Actualmente, se dispone de quelantes orales como el Deferasirox cuya dosis es 20 a 40 mg/kg una vez por día. Teniendo en cuenta que no existen trabajos randomizados y prospectivos publicados que evalúen el tratamiento quelante en pacientes con síndromes mielodisplásicos, se sugiere el empleo de agentes quelantes de hierro en pacientes que recibieron más de 20 a 30 unidades de sedimento globular (USG), presenten un ritmo transfusional >2 USG/mes, ferritina >1000 $\mu\text{g/L}$ y tengan una expectativa de vida mayor a 3 años (Consenso de Mielodisplasia, Nagasaky, 2005) con bajo índice de comorbilidades.

También se recomienda la quelación para aquellos pacientes que sean sometidos a trasplante alogénico de médula ósea (Basquiera, y otros).

Tratamiento de bajo riesgo

Los objetivos del tratamiento de alto riesgo es prolongar la sobrevida, retrasar la progresión a LMA. Este grupo de pacientes tiene una sobrevida < 1.5 años con alta probabilidad de transformación a LMA, se incluyen dentro de este grupo las categorías OMS: AREB 1 y AREB 2 y los grupos de riesgo pronóstico según IPSS Intermedio 2 o alto (Basquiera, y otros).

Las opciones de tratamiento son:

Quimioterapia intensiva.

En algunos casos, la mejor opción terapéutica es la quimioterapia intensiva, lo que se refiere a tratamientos similares a los usados para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda, aunque no se haya diagnosticado aún esta progresión a LMA. Cuando la cifra de blastos sobrepasa valores de 10-20% en médula ósea el síndrome mielodisplásico se está convirtiendo en una LMA y como tal debe tratarse anticipando esa posibilidad de progresión. En la quimioterapia se usan medicamentos para destruir células anormales o impedirles que se multipliquen.

Es una opción de tratamiento para algunas personas con síndrome mielodisplásico de alto riesgo. Esta opción se recomienda principalmente en pacientes jóvenes (<60-65 años) y en los pacientes candidatos a trasplante de médula ósea. Después de recibir altas dosis de quimioterapia el 40-60% de los pacientes logran una remisión completa de la enfermedad (aparente normalidad de la MO observada al microscopio con menos de un 5% de blastos). Sin embargo, esta respuesta no siempre es duradera y los efectos secundarios de la quimioterapia suelen ser notables cuando la edad de los pacientes es avanzada. Es por ello que la quimioterapia suele reservarse para pacientes de mal pronóstico, que disponen de un donante compatible para realizar un trasplante de médula ósea, o para aquellos que han evolucionado a una leucemia aguda.

Es importante señalar que la quimioterapia, en el caso de los síndromes mielodisplásicos, no es un tratamiento curativo. El objetivo es que la enfermedad entre en remisión (no se observen más signos de la enfermedad). Aproximadamente la mitad de los pacientes tratados con la quimioterapia intensiva pueden entrar en remisión, pero la recidiva es común y la tasa de supervivencia a largo plazo es baja. En los que tienen alteraciones citogenéticas de mal pronóstico, la posibilidad de remisión completa es mucho menor, con cualquier tratamiento.

Actualmente, la quimioterapia a dosis bajas (no intensiva) no es utilizada como opción de tratamiento, pues no ha demostrado que pueda ofrecer mejores resultados comparándolo con otros tratamientos actualmente disponibles (Kestler González, 2017).

Tratamiento hipometilante.

Estos medicamentos son una forma de quimioterapia que afecta a la manera en que los genes son controlados. Ayudan a reducir los genes que promueven el crecimiento de las células, destruyendo además aquellas que se dividen rápidamente. Estos medicamentos mejoran los recuentos sanguíneos, reducen la probabilidad de evolución a una leucemia e incluso mejora la supervivencia. Un ejemplo de agente hipometilante es la azacitidina, ésta logra la independencia de transfusiones sanguíneas, aunque la respuesta pueda ser transitoria.

La Azacitidina fue el primer medicamento aprobado por la FDA específicamente para el tratamiento de los síndromes mielodisplásicos, 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 volver a activar los genes supresores de tumores y en reprimir el síndrome mielodisplásico. Se administra mediante inyección subcutánea, se está desarrollando una fórmula oral, a la que la FDA ha concedido la clasificación de vía rápida, y está en estudios clínicos.

Azacitidina está indicado para el tratamiento de pacientes adultos que no se consideran aptos para el trasplante de células madre hematopoyéticas y que padecen: síndromes mielodisplásicos intermedios 2 y de alto riesgo, según el sistema internacional de puntuación pronóstica (IPSS) (Kestler González, 2017).

Trasplante alogénico de Médula ósea.

El único tratamiento que puede curar un síndrome mielodisplásico es el trasplante de células madre. En este tratamiento, el paciente recibe altas dosis de quimioterapia y/o irradiación corporal total para destruir las células en la médula ósea (incluyendo las células anormales). Luego el paciente recibe células madres nuevas y sanas. Existen dos tipos principales de trasplantes de células madre: el Alotrasplante (alogénico) y el autotrasplante (autólogo). Alotrasplante de células madre. Este tipo de tratamiento, en el cual se administran al paciente

por infusión intravenosa las células madre provenientes de un donante, es la opción que mejor se conoce y la única opción potencialmente curativa para los síndromes mielodisplásico.

En el autotrasplante de células madre, después de destruir a las células, el paciente recibe nuevamente sus propias células madre. Este tipo de trasplante no es un tratamiento convencional para pacientes estos, ya que sus células madre son anormales. Para un Alotrasplante de células madre, el paciente recibe células madres de otra persona (un donante). El mejor resultado del tratamiento se presenta cuando hay compatibilidad entre donante y paciente. Con menos frecuencia, el donante compatible con el paciente, no es un familiar.

El alotrasplante de células madre puede ocasionar graves, incluso fatales, efectos secundarios por lo que rara vez se utiliza en pacientes de edad muy avanzada. Debido a estos efectos secundarios, algunos médicos administran este tratamiento sólo a personas menores de cierta edad. Un tipo especial de alotrasplante, llamado alotrasplante de células madre no mieloablato, puede ser una opción para los pacientes de mayor edad. Algunas veces, a este tipo de trasplante se le llama un mini trasplante o un mini-alo. Para esta clase de trasplante, las dosis de quimioterapia y/o radiación que se administran son más bajas que las usadas para un alotrasplante convencional. Estas dosis no son lo suficientemente altas como para destruir todas las células de la médula ósea, pero son suficientes para permitir que las células del donante tomen control y crezcan en la médula ósea.

Las dosis más bajas de quimioterapia y/o radiación causan menos efectos secundarios, lo que hace a este tipo de trasplante uno más fácil de tolerar para pacientes de más edad. Aun así, algunos efectos secundarios graves persisten.

Profesora adjunta de Oncología y Medicina (Dezern, 2019) describe que “Hoy en día, hay diversas opciones de tratamiento para las personas con síndromes mielodisplásico. Los tratamientos pueden administrarse solos o en combinación”.

Los tratamientos empleados más frecuentemente para los síndromes mielodisplásico incluyen:

El enfoque de espera vigilante (observación de los conteos de células Sanguíneas): este consiste en un seguimiento atento de los conteos de células sanguíneas del paciente.

Atención de apoyo (paliativa): El tratamiento que se administra para aliviar los signos/o síntomas de una enfermedad y los efectos secundarios del tratamiento se conoce como “atención de apoyo”. La atención de apoyo es una parte importante del tratamiento de los

síndromes mielodisplásico: Transfusiones de sangre, terapia de quelación de hierro, factores de crecimiento de células sanguíneas y manejo de las infecciones.

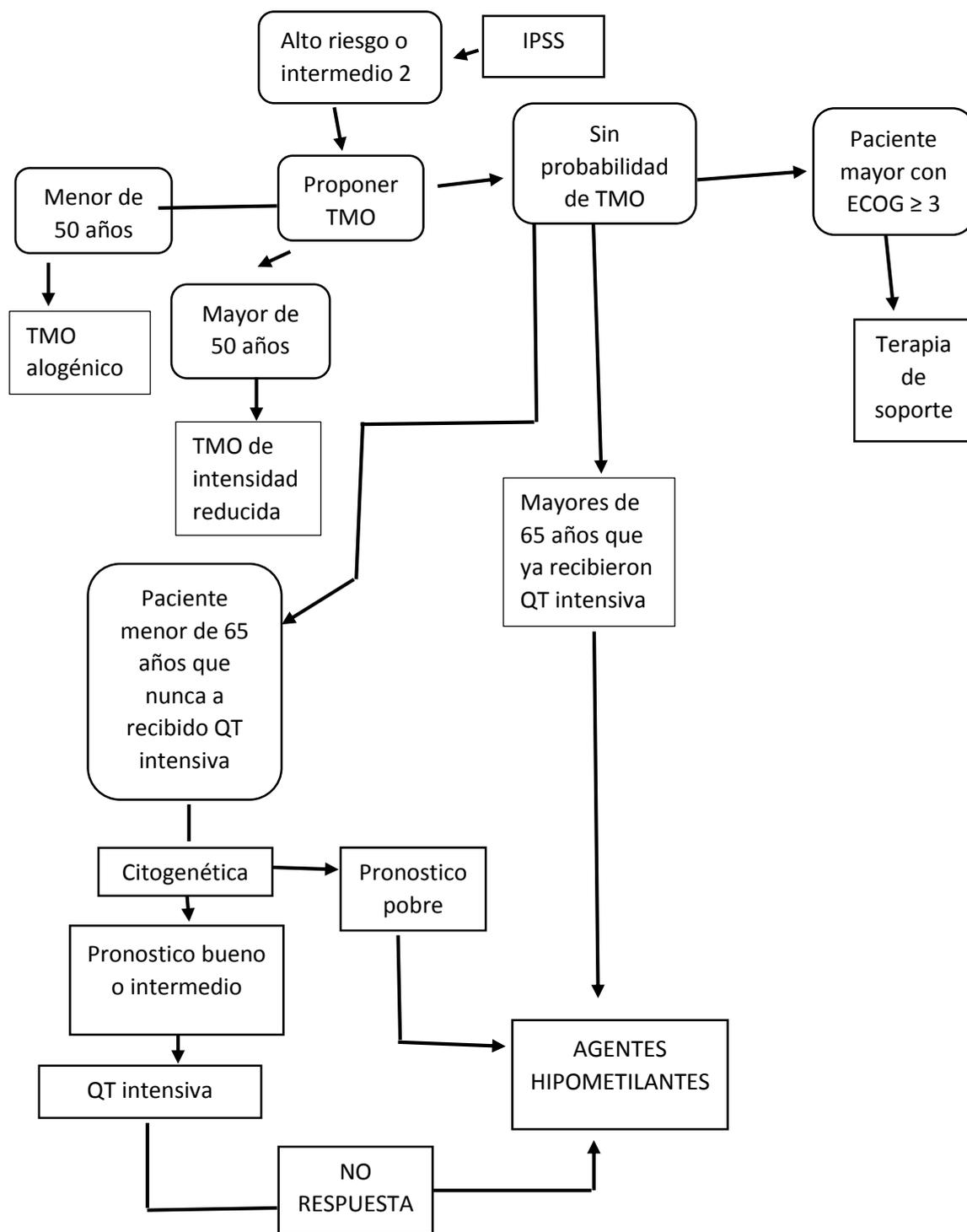
Farmacoterapia: Se usan muchos tipos distintos de medicamentos en el tratamiento de los síndromes mielodisplásico: De baja intensidad. Este término se refiere al uso de medicamentos quimioterapéuticos o inmunoterapéuticos de baja intensidad. En general, es menos probable que estos medicamentos produzcan efectos secundarios graves. Dos medicamentos quimioterapéuticos de baja intensidad están aprobados por la FDA para el tratamiento de los síndromes mielodisplásicos: Azacitidina, Decitabina.

Terapia inmunosupresora: Este tipo de terapia emplea medicamentos que inhiben ciertas partes del sistema inmunitario. Por ejemplo, en algunos tipos de síndromes mielodisplásico, los linfocitos pueden atacar a la médula ósea y hacer que deje de producir cantidades suficientes de células sanguíneas sanas. Los principales medicamentos empleados en la terapia inmunosupresora contra los síndromes mielodisplásicos son la globulina antitimocítica (ATG), la ciclosporina (Neoral) y el tacrolímús (Prograf). Sin embargo, estos medicamentos no dan buenos resultados en todos los tipos de síndromes

Terapia inmunosupresora

Terapia de alta intensidad: Este tipo de tratamiento consiste en el uso de medicamentos quimioterapéuticos intensivos, seguido de un trasplante de células madre. Para esta quimioterapia de alta intensidad se emplean medicamentos y regímenes terapéuticos típicamente empleados para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda. Debido a que estos fármacos suelen producir efectos secundarios más graves, generalmente se usan solo en el caso de síndromes mielodisplásico de alto riesgo que tienen la probabilidad de progresar hasta convertirse en leucemia mieloide aguda. La mayoría de estos medicamentos intensivos se administran por infusión intravenosa. Puede ser necesario emplear una quimioterapia de intensidad alta para el tratamiento de los pacientes que tienen un SMD en la categoría de riesgo 2 o alto según el IPSS. Entre los medicamentos empleados para esta quimioterapia pueden incluirse: usados son Citarabina (citosina arabinosida, Ara-C; Cytosar-U), Idarrubicina (Idamycin), Daunorrubicina (Cerubidine) y Mitoxantrona (Novantrone).

Algoritmo 2: Tratamiento del Síndrome mielodisplásico de alto riesgo.



Fuente: *Obtenido de https://www.google.com/url?q=http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/407_IMSS_10_Sindrome_mielodisplastico/GRR_IMSS_407_10.pdf*

5.12 Pronóstico

Los síndromes mielodisplásicos son un grupo heterogéneo de enfermedades clónales de las células hematopoyéticas pluripotentes caracterizados por la presencia de alteraciones morfológicas y funcionales de las células de las diferentes líneas hematopoyéticas, grados variables de citopenias y médula ósea generalmente normo o hiper celular. Presentan un curso clínico variable, con una supervivencia mediana inferior a dos años que está en estrecha relación con el subtipo de SMD y posible evolución a LMA (Pérez, y otros, 2012).

(Pérez, y otros, 2012) citan a (Nachtkamp et al., 2009) lo siguiente “Con la excepción de aquellos pacientes que reciben satisfactoriamente un trasplante alogénico de médula ósea (ALO-TMO), los síndromes mielodisplásicos se consideran una enfermedad incurable. Así, la mayoría de los pacientes diagnosticados de SMD fallecen de dicha enfermedad, bien por complicaciones infecciosas o por evolución a leucemia mieloblástica aguda (LMA), por lo que resulta necesario mejorar las opciones terapéuticas en estos enfermos. El pronóstico para un individuo concreto varía ampliamente y depende de diversos factores de riesgo, entre los que caben destacar las alteraciones cromosómicas, el número de citopenias, el porcentaje de blastos en MO y la dependencia transfusional, factores en los que se basan los actuales índices pronósticos (IPSS, WPSS) y permiten clasificar a los pacientes en alto y bajo riesgo de forma global. Hasta hace poco tiempo ha habido una ausencia de opciones terapéuticas satisfactorias entre dos extremos, el tratamiento de soporte y el ALO-TMO. La única opción curativa sigue siendo el ALO-TMO, mientras que otros tratamientos como quimioterapia no intensiva, agentes inmunomoduladores o inmunosupresores no han sido capaz de cambiar la historia natural de la enfermedad en los SMD de alto riesgo”.

VI. CONCLUSIONES

1. Los Síndromes mielodisplásicos son resultado de alteraciones clónales de las células germinales medulares multipotentes, que a pesar de mantener la capacidad de diferenciación hasta estadios maduros lo hacen de manera ineficaz, de esta forma las células que aparecen en sangre periférica se encuentran alteradas en número, función y morfología.
2. Las manifestaciones clínicas de los pacientes con síndromes mielodisplásicos son anemia 80 %, hemorragias 30 % e infecciones frecuentes en un 15 %, se puede encontrar esplenomegalia de 10 a 20 % y hepatomegalia de 5 a 25 % y algunos casos pueden ser asintomáticos.
3. El diagnóstico se basa en las citopenias persistentes, evidencia morfológica de displasia en el examen de biopsia y médula ósea. Presencia de alteraciones citogenéticas como deleción del 5q, deleción del 20q, ausencia del Y, monosomía 7 y trisomía 8; se emplea citometría de flujo para el estudio de marcadores (CD34, CD44, etc) y biología molecular (genes alterados: NRAS, SF3B1, RUNx1, TP53, etc).
4. Hay diversas opciones de tratamiento para las personas con síndromes mielodisplásicos, entre los que se emplean farmacoterapia, terapia inmunosupresora, terapia de alta intensidad, tratamiento hipometilante, trasplante alogénico de médula ósea; estos pueden administrarse solos o en combinación. El objetivo terapéutico es modificar el curso de la enfermedad, aumentar la supervivencia y reducir el riesgo de transformación a leucemia en algunos casos.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Boza Oreamuno, S. M. (2016). *Fundamentos de hematología*. Universidad de Costa Rica.
2. Basquiera, A., Belli, C., Canónico, V., Fazio, P., González, J., Halperin, N., . . . Pintos, N. y. (s.f.). *Sociedad Argentina de Hematología*. Obtenido de Síndromes mielodisplásicos: http://sah.org.ar/docs/395416.9.SAH_GUIA2012_GuiasSAH_SMD-Aindd.pdf
3. Bennett, J. (2009). *Fundación de Síndromes mielodisplásicos*. Obtenido de Cómo entender los Síndromes mielodisplásicos: Manual para el paciente, Sexta Edición: <https://www.google.com/url?q=https://www.mds-foundation.org/pdfnew/patient-handbooks/SpanishPatientHandbook.pdf>
4. Carnot Uria, J. (s.f.). *Hematología, Manual de Prácticas Médicas- Hospital Hermanos Ameijeiras*. Obtenido de Síndromes mielodisplásicos: Diagnóstico, estudio y tratamiento: <https://www.google.com/url?q=http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/hematologia/smdarreglado.pdf>
5. Dezern, A. E. (2019). *Sociedad de Leucemia y Linfoma*. Obtenido de Síndromes mielodisplásicos: La información más reciente para pacientes y cuidadores: https://www.lls.org/sites/default/files/file_assets/PS22S_SPAN_MDS_Booklet_2019.pdf
6. Fernández delgado, N. (2016). *Revista Cubana de hematología, inmunología y hemoterapia*. Obtenido de Síndrome mielodisplásico: Una mirada al último decenio: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubheminhem/rch2016/rch164b.pdf>
7. Fernandez Delgado, N. y. (s.f.). *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y hemoterapia*. Obtenido de Instituto de Hematología e inmunología, Síndrome mielodisplásico. I. Biología y clínica: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892000000100001
8. Grupo latinoamericano de Síndromes mielodisplásicos (GLAM). (s.f.). *Guía para el paciente con Síndrome mielodisplásico y su cuidador*. Obtenido de <https://www.google.com/url?q=http://www.grupoglam.org/pdf/descargarguia.pdf>
9. Jiménez Sanguino, S. I. (Enero a marzo de 2016). *Síndrome mielodisplásico, Un reto en medicina clínica-hematología*. Obtenido de <https://www.google.com/url?q=http://www.scielo.org.co/pdf/amc/v41n1/v41n1a04.pdf>

10. Kestler González, K. (Abril de 2017). *AEAL, Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y leucemia*. Obtenido de Síndromes mielodisplásicos: Guía para pacientes y familiares: Volumen 13. https://www.google.com/url?q=http://www.aeal.es/nueva_web/wpcontent/uploads/2018/02/GUIA_SMD_AEAL.pdf
11. Kornblihtt, L. y. (Septiembre a Diciembre de 2010). *Sección de hematología servicio de clínica médica; Departamento de hematología, Hospital de clínicas*. Obtenido de Hematología (Volumen 14. N°3: Pag 79-85), Síndromes mielodisplásicos: Aspectos epidemiológicos: <http://www.sah.org.ar/revista/numeros/vol14.n3.7985.pdf>
12. Labardini Méndez, J. R., Hernández, M. C., Cervera Ceballos, E., Corrales Alfaro, C., Balbuena Martínez, M., Barbosa Ibarra, A. A., . . . López Navarro, O. G. (2011). *Instituto Nacional de Cancerología*. Obtenido de Oncoguía: Síndromes Mielodisplásicos: <http://incanmexico.org/revistainvestiga/elementos/documentosPortada/1327326060.pdf>
13. Llobet, V. A. (2015). *Universidad autónoma de Barcelona, Facultad de Biociencia, Departamento de Biología celular, fisiología e inmunología*. Obtenido de Estudios de perfiles moleculares en pacientes con Síndromes mielodisplásicos: <https://www.google.com/url?q=https://core.ac.uk/download/pdf/78544806.pdf>
14. Pérez, Á., Sánchez, J., Rodríguez, J., Hernández, F., García, A., González, J., . . . Sánchez, M. y. (2012). *Grupo Andaluz de Síndromes mielodisplásicos*. Obtenido de Guía Andaluza de Síndromes mielodisplásicos: https://www.hematologia.hc.edu.uy/images/Guia_Andaluza_SMD.pdf
15. Sanz, G. (5 de Abril de 2012). *Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos (GESMD)*. Obtenido de Guías españolas de diagnóstico y tratamiento de los síndromes mielodisplásicos y la leucemia mielomonocítica crónica; Volumen 97, suplemento 5: https://gesmd.es/pdfs/guias_smd/Haematologia_Guias_SMD.pdf
16. Filippini, S., & Flores, G. y. (Mayo a Agosto de 2017). *Servicio de Endocrinología y Hematología, Hospital Durand; Servicio de Hematología del Sanatorio Sagrado Corazón*. Obtenido de El rol del sistema inmune en la patogenia de los síndromes mielodisplásicos y sus implicancias terapéuticas. Hematología Volumen 21 n° 2: Pag 188-196: <https://www.google.com/url?q=http://revistahematologia.com.ar/index.s/Revista/article/download/153/143/>

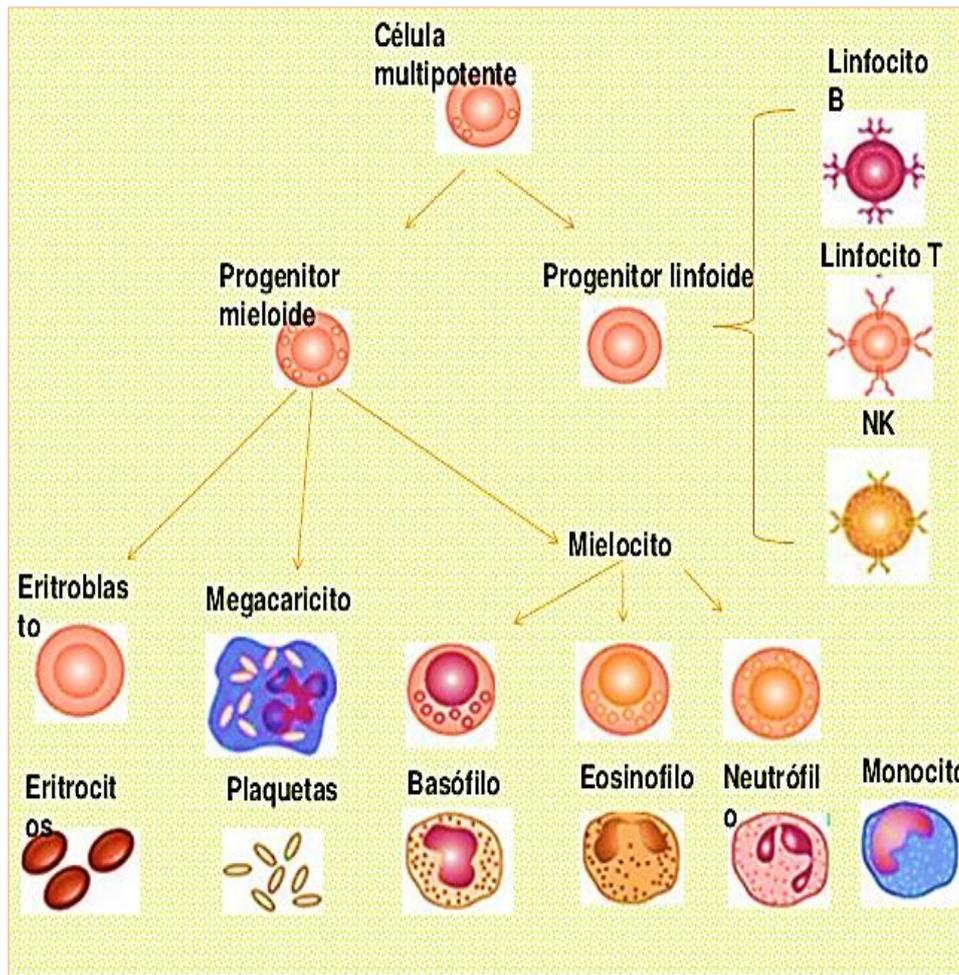
17. Rodríguez José, H. y. (Octubre de 2010). *Revista médica de rosario, Argentina. Cátedra de Hematología, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, UNR*. Obtenido de Actualización en Síndromes Mielodisplásicos: <https://www.google.com/url?q=http://www.circulomedicorosario.org/Upload/Directos/Revista/0a99e3Rodriguez.pdf>
18. Sánchez Castro, J. (2014). *Universidad de Lleida, Departamento de Medicina: Tesis Doctoral*. Obtenido de Valoración del pronóstico de las diferentes alteraciones del cromosoma 17 en pacientes con síndromes mielodisplásicos.: https://googleweblight.com/sp?u=https://www.elsevier.es/es-revista-educacion-medica-71-articulo-signos-sindromes-enfermedades-con-nombre-S1575181317300670&grqid=4_GEOtfG&hl=es-NI
19. Sociedad americana contra el cáncer. (12 de 11 de 2012). *American cáncer society*: Obtenido de: [https://www.google.com/url?q=http://www.oncologia.org.ve/site/userfiles/svo/Sindromes%2520mielo displasicos.pdf](https://www.google.com/url?q=http://www.oncologia.org.ve/site/userfiles/svo/Sindromes%2520mielo%20displasicos.pdf)

VIII. ANEXOS

ABREVIATURAS

ADN: <i>Ácido Desoxirribonucleico</i>	HPN: <i>Hemoglobinuria paroxística nocturna</i>
AH: <i>Agentes hipometilantes</i>	IL: <i>Interleucina</i>
ARN: <i>Ácido Ribonucleico</i>	IPSS: <i>International Prognostic Scoring System</i>
AEE: <i>Agentes estimulantes de la eritropoyesis</i>	IPSS-R: <i>IPSS Revisado</i>
ALO-TMO: <i>Trasplante alogénico de médula ósea</i>	LDH: <i>Lactato deshidrogenasa</i>
AREB: <i>Anemia refractaria con exceso de blastos</i>	LMMC: <i>Leucemia mielomonocítica crónica</i>
ARSA: <i>Anemia Refractaria con Sideroblastos en Anillo</i>	LMA: <i>Leucemia mieloide aguda</i>
CG: <i>Citogenética convencional</i>	MO: <i>Médula ósea</i>
CMV: <i>Citomegalovirus</i>	MPO: <i>Mieloperoxidasa</i>
CRDU: <i>Citopenia refractaria con Displasia Unilinaje</i>	OMS: <i>Organización Mundial de la Salud</i>
CRDM: <i>Citopenia refractaria con Displasia Multilinaje</i>	PAS: <i>Tinción de ácido peryódico de Schiff</i>
del (5q): <i>Delección del brazo largo del cromosoma 5.</i>	PILA: <i>Precursores Inmaduros de Localización Anormal</i>
EPO: <i>Eritropoyetina</i>	RA: <i>Anemia refractaria</i>
FAB: <i>Grupo Francés-Americano-Británico</i>	RN: <i>Neutropenia refractaria</i>
FAG: <i>Fosfatasa alcalina granulocitaria</i>	RT: <i>Trombocitopenia refractaria</i>
FISH: <i>Hibridación in situ fluorescente</i>	SIDA: <i>Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida</i>
GESMD: <i>Grupo español de Síndromes mielodisplásicos</i>	SG: <i>Supervivencia global</i>
GLAM: <i>Grupo latinoamericano de Síndromes mielodisplásicos</i>	SMD: <i>Síndrome mielodisplásico</i>
Hb: <i>Hemoglobina</i>	SMP: <i>Síndrome mieloproliferativo</i>
HUMARA: <i>Human androgen receptor X-chromosome inactivation assay</i>	SP: <i>Sangre periférica</i>
Hto: <i>Hematocrito</i>	TMO: <i>Trasplante de médula ósea</i>
	USG: <i>Unidades de sedimento globular</i>
	VCM: <i>Volumen corpuscular medio</i>
	VHB: <i>Virus de la Hepatitis B</i>
	VHC: <i>Virus de la Hepatitis C</i>

Figura 1. Esquema de la Hematopoyesis.



Fuente: Obtenido de <https://pt.slideshare.net/mobile/JoshuaPV/esquema-hematopoyesis-7/2>

Figura 2. Actividades de las principales citocinas involucradas en la hematopoyesis.

Citocinas	Acción
IL 1	Induce la producción de otras citocinas de muchas células, trabaja en sinergia con otras citocinas en las células hematopoyéticas primitivas
IL 2	Factor de crecimiento de células T
IL 3	Estimula el crecimiento de múltiples tipos de células mieloides, involucradas en la hipersensibilidad de tipo retardado
IL 4	Estimula el crecimiento de las células B y modula la respuesta inmune al afectar el cambio de clase de inmunoglobulina
IL 5*	Factor de crecimiento de eosinófilos y afecta la función de las células maduras
IL 6	Estimula el crecimiento de linfocitos B; trabaja en sinergia con otras citocinas en progenitores megacariocíticos
IL 7*	Regulador principal del crecimiento temprano de linfocitos
IL 9	Producido por linfocitos th2; coestimula el crecimiento de múltiples tipos de células mieloides
IL 11	Comparte actividades con IL 11; también afecta la mucosa intestinal
IL 15*	Modula la actividad de los linfocitos T y estimula la proliferación de células natural killer
IL 21	Afecta el crecimiento y la maduración de células B, T y natural killer
SCF*	Afecta a las células hematopoyéticas primitivas de todos los linajes y al crecimiento de basófilos y mastocitos
EPO*	Estimula la proliferación de progenitores eritroides
M-CSF*	Promueve la proliferación de progenitores monocíticos
G-CSF	Estimula el crecimiento de los progenitores neutrofilicos, actúan en sinergia con IL 3 en las células mieloides primitivas y activa los neutrófilos maduros
GM-CSF	Afecta a los progenitores de granulocitos y activa macrófagos
TPO*	Afecta a las células madres hematopoyéticas y a los progenitores megacariocíticos

Fuente: Instituto Nacional de Cancerología; Facultad de México, Hematopoyesis (proliferación, diferenciación y maduración celular); Velázquez Figueroa Juan Manuel, residente de hematología (18, marzo 2015)

Obtenido de:

https://www.google.com/url?q=http://incanmexico.org/wp_hematologia/wpcontent/uploads/HEMA_TOPOYESIS.pdf

Figura 3. Morfología característica de los Síndromes mielodisplásicos

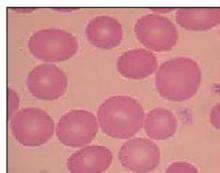
A. Serie Roja.

B. Serie Granulocítica.



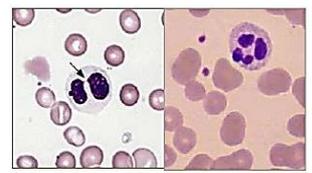
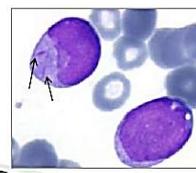
Morfología

- Anemia 90% normocítica normocrómica , macrocítica
- Punteado basófilo
- Presencia de elementos nucleados de serie roja con cambios megaloblásticos o diseritropoyéticos



Morfología

- Leucopenia (50%) Neutropenia
- Hiposegmentación; anomalía de Pelger-Hüet
- Gránulos disminuidos o ausentes
- Blastos (con o sin bastones de Auer)



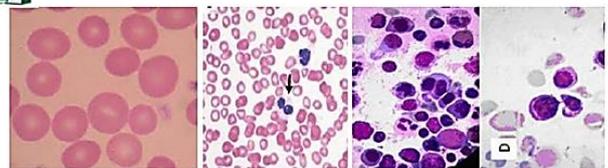
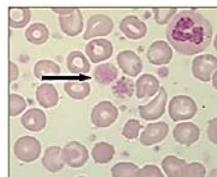
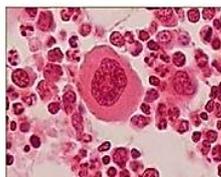
C. Serie Megacariocítica

D. Morfología de las series hematopoyéticas.



Morfología

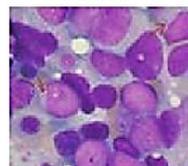
- Trombocitopenia (50%)
- Plaquetas gigantes (agranulares o hipergranulares)



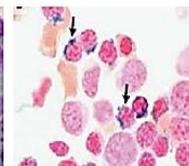
Macroovalocitos

Pelger Huet

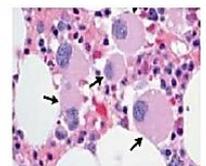
Diseritropoyesis



Blastos



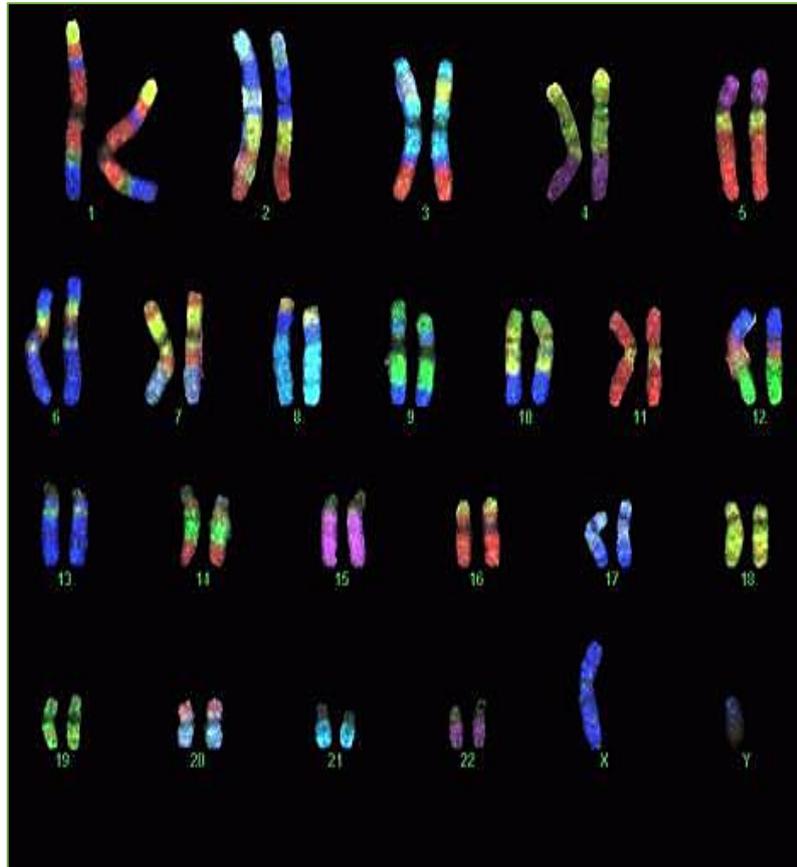
Sideroblastos en anillo



Megacariocitos hipolobulados

Fuente: Obtenido de <https://www.slideshare.net/cursobianualMI/sindromes-mielodisplasicos>

Figura 4. Cariotipo normal de los cromosomas.



Fuente: Obtenido de

<https://www.elmundo.es/blogs/elmundo/diariodeunaembarzadainexperta/2014/04/20/semana-12-soy-un-buen-horno-para-bollos.html>

Figura 5. Alteraciones citogenéticas más frecuentes en los síndromes mielodisplásicos.

Tipo de alteración	Localización
<i>Delección parcial de un cromosoma</i>	<i>5q, 20q, 7q, 11q, 12q, 13q</i>
<i>Pérdida de un cromosoma</i>	<i>Monosomía 7 y 17, pérdida del Y</i>
<i>Ganancia de cromosoma</i>	<i>t(3;3) (q21; q26) t(1;7) (p11;p11) t(5;17) (p11;p11) t(7;17) (p11;p11) t(5;7) (q11;p11)</i>
<i>Traslocaciones</i>	<i>Involucran más de 2 cromosomas</i>
<i>Alteraciones complejas</i>	<i>iso (17q) inv(3) (q21;q26)</i>
<i>Otras</i>	

Fuente: *Revista Cubana de Hematología, inmunología e inmunoterapia, Dra. Norma Fernández Delgado y Dr. Porfirio Hernández Ramírez; Artículo de revisión, Síndrome mielodisplásico., Biología y clínica. Obtenido de:*

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892000000100001

Figura 6. Otros estudios de laboratorio que muestran alteraciones en los síndromes mielodisplásicos.

En los estudios de laboratorio de los pacientes con SMD se han encontrado diversas alteraciones entre las que se encuentran:

- *Aumento de los niveles de hemoglobina fetal.*
- *Disminución de enzimas eritrocitarias (sobre todo PK).*
- *Adquisición de una hemoglobina H.*
- *Disminución en algunos casos de la fosfatasa alcalina leucocitaria.*
- *Déficit en la función de los neutrófilos (quimiotaxis, fagocitosis, capacidad bactericida).*
- *Incremento de la muramidasa en sangre y orina.*
- *Trastornos de la función plaquetaria (disminución de la agregación con epinefrina y colágeno).*
- *Aumento del hierro sérico, aumento de la saturación de la transferrina, aumento de la ferritina.*
- *Aumento de la bilirrubina indirecta (eritropoyesis ineficaz), la LDH y el ácido úrico.*

Fuente: *Manual de Prácticas Médicas- Hospital Hermanos Ameijeiras. Dr. José Carnot Uria, Diagnostico de Síndromes mielodisplásicos: Diagnostico, estudio y tratamiento.*

Obtenido de:

<https://www.google.com/url?q=http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/hematologia/smdarregrado.pdf>

Figura 7. Genes que suelen estar mutados en los pacientes con síndromes mielodisplásicos se resumen en la siguiente tabla.

STAG2	SF3B1	GBL	EZH2	ASXL1	SRSF2
DNMT3A	RUNX1	TP53	NRAS	IDH1	JAK2
SETBP1	IDH2	U2AF1	ZRSR2	TET2	ETV6

Fuente: Fuente: Sociedad de Leucemia y Linfoma. Amy Elizabeth DeZern (2019), *La información más reciente para pacientes y cuidadores. Obtenido de:* https://www.lls.org/sites/default/files/file_assets/PS22S_SPAN_MDS_Booklet_2019.pdf

Figura 8. Alteraciones moleculares más frecuentes en los síndromes mielodisplásicos.

Gen	Tipo de anomalía	Frecuencia %
RAS	Mutación puntiforme	10-40
N ó K	(Codon 12-13-61)	
FMS	Mutación puntiforme (Codon 969 0 301)	5-10
P53	Mutación puntiforme (Por delección de un alelo)	5
MDM 2		70
BCL 2	Sobreexpresión de proteínas	30
MDR 1		30

Fuente: Revista Cubana de Hematología, inmunología e inmunoterapia, Dra. Norma Fernández Delgado y Dr. Porfirio Hernández Ramírez; Artículo de revisión, Síndrome mielodisplásico., *Biología y clínica. Obtenido de:* http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892000000100001

Figura 9. Medicamentos empleados comúnmente en los tratamientos estándar y en los ensayos clínicos de los síndromes mielodisplásicos.

<p>Agentes hipometilantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Azacitidina (Vidaza®) • Decitabina (Dacogen®) 	<p>Quelantes del hierro:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mesilato de deferoxamina (DFO, Desferal®) • Deferasirox (Exjade®)
<p>Terapia inmunosupresora:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Globulina antitimocítica (ATG, Thymoglobulin®) • Ciclosporina (Neoral®) • Tacrolimús (Prograf®) 	<p>Inhibidor de la tirosina quinasa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mesilato de imatinib (Gleevec®)
<p>Inmunomodulador:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lenalidomida (Revlimid®) 	<p>Factores de crecimiento de células sanguíneas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF, en inglés): figrastim (Neupogen®), pegfigrastim (Neulasta®) • Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF, en inglés): sargramostim (Leukine®) • Epopoyetina alfa (Procrit®) • Darbepoyetina alfa (Aranesp®) • Romiplostim (Nplate®) • Eltrombopag (Promacta®)
<p>Quimioterapia de alta intensidad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Citarabina (citosina arabinosida, Ara-C; Cytosar-U®) • Idarrubicina (Idamycin®) • Daunorrubicina (Cerubidine®) • Mitoxantrona (Novantrone®) 	

Fuente: Sociedad de Leucemia y Linfoma. Amy Elizabeth DeZern (2019), *La información más reciente para pacientes y cuidadores*. Obtenido de:

https://www.lls.org/sites/default/files/file_assets/PS22S_SPAN_MDS_Booklet_2019.pdf

Síndrome mielodisplásico y sus variantes

A continuación, se presentará las siguientes tablas que abordará como tema “Síndromes mielodisplásicos y sus variantes”. En el cual se describirá aspectos tales como Autor (es), año de la publicación, país donde se realizó dicha investigación y un resumen del estudio.

Tabla A	
Autor	Norma D. Fernández Delgado
Año de publicación	2016
País	La Habana, Cuba
Resumen	Los síndromes mielodisplásicos, ahora denominados por la Organización Mundial de la Salud como neoplasias mieloides, han sufrido grandes cambios en los últimos años. Se han identificado nuevos elementos en su fisiopatología con influencia en el diagnóstico, pronóstico y terapéutica de estos pacientes. Múltiples y profundos descubrimientos han ocurrido en la biología molecular, la citogenética y el inmunofenotipaje de la enfermedad, que sientan las bases para nuevas terapéuticas, ya en investigación.
Fuente: <i>Revista Cubana de Hematología, Inmunología e Inmunoterapia. Síndromes mielodisplásicos: Una mirada al último Decenio. Norma Fernández Delgado. La Habana, Cuba (2016).</i>	
Obtenido: https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubhemimhem/rch-2016/rch164b.pdf	

Tabla B	
Autor	Norma Fernández Delgado y Porfirio Hernández Ramírez
Año de publicación	Sin fecha
País	Cuba
Resumen	<p>Los síndromes mielodisplásicos constituyen un grupo de trastornos clónales caracterizados por citopenias progresivas y dishematopoyesis. La etiología de los SMD primarios es desconocida y los secundarios pueden deberse al uso de agentes antineoplásicos, productos químicos y en los niños, se asocian con enfermedades constitucionales. Sus características biológicas generales incluyen las alteraciones de la hematopoyesis, que pueden ir acompañadas por alteraciones citogenéticas, moleculares e inmunológicas. Para el diagnóstico es necesario que la dishematopoyesis afecte, al menos, el 10 % de las células en cada una de las series. En el 80 % de las biopsias de médula ósea se observan signos de dismegacariopoyesis y desorganización en la arquitectura hematopoyética habitual.</p> <p>Recientemente se ha planteado la existencia de variantes de SMD, entre ellos el hiperfibrótico, el temprano y el SMD con características de síndrome mieloproliferativo. El diagnóstico de SMD es por exclusión, por lo que es necesario en el diagnóstico diferencial destacar algunos procesos que pueden presentar alteraciones mielodisplásicas, entre ellos las anemias por deficiencia de vitamina B12, ácido fólico o piridoxina, las hepatopatías crónicas, la anemia de las enfermedades crónicas, el tratamiento con quimioterápicos, la infección por el virus del SIDA y la aplasia medular, entre otros.</p>
<p>Fuente: <i>Revista Cubana de Hematología, Inmunología e Inmunoterapia. Síndrome mielodisplásico: Biología y clínica. Norma Fernández Delgado y Porfirio Hernández Ramírez.</i></p> <p>Obtenido de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892000000100001</p>	

Tabla C	
Autor	Filippini S, Flores G y Iastrebnner M
Año de publicación	2017.
País	Buenos Aires, Argentina.
Resumen	<p>El SMD es un grupo heterogéneo de enfermedades. El clon mielodisplásico surgiría como consecuencia de cambios genéticos/epigenéticos que se desarrollan en individuos susceptibles, durante el proceso de envejecimiento, favorecidos por la exposición a diversos tipos de estrés, o a la presencia de moléculas o mediadores generados por una condición inflamatoria existente o pasada.</p> <p>Se ha observado que tanto los cambios en la expresión génica como la preexposición a moléculas inflamatorias son capaces de desencadenar la activación de vías de señalización de la inmunidad innata con la posterior secreción de citoquinas, quimioquinas y factores de crecimiento, que crean un microambiente inflamatorio en la MO. Como consecuencia de ello, las células progenitoras hematopoyéticas incrementan su tasa de proliferación, la expresión de Fas y otros receptores en su superficie, reclutando células inmunes como linfocitos NK y T citotóxicos CD8 +. La expresión de receptores de muerte, la señalización persistente de vías inflamatorias y la citotoxicidad mediada por células T inducen apoptosis de algunas células progenitoras. Sin embargo, no está claro si las células que mueren pertenecen al clon normal, mielodisplásico o ambos. La apoptosis intramedular disminuye el número de progenitores funcionales en MO, lo que resulta a su vez en una menor cantidad de células completamente diferenciadas. Además, los defectos intrínsecos en el potencial de diferenciación del clon mielodisplásico y la señalización sostenida de las vías inflamatorias producen una diferenciación desregulada y sesgada hacia el linaje mieloide. El aumento de la tasa de proliferación en SMD hace que las células progenitoras mieloides sean más propensas a la acumulación de aberraciones</p>

<p style="text-align: center;">Resumen</p>	<p>epigenéticas/genéticas adicionales. Además, mecanismos desconocidos producen cambios en la expresión de receptores celulares y, probablemente, también en la expresión de otras moléculas, que conducen a resistencia a la apoptosis de las células malignas. En conjunto, todas estas alteraciones confieren al clon SMD una ventaja de supervivencia y contribuyen a su proliferación aberrante. La alteración de estos procesos celulares que prevalecen en MO está acompañada por el reclutamiento de células inmunomoduladoras, que probablemente son provocados por los cambios en el entorno de citoquinas/quimioquinas (IL-4, IL-10 y TGFβ) y factores de crecimiento (VEGF, TNFα, trombopoyetina, etc.) y por la modulación de la actividad de las células T regulatorias Tregs. El aumento de la actividad de las células Tregs le confiere resistencia inmune al clon mielodisplásico, permitiendo la proliferación anormal de células que escapan a la vigilancia del sistema inmunitario y aumentando el riesgo de progresión a LMA. Hay muchas evidencias de que la inmunidad desempeña un papel complejo y ambiguo en SMD. La inflamación crónica que se genera como consecuencia de la respuesta inmune tiene un efecto sistémico que empeora el síndrome. La actividad inmunitaria es ciertamente variable según las distintas etapas de la enfermedad. La comprensión del papel dual que ejerce el sistema inmune en los SMD constituye un desafío y son necesarios estudios clínicos rigurosos para poder establecer el valor de la manipulación del sistema inmune como una forma posible de tratamiento de esta patología.</p>
<p>Fuente: Hematología: El rol del sistema inmune en la patogenia de los síndromes mielodisplásicos y sus implicancias terapéuticas. Mayo-Agosto 2017. Obtenido de: https://www.google.com/url?q=http://revistahematologia.com.ar/index.s/Revista/article/download/153/143/</p>	

Tabla D	
Autor	R. Díaz Beveridge, J. Aparicio Urtasun
Año de publicación	2003
País	Valencia, España.
Resumen	<p>Las neoplasias hematológicas secundarias representan una complicación grave del tratamiento oncológico. Se desconoce su incidencia real dada la heterogeneidad de los tumores primarios, su pronóstico y su tratamiento. Suelen manifestarse como leucemias agudas y síndromes mielodisplásicos y, entre ellos, destacan dos entidades nosológicas con características clínicas y citogenéticas propias: la asociada al empleo de alquilantes y aquella secundaria al uso de epipodofilotoxinas. El diagnóstico se basa en la sospecha clínica, las alteraciones morfológicas y el estudio citogenético. Su pronóstico es uniformemente desfavorable. La quimioterapia convencional tiene un objetivo paliativo y sólo el trasplante alogénico permite la curación en un número limitado de casos. Por ello deben optimizarse las pautas terapéuticas en aquellas neoplasias primarias con posibilidad de obtener largas supervivencias y mantener a los pacientes en programas de seguimiento prolongado.</p>
<p>Fuente: Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario La Fe. Valencia. <i>Leucemias agudas y síndromes mielodisplásicos secundarios al tratamiento oncológico</i></p> <p>Obtenido de: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992003000500009</p>	

Tabla E	
Autor	César Borjas Gutiérrez, Martín Daniel Domínguez Cruz y Juan Ramón González García.
Año de publicación	2016
País	Guadalajara, Jalisco, México.
	<p>Los síndromes mielodisplásicos son un grupo de alteraciones que involucran a las células madre hematopoyéticas, caracterizadas por citopenia(s), displasia en una o más líneas celulares, hematopoyesis ineficaz y riesgo mayor para desarrollar leucemia aguda mieloblástica. Su clasificación es complicada debido a la heterogeneidad citogenética que condiciona un fenotipo morfológico y clínico también variable. El valor pronóstico de las alteraciones citogenéticas ha sido analizado en estudios multicéntricos y culminó con el desarrollo del Sistema Internacional Revisado de Puntaje Pronóstico (IPSS-R), que analiza cinco variables pronósticas, entre las que destaca el estudio citogenético. Este estudio ha identificado cinco categorías con valor pronóstico: muy bueno, bueno, intermedio, malo y muy malo. El conocimiento de tales alteraciones ha conducido al estudio de genes involucrados en los distintos arreglos cromosómicos, habiendo identificado mutaciones en cerca de 50 genes, mismos que están relacionados con la transducción de señales, la metilación ADN, la regulación de la transcripción y con el proceso de corte y empalme del ARN. Actualmente el estudio citogenético es el estándar de oro para el correcto estudio y clasificación de los SMD.</p>
<p>Fuente: División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco, México. La citogenética de los síndromes mielodisplásicos y su impacto como factor pronóstico.</p>	