



KNOWLEDGE

IS POWER

# COMPRENDA SU SMD

Conozca su Puntuación, su Subtipo y su Mutación

**Este folleto tiene como objetivo ayudarlo a comprender mejor el diagnóstico del SMD. Fue creado por el personal de la MDS Foundation, la junta directiva y líderes médicos y científicos, para explicar los diversos subtipos del SMD; cómo se diseña un sistema de puntuación de pronóstico y dónde se podría posicionar usted con la ayuda de su médico y otros profesionales de la salud.**

**Aprenderá sobre las células sanguíneas normales y anormales, blastos leucémicos, recuentos sanguíneos, cromosomas y mutaciones moleculares que pueden ayudar a su proveedor en la modificación de su subtipo y, posiblemente, a seleccionar el tipo de terapia necesaria para usted.**

## ¿Conoce su puntuación de riesgo, su subtipo y su perfil de mutaciones genéticas?

El tratamiento del SMD se individualiza en función de la puntuación de riesgo del paciente (IPSS-R e IPSS-M), el subtipo y, en cierta medida, la mutación genética. Saber esto les permitirá a los pacientes y a sus cuidadores asumir un papel más activo en las decisiones de su tratamiento y abogar por tratamientos adecuados que puedan prolongar la vida y mejorar su calidad.

La siguiente información está diseñada para ayudarlo a comprender cómo se determinan la puntuación de riesgo y el subtipo, así como para darle información general sobre las mutaciones genéticas que se encuentran comúnmente en los SMD y la importancia de las pruebas genéticas para estas mutaciones.

Conocer la puntuación de riesgo y el perfil de subtipo y mutación genética ayudará a facilitar las pláticas con su proveedor de atención médica sobre lo que esto significa para usted personalmente y lo ayudará a elegir las mejores opciones de tratamiento.

**PUNTUACIÓN IPSS-R:** El IPSS-R es un sistema de clasificación que los médicos usan para ayudar a predecir el riesgo que una persona tiene de desarrollar leucemia mieloide aguda y cuál sería la supervivencia general sin tratamiento.

**PUNTUACIÓN IPSS-M:** El IPSS-M es el calculador de pronóstico del SMD más nuevo que combina el perfil genómico con parámetros hematológicos y citogenéticos, lo cual mejora la estratificación del riesgo de los pacientes con SMD.

**SUBTIPO DE SMD:** El SMD se clasifica en varios subtipos diferentes según las siguientes características: Recuento de células sanguíneas, porcentaje de blastos en la médula ósea y citogenética.

**PERFIL DE MUTACIÓN:** Las mutaciones genéticas ocurren cuando un gen se daña y altera la información genética. Las mutaciones pueden potencialmente identificar qué terapias son efectivas para tratar su enfermedad.

## Sistema de puntuación IPSS-R

El pronóstico y la evolución de la enfermedad pueden variar bastante entre pacientes con SMD según el tipo de SMD y la categoría de riesgo (estimación de la gravedad). El sistema más utilizado para estimar la gravedad del SMD es el Sistema Internacional de Puntuación Pronóstica (IPSS, por su sigla en inglés). Este sistema fue revisado y ahora se conoce como Sistema Internacional de Puntuación Pronóstica Revisado (IPSS-R, por su sigla en inglés). El IPSS-R se puede utilizar para calcular la expectativa de vida (supervivencia) de un paciente recién diagnosticado con SMD sin tratamiento y para calcular el riesgo de desarrollar leucemia mieloide aguda (LMA).

La biopsia y el aspirado de médula ósea, la citogenética y el análisis de sangre periférica (hemograma, diferencial y recuento de plaquetas) se utilizan para determinar la categoría de riesgo. El impacto de las características moleculares todavía no se incluye en este sistema. Es importante saber que estos criterios se utilizan para guiar la selección del tratamiento y para orientar el asesoramiento al paciente y al cuidador. No representan a



pacientes que estén recibiendo un tratamiento cuya supervivencia pueda ser prolongada.

Hay cinco puntuaciones de riesgo general en el IPSS-R con supervivencia estimada y riesgo medio de LMA:

Puntuación	<1.5 Muy bajo	>1.5-3 Bajo	>3-4.5 Inter-medio	>4.5-6 Alto	>6 Muy alto
Supervivencia Global (media)	8.8 años	5.3 años	3.0 años	1.6 años	0.8 años
Riesgo de LMA en el 25 % de los pacientes (mediana)	No alcanzado	10.8 años	3.2 años	1.4 años	0.73 años

## Valores Pronósticos para Determinar la Puntuación IPSS–R

Para determinar su categoría de riesgo se utilizan una biopsia y un aspirado de médula ósea, citogenética y recuentos de sangre periférica (muy bajo, bajo, intermedio, alto, muy alto). En las siguientes páginas aprenderá más sobre cada uno de estos.

### CITOGÉNICA

La citogenética es el estudio de la estructura y función de los cromosomas. Largas cadenas de ADN se enrollan con proteínas para formar los cromosomas. Una anomalía cromosómica es una porción faltante, adicional o irregular del ADN cromosómico.<sup>[1]</sup> Estas pueden presentarse en forma de anomalías numéricas, donde hay un número atípico de cromosomas, o como anomalías estructurales, donde uno o más cromosomas individuales están alterados.

Ciertos cambios citogenéticos se consideran favorables, mientras que otros se consideran menos favorables. Algunas anomalías citogenéticas se asocian con una respuesta más favorable a ciertos

tratamientos, como el de del(5q). Se ha demostrado que los pacientes con SMD con del(5q) responden más favorablemente a la Lenalidomida (Revlimid<sup>®</sup>). El informe citogenético describe el número de divisiones celulares (generalmente 20), el número de cromosomas normales y cualquier otro cromosoma que sea anormal. El número de divisiones celulares (metafase) se representa entre corchetes [ ].

La puntuación IPSS–R se basa, en parte, en una agrupación revisada de anomalías citogenéticas:

Grupo de Riesgo Citogenético	Anormalidades Citogenéticas
Muy bueno	del(11q), -Y
Bueno	Normal, del(5q), del(12p), del(20q), doble incluido del(5q)
Intermedio	del(7q), +8, +19, i(17q), cualquier otro clon independiente simple o doble
Deficiente	-7, inv(3)/t(3q)/del(3q), doble incluido -7/del(7q) Complejo: 3 anomalías
Muy deficiente	Complejo: >3 anomalías



Las anomalías citogenéticas están presentes en aproximadamente el 40 % de todos los casos de SMD primario y en la mayoría de los casos de SMD secundario. La citogenética juega un papel muy importante en el cálculo del pronóstico de un paciente con SMD. Los cambios se describen según los cambios estructurales reales observados al evaluar los cromosomas. La citogenética es tan solo uno de los cinco valores pronósticos para determinar su puntuación de riesgo.

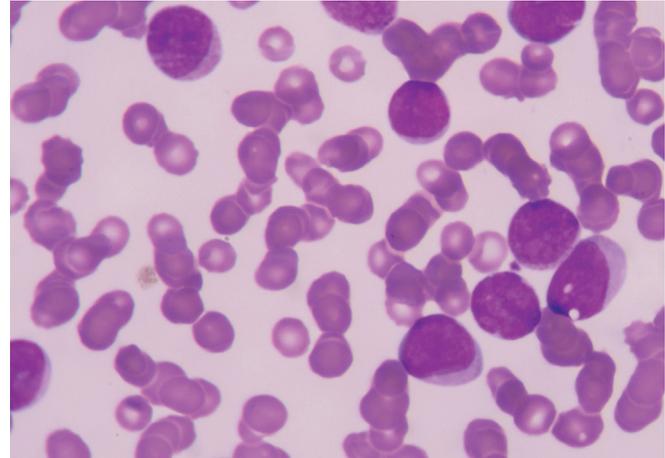
### VALORES PRONÓSTICOS PARA DETERMINAR LA PUNTUACIÓN IPSS-R

Valor/Puntuación	0	0.5	1	1.5	2	3	4
Grupo de Riesgo Citogenético	Muy bueno		Bueno		Intermedio	Deficiente	Muy deficiente
Blastos (%)	<2%		>2% - <5%		5-10%	>10%	
Hemoglobina (g/dl)	≥10		8 - <10	<8			
Plaquetas	≥100,000	50,000 - <100,000	<50,000				
RAN	≥0.8	<0.8					

## BLASTOS DE MÉDULA ÓSEA

Los blastos, también llamados mieloblastos, son células sanguíneas inmaduras que no funcionan correctamente. A estas células sanguíneas jóvenes las producen células madre. Demasiadas células blásticas interfieren en la producción de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas.

El porcentaje de blastos en la médula ósea influye en el pronóstico. A mayor porcentaje de blastos, mayor será la puntuación en el IPSS-R.



### VALORES PRONÓSTICOS PARA DETERMINAR LA PUNTUACIÓN IPSS-R

Valor/Puntuación	0	0.5	1	1.5	2	3	4
Grupo de Riesgo Citogenético	Muy bueno		Bueno		Intermedio	Deficiente	Muy deficiente
Blastos (%)	<2%		>2%-<5%		5-10%	>10%	
Hemoglobina (g/dl)	≥10		8-<10	<8			
Plaquetas	≥100,000	50,000-<100,000	<50,000				
RAN	≥0.8	<0.8					

## HEMOGLOBINA

La hemoglobina (Hgb) es una proteína de gran tamaño que contiene hierro y se encuentra en los glóbulos rojos. Esta proteína es la que hace que los "glóbulos rojos" sean rojos. La función de la hemoglobina es recoger oxígeno de los pulmones, transportarlo en los glóbulos rojos y luego liberarlo en los tejidos que lo necesitan, como el corazón, los músculos y el cerebro. La hemoglobina también elimina el dióxido de carbono de los tejidos y transporta este desecho a los pulmones, donde se exhala.

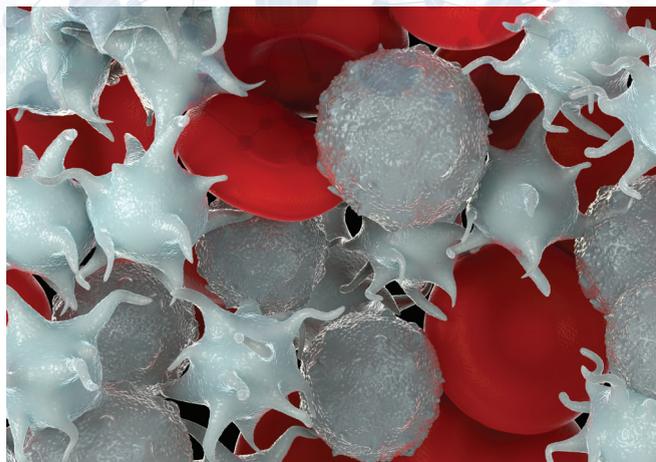
## Rangos normales de hemoglobina

Hombres: 13.5 a 17.5 gramos por decilitro (g/dl)

Mujeres: 12.0 a 15.5 gramos por decilitro (g/dl)

## VALORES PRONÓSTICOS PARA DETERMINAR LA PUNTUACIÓN IPSS-R

Valor/Puntuación	0	0.5	1	1.5	2	3	4
Grupo de Riesgo Citogenético	Muy bueno		Bueno		Intermedio	Deficiente	Muy deficiente
Blastos (%)	<2%		>2% - <5%		5-10%	>10%	
Hemoglobina (g/dl)	≥10		8-10	<8			
Plaquetas	≥100,000	50,000- <100,000	<50,000				
RAN	≥0.8	<0.8					



## PLAQUETAS

Las plaquetas, también llamadas trombocitos, son pequeñas células sanguíneas que ayudan al cuerpo a formar coágulos para detener el sangrado. Las plaquetas se producen en la médula ósea mediante un proceso conocido como trombopoyesis. Las plaquetas son fundamentales para la coagulación sanguínea y la formación de coágulos para detener el sangrado.

Un conteo normal de plaquetas está entre 150,000 y 450,000 plaquetas por microlitro de sangre.

### VALORES PRONÓSTICOS PARA DETERMINAR LA PUNTUACIÓN IPSS-R

Valor/Puntuación	0	0.5	1	1.5	2	3	4
Grupo de Riesgo Citogenético	Muy bueno		Bueno		Intermedio	Deficiente	Muy deficiente
Blastos (%)	<2%		>2% - <5%		5-10%	>10%	
Hemoglobina (g/dl)	≥10		8-10	<8			
Plaquetas	≥100,000	50,000- <100,000	<50,000				
RAN	≥0.8	<0.8					

## RECuento ABSOLUTO DE NEutrÓFILOS (RAN)

El recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es una medida de la cantidad de granulocitos neutrófilos presentes en la sangre. Los neutrófilos son un tipo de glóbulo blanco que lucha contra las infecciones. La neutropenia es un número bajo de neutrófilos en el torrente sanguíneo que puede provocar un mayor riesgo de infecciones. La neutropenia puede ser leve, moderada o grave dependiendo del número de

neutrófilos presentes en la sangre. Una persona sana tiene un RAN de entre 2,500 a 6,000 neutrófilos/mcl (2.5–6.0).

**Leve:** 1,000–1,500 neutrófilos/mcl (1.0–1.5)

**Moderado:** 500–1,000 neutrófilos/mcl (0.5–1.0)

**Grave:** <500 neutrófilos/mcl (0.5)

### VALORES PRONÓSTICOS PARA DETERMINAR LA PUNTUACIÓN IPSS-R

Valor/Puntuación	0	0.5	1	1.5	2	3	4
Grupo de Riesgo Citogenético	Muy bueno		Bueno		Intermedio	Deficiente	Muy deficiente
Blastos (%)	<2%		>2%–<5%		5–10%	>10%	
Hemoglobina (g/dl)	≥10		8–<10	<8			
Plaquetas	≥100,000	50,000–<100,000	<50,000				
RAN	≥0.8	<0.8					

## Puntuación IPSS-M

El IPSS-M es el modelo de pronóstico del SMD más nuevo que combina el perfil genómico con los parámetros hematológicos y citogenéticos del modelo IPSS-R, mejorando la estratificación del riesgo de los pacientes con SMD. Se trata de una herramienta valiosa para la toma de decisiones clínicas, la cual ofrece la posibilidad de adaptar el diagnóstico y las intervenciones terapéuticas al perfil molecular de cada paciente.

El IPSS-M utiliza la siguiente información para determinar su puntuación de riesgo.

Su edad	Recuento absoluto de neutrófilos
Hemoglobina	% de blastos de médula ósea
Recuento de plaquetas	Categorías de riesgo citogenético del IPSS-R
Secuenciación de nueva generación u otros métodos de pruebas moleculares.	

La secuenciación de nueva generación (SNG) u otros métodos de pruebas moleculares se utilizan para determinar el estado de mutación de su gen. El estado de estos genes, sin mutación, con mutación o no evaluados, afecta su puntuación de riesgo.

TP53: número de mutaciones	RUNX1	U2AF1
Pérdida de heterocigosidad de TP53	NRAS	SRSF2
MLLPTD	ETV6	DNMT3A
FLT3ITD+TKD	IDH2	ASXL1
SF3B1-5q	CBL	KRAS
NPM1	EZH2	SF3B1 $\alpha$

El calculador del IPSS-M también incorpora la cantidad de mutaciones genéticas residuales con efectos adversos; sin embargo, estas tienen una ponderación menor en función de las medidas estadísticas. El estado de estos genes, con mutación, con mutación o no evaluados, también afecta su puntuación de riesgo.

BCOR	GNB1	PRPF8
BCORL1	IDH1	PTPN11
CEBPA	NF1	SETBP1
ETNK1	PHF6	STAG2
GATA2	PPM1D	WT1

Los datos colectivos se utilizan para generar una de seis puntuaciones de riesgo general para estimar la supervivencia y el riesgo medio de transformación de la LMA (LMA-t):  
 MB = Muy bajo; B = Bajo; MOB = Moderadamente bajo; MOA = Moderadamente alto; A = Alto; MA = Muy alto.

Seis categorías de riesgo del IPSS-M (N=2701)		MB	B	MOB	MOA	A	MA
Características/Valores	N por grupo	381	889	302	281	379	469
Distribución por grupo de riesgo (%)		14 %	33 %	11 %	11 %	14 %	17 %
Supervivencia media sin leucemia (años) en el rango del 25 al 75 %		9.7	5.9	4.5	2.3	1.5	0.76
Supervivencia global media (años) en el rango del 25 al 75 %		10.6	6.0	4.6	2.8	1.7	1.0
% de la transformación de la LMA (LMA-t)	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico del SMD						
	% para el año 1	0.0	1.7	4.9	9.5	14.3	28.2
	% para el año 2	1.2	3.4	8.8	14.0	21.2	38.6
	% para el año 4	2.8	5.1	11.4	18.9	29.2	42.8
Sin % de LMA	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico del SMD						
	% para el año 1	2.2	8.5	12.0	18.0	19.3	30.6
	% para el año 2	7.0	16.2	19.8	31.1	39.8	45.6
	% para el año 4	15.9	29.5	33.6	51.1	54.2	51.3

## Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS)

El sistema más actual para clasificar las leucemias y los síndromes mielodisplásicos fue desarrollado por la Organización Mundial de la Salud. Este sistema se basa en datos de pacientes de todo el mundo y en el conocimiento más actual [1] del SMD. La clasificación de los SMD que hace la OMS consta de muchos subtipos y se basa en los análisis de sangre y de médula ósea.

Conocer su subtipo del SMD puede orientar las pláticas con su equipo de atención médica sobre las mejores opciones de tratamiento para usted.

## SISTEMA DE CLASIFICACIÓN DE LA OMS 2016

La clasificación de la OMS del SMD se actualizó en 2016. Las categorías se basan en gran medida en la morfología (en cómo se ven las células bajo el microscopio), la presencia de blastos (células no maduras), cuántas líneas celulares están involucradas y los hallazgos citogenéticos o moleculares específicos. La clasificación actual del SMD incluye:

Clasificación 2016		
SMD	SMD-DUL con sideroblastos en anillo	SMD-EB2
SMD-DUL	SMD-DML con sideroblastos en anillo	SMD con del(5q) aislado
SMD-DML	SMD-EB1	SMD-NC (SMD, no clasificable)

### CÉLULAS SANGUÍNEAS

**NORMAL**  
Glóbulos rojos



**ANORMAL**  
Glóbulos rojos



**NORMAL**  
Glóbulos blancos



**ANORMAL**  
Glóbulos blancos



**NORMAL**  
Plaquetas



**ANORMAL**  
Plaquetas



Glóbulos Rojos con Sideroblastos



Blastos



## SMD CON DISPLASIA UNILINEAL

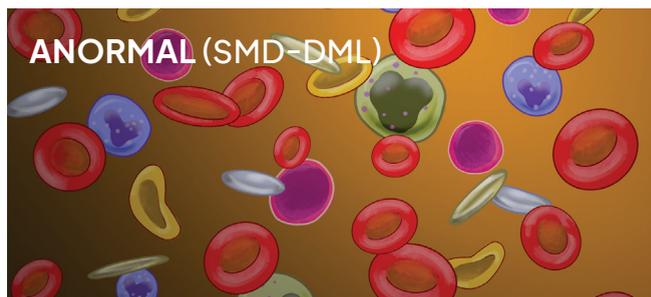
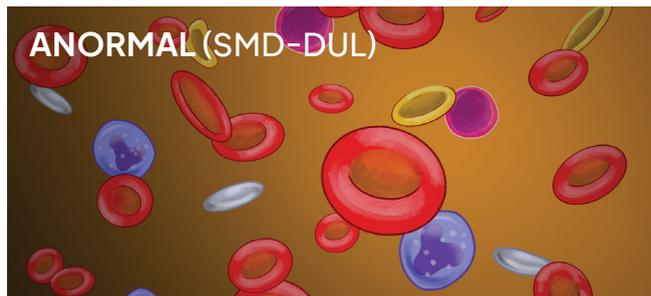
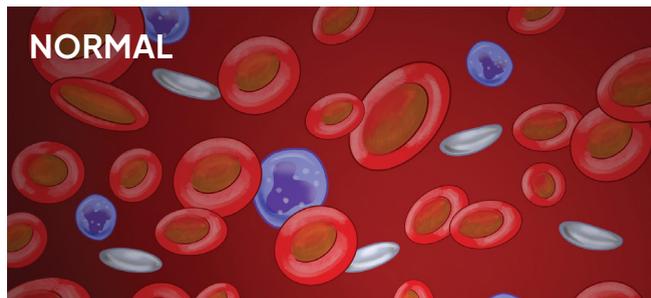
### (SMD-DUL)

El SMD-DUL presenta una cantidad baja de **uno o dos tipos de células sanguíneas** en el torrente sanguíneo y **un tipo de célula sanguínea parece anormal (displasia)** en la médula ósea. En el tipo de célula afectado, al menos el 10 % de las células aparecen anormales (displasia). Menos del 5 % de las células de la médula ósea son células blásticas (inmaduras) sin blastos en el torrente sanguíneo.

## SMD CON DISPLASIA MULTILINEAL

### (SMD-DML)

El SMD-MDL presenta una cantidad baja de **uno o más tipos de células sanguíneas** en el torrente sanguíneo y **dos o más tipos de células sanguíneas lucen anormales** en la médula ósea. De los tipos de células afectadas, al menos el 10 % de las células parecen anormales. Menos del 5 % de las células de la médula ósea son células blásticas y no hay blastos en el torrente sanguíneo.



## SMD CON SIDEROBLASTOS EN ANILLO

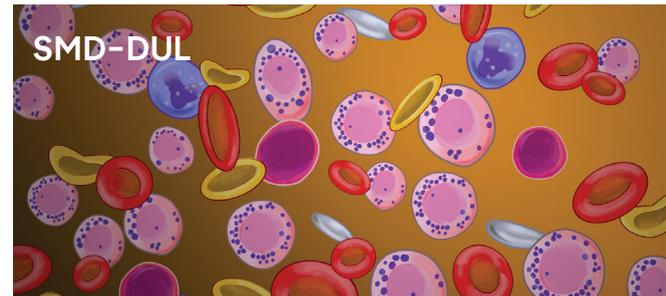
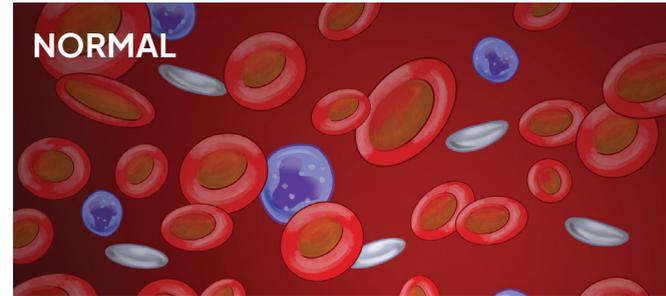
El SMD con sideroblastos en anillo presenta una cantidad baja de **uno o más tipos de células sanguíneas** en el torrente sanguíneo y la médula ósea. Al menos el 15 % de los precursores de los glóbulos rojos inmaduros (que contienen un núcleo) en la médula ósea muestran anillos de hierro llamados sideroblastos en anillo (o al menos el 5 % de las células también tienen una mutación en el gen SF3B1). Menos del 5 % de las células de la médula ósea son células blásticas.

Existen 2 tipos de SMD con sideroblastos en anillo:

**El SMD con Displasia Unilineal (SMD-DUL):** tiene las mismas características que el SMD-DUL; donde solo un tipo de célula sanguínea tiene al menos el 10 % de las células que parecen anormales (displasia), pero este subtipo también tiene sideroblastos en anillo en los precursores de glóbulos rojos.

**El SMD con Displasia Multilineal (SMD-DML):**

tiene las mismas características que el SMD-DML; donde dos o más tipos de células sanguíneas tienen al menos el 10 % de las células que parecen anormales (displasia), pero este subtipo también tiene sideroblastos en anillo.



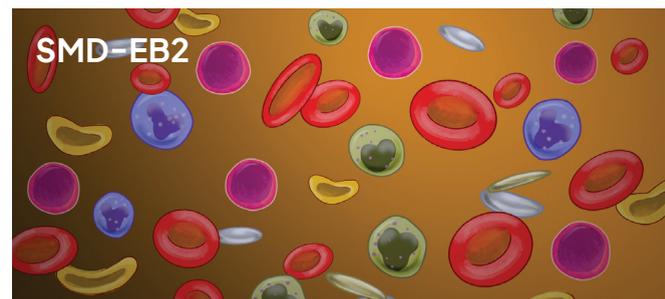
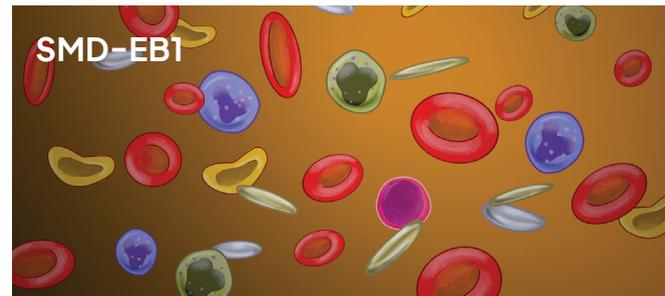
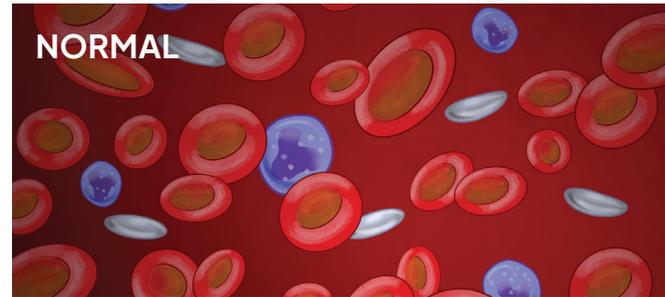
## SMD CON EXCESO DE BLASTOS (SMD-EB)

El SMD-EB presenta una cantidad baja de **uno o más tipos de células sanguíneas** en el torrente sanguíneo que también se ven anormales en la médula ósea con una mayor cantidad de células blásticas (inmaduras).

Existen 2 tipos de SMD-EB:

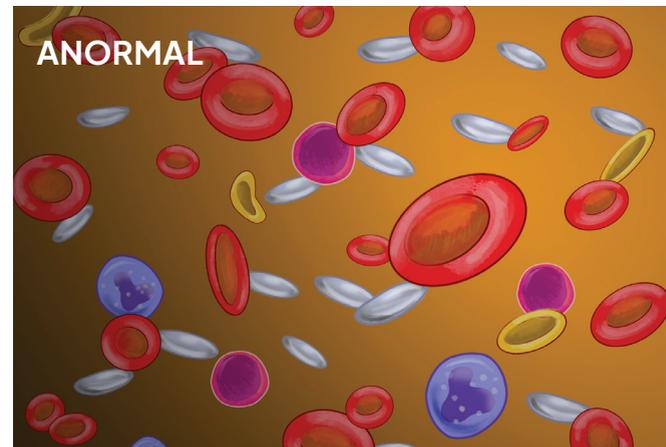
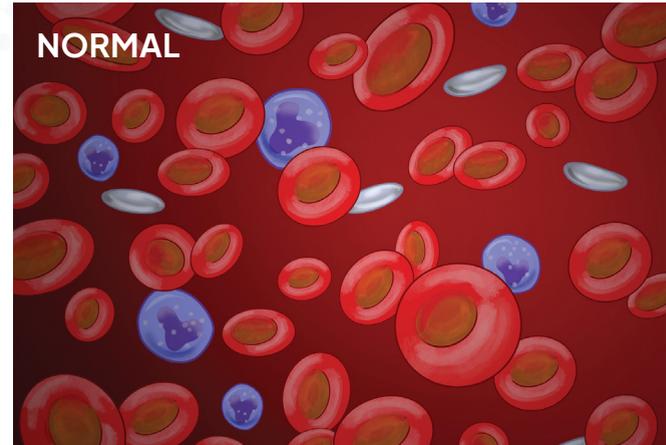
**SMD-EB1:** menos del 5 % de las células en el torrente sanguíneo son blastos. En la médula ósea, entre 5 y 9 % de las células son células blásticas.

**SMD-EB2:** Entre el 5 y el 19 % de las células del torrente sanguíneo son células blásticas y entre el 10 y el 19 % de las células de la médula ósea son células blásticas.



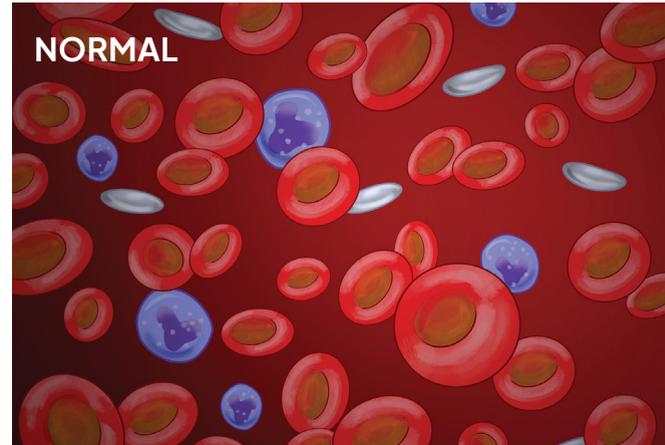
## SMD CON DEL(5Q) AISLADO

El SMD con del(5q) aislado se identifica cuando falta (se elimina) parte del cromosoma 5; este cambio se denomina del(5q). También se permite una anomalía cromosómica adicional, siempre y cuando no afecte al cromosoma 7. Hay un número bajo de glóbulos rojos en el torrente sanguíneo y el número de plaquetas es normal o alto. Hay displasia en al menos un tipo de célula en la médula ósea y menos del 5 % de las células son blastos (células inmaduras).



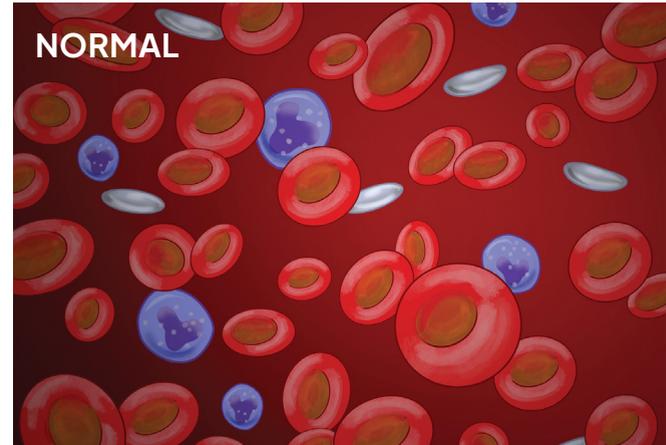
## SMD NO CLASIFICABLE (SMD-NC)

El SMD-NC presenta características en la sangre y la médula ósea que no encajan con ninguno de los otros subtipos. Uno o más tipos de células sanguíneas están bajos en el torrente sanguíneo, pero menos del 10 % de ese tipo de célula puede verse anormal en la médula ósea. Hay muy pocas o ninguna célula blástica (inmadura) en el torrente sanguíneo en al menos 2 ocasiones y menos del 5 % de las células en la médula ósea son blastos. Algunas veces, el diagnóstico se realiza solo basándose en la presencia de una anomalía cromosómica típica relacionada con el SMD.



## ENTIDAD PROVISIONAL: CITOPENIA REFRACTARIA DE LA INFANCIA (CCR)

La citopenia refractaria de la infancia (CCR) se caracteriza por una citopenia persistente con menos del 5 % de blastos en la médula ósea y menos del 2 % de blastos en el torrente sanguíneo. Este es el subtipo más común del SMD infantil.





## SISTEMA DE CLASIFICACIÓN DE LA OMS 2022

La clasificación de la OMS del SMD se actualizó nuevamente en 2022. El sistema de clasificación de la OMS para los SMD ha propuesto el nuevo término: Neoplasias Mielodisplásicas (aún abreviado como SMD) para denotar la naturaleza maligna de los SMD. Este sistema de clasificación revisado divide los SMD en dos grupos principales:

1. SMD con anomalías genéticas definitorias
2. SMD que son definidos morfológicamente (por cómo se ven las células en el microscopio).  
El umbral para cambios displásicos en todas las líneas celulares se ha establecido en >10 %.

Puede existir cierta superposición de términos mientras los proveedores pasan de una actualización a la siguiente.

## CLASIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS DEFINITORIAS DE LA NEOPLASIA MIELODISPLÁSICA (SMD) DE 2022

SMD con anomalías genéticas definitorias	Blastos	Citogenética	Mutaciones
SMD con bajos niveles de blastos y delección aislada de 5q (SMD-5q)	<5 % en médula ósea y <2 % en sangre periférica	Delección del 5q solo o con otra anomalía distinta a la monosomía 7 o delección del 7q	
SMD con bajo número de blastos y mutación del SF3B1 (SMD-SF3B1)		Ausencia de delección del 5q, monosomía 7 o cariotipo complejo	SF3B1 La detección del ≥15 % de sideroblastos en anillo puede sustituir a la mutación del SF3B1
SMD con inactivación bialélica* del gen TP53 (SMD-biTP53)	<20 % en médula ósea y sangre periférica	Generalmente, complejo	Dos o más mutaciones del TP53, o una mutación con evidencia de pérdida del número de copias del TP53* o cnLOH*

SMD, Definido Morfológicamente	Blastos
SMD con blastos bajos (SMD-BB)	<5 % en médula ósea y <2 % en sangre periférica
SMD, hipoplásico* (SMD-h) (≤25 % de celularidad de médula ósea ajustada por edad)	N/A
SMD con aumento de blastos (SMD-AB)	
SMD-AB1	De 5 a 9 % en médula ósea o de 2 a 4 % en sangre periférica
SMD-AB2	De 10 a 19 % en médula ósea o de 5 a 19 % en sangre periférica o bastones de Auer
SMD con fibrosis	De 5 a 19 % en médula ósea; de 2 a 19 % en sangre periférica

### \* DEFINICIONES

**Pérdida del número de copias:** pérdida de copias de genes de un genoma normal.

**Bialélico:** afecta a ambos alelos de un gen

**cnLOH:** La pérdida de heterocigosidad neutral en cuanto a copias (cnPDH) es una anomalía adquirida que se encuentra en pacientes con cáncer y trastornos hematológicos y que se refiere a un caso especial de PDH que ocurre sin ninguna pérdida resultante en el número de copias.

**Alelo:** un alelo es una forma variante de un gen que tiene un efecto diferente en la apariencia y función del organismo.

**Hipoplásico (hipocelular):** hay muy pocas células dentro de la médula ósea.

## Una Guía de las Mutaciones

Las pruebas de mutación están ganando importancia entre los SMD. Se estima que el 90 % de los pacientes con SMD albergan una o más mutaciones genéticas. Los cromosomas contienen miles de genes. Los genes son secciones más cortas de ADN. Cada gen actúa como un código o conjunto de instrucciones para producir una proteína específica. Estas proteínas controlan la actividad de la célula al decirle a la célula qué hacer. Los genes pueden mutar (alterarse, volverse defectuosos).

Cuando un gen muta con el tiempo, se denomina mutación **somática** o **adquirida**. Algunas mutaciones están presentes desde el nacimiento. Estas se llaman mutaciones hereditarias. Las mutaciones hereditarias pueden aumentar el riesgo de padecer SMD u otros tipos de cáncer a lo largo de la vida de la persona. Las mutaciones hereditarias indican un riesgo hereditario de tener un diagnóstico de SMD. Cuando se identifica un riesgo hereditario, puede haber opciones de pruebas y tratamientos para los familiares que también puedan haber heredado la misma mutación.

### CROMOSOMAS

Los cromosomas son estructuras dentro de las células que contienen los genes de una persona. Todas las personas tienen 46 cromosomas. Cada cromosoma contiene miles de genes.



### GENES

Los genes, contenidos en los cromosomas, son segmentos de ácido desoxirribonucleico (ADN) que contienen el código para producir una proteína específica que funciona en uno o más tipos de células del cuerpo.



### MUTACIONES

Las mutaciones ocurren cuando un gen se daña y altera la información genética.



Los familiares no pueden heredar mutaciones somáticas (adquiridas). La mayoría de las mutaciones observadas en las pruebas son somáticas. Es raro tener una mutación hereditaria relacionada con el SMD. Un asesor genético puede ayudarlo a determinar si es necesario hacerse pruebas adicionales para determinar si alguna de las mutaciones observadas en su prueba de SMD es hereditaria.

Existen otros factores que pueden generar preocupación debido a un riesgo hereditario de SMD. Puede ser útil consultar a un consejero genético si le diagnosticaron SMD a cualquier edad, LMA antes de los 50 años o si tiene otros familiares a quienes también se les diagnosticó SMD o LMA. La Red Nacional Integral del Cáncer recomienda asesoramiento genético para todas las personas con un diagnóstico de SMD. Hacerse pruebas de mutación hereditaria puede ser útil para quienes están considerando donantes para un trasplante o para brindar información a sus familiares sobre el riesgo de desarrollar SMD.

En la mayoría de los casos, no se comprende del todo la causa de estas mutaciones, pero sabemos que las

mutaciones somáticas se acumulan a medida que envejecemos. Saber qué genes tienen mutaciones puede ayudar a su médico a comprender cómo es probable que usted se vea afectado por su SMD. En algunos casos, se puede atacar a un gen con mutación para interrumpir la producción anormal de células sanguíneas lo cual es común con los SMD.

Actualmente, las mutaciones se identifican mediante la secuenciación del ADN, usando comúnmente una técnica llamada “secuenciación de nueva generación”, que utiliza la materia de una muestra de médula ósea o de sangre. Hoy en día, el perfil de mutación se utiliza principalmente para calcular el pronóstico. Varios ensayos clínicos están explorando el beneficio terapéutico potencial de atacar genes que se sabe que promueven el SMD. Es importante destacar que el perfil de mutación puede cambiar con el tiempo. Por esta razón es importante volver a caracterizar los SMD en los puntos de avance.

El Grupo de Trabajo Internacional para el Pronóstico en SMD (IWG-PM, por su sigla en inglés) está trabajando para definir de mejor manera las anomalías

moleculares (genéticas) individuales y su importancia dentro de los SMD. Existen muchos ensayos clínicos centrados en explorar los beneficios potenciales de atacar los genes que se sabe que causan y promueven el SMD. En algunos casos, se puede interrumpir la producción de células anormales y mejorar el conteo sanguíneo.

Es posible que su médico le haya pedido un estudio de secuenciación de ADN para identificar los genes con mutación en sus células con SMD. Este estudio puede ayudar a confirmar su diagnóstico y a proporcionar información sobre qué subtipo de SMD tiene. Algunos genes con mutación están asociados a un menor riesgo de enfermedad, mientras que otros pueden indicar un mayor riesgo. Las mutaciones pueden potencialmente identificar qué terapias son efectivas para tratar su enfermedad. Conocer qué mutaciones genéticas están presentes en sus células con SMD le permitirá iniciar pláticas con su proveedor de atención médica sobre la evaluación de riesgos personal y el tratamiento individualizado. Su perfil genético puede cambiar con el tiempo, por lo que es importante volver a caracterizar el SMD en los puntos de avance.



## GENES QUE COMÚNMENTE TIENEN MUTACIONES EN EL SMD

Abreviatura de Gen	Nombre del Gen	Ubicación de los Cromosomas	Frecuencia en el SMD	Significado
ASXL1	Peines Sexuales Adicionales Como 1	20Q11	>10 %	Menor respuesta a los agentes hipometilantes
BCL2	Linfoma de Células B 2	Mitocondrias	-	Agentes en ensayos clínicos
CEBPA	Proteína de Unión a CCAA/ Potenciador A	19Q13.1	<1%	Menor respuesta a los agentes hipometilantes
DNMT3A	ADN-Metiltransferasa 3 alfa	2P23	>10 %	Relacionado con el mecanismo o acción de los agentes hipometilantes.
EZH2	Potenciador Del Homólogo Zeste 2	7Q35-36	1-10 %	Desfavorable; agentes de desacetilación de histonas en ensayos clínicos
FLT3	Tirosina Quinasa 3 Relacionada Con Fms	13Q12	<1%	Más común en la LMA
GATA2	Proteína de Unión a Gata 2	3Q21.3	<1%	Agentes en ensayos clínicos
IDH1	Isocitrato Deshidrogenasa 1	2Q33.3	1-10 %	Más común en la LMA. Tratamiento dirigido aprobado por la FDA: Ivosidenib
IDH2	Isocitrato Deshidrogenasa 2	15Q26.1	<1%	Más común en la LMA. Tratamiento dirigido aprobado por la FDA: Enasidenib
JAK2	Janus Quinasa 2	9P24	1-10 %	Más común en síndromes de superposición

## GENES QUE COMÚNMENTE TIENEN MUTACIONES EN EL SMD

Abreviatura de Gen	Nombre del Gen	Ubicación de los Cromosomas	Frecuencia en el SMD	Significado
KIT	Homólogo del Oncogén V-Kit	4T11-12	1-10 %	Más común en la LMA
KRAS	Oncogén Viral del Sarcoma de Kirsten	12P12-11		Agentes en ensayos clínicos
NPM1	Nucleofosima	5Q35.1	<1%	Más común en la LMA
NRAS	Oncogén Ras de Neuroblastoma	1P13.2	1-10 %	Más común en la LMA; agentes específicos en ensayos clínicos
RUNX1	Factor de Transcripción 1 Relacionado con Runt	21Q22.12	1-10 %	Desfavorable
SF3B1	Factor de Empalme 3b, Subunidad 1	2Q33.1	>10 % (HASTA 40 %)	Agentes favorables en ensayos clínicos
SRSF2	Factor de Empalme 2 Rico en Serina/Arginina	17Q25.1	>10 %	Agentes en ensayos clínicos
TET2	Tet Metilcitosina Desoxigenasa 2	4T24	>10 %	Es más probable que responda a los agentes hipometilantes cuando hay una sola anomalía
TP53	Proteína Tumoral p53	17P13.1	1-10 %	Desfavorable; agentes específicos en ensayos clínicos
U2AF1	Factor Auxiliar 1 del ARN Nuclear Pequeño U2	21T22.3	5-12 %	Desfavorable, podría beneficiarse más de la terapia con HMA

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un grupo raro de trastornos de insuficiencia de la médula ósea a menudo no reconocidos y subdiagnosticados, en los que el cuerpo ya no produce suficientes células sanguíneas normales y sanas en la médula ósea. La enfermedad también se conoce como una forma de cáncer de sangre.

La MDS Foundation apoya y educa a los pacientes, sus comunidades y proveedores de atención médica, y contribuye a la investigación innovadora en los campos del SMD y el continuo de enfermedades relacionadas para diagnosticar, controlar y, en última instancia, curar mejor estas enfermedades.

**La MDS Foundation, Inc.**  
4573 South Broad St., Suite 150  
Yardville, NJ 08620  
[www.mds-foundation.org](http://www.mds-foundation.org)



Gracias a Acceleron Pharma, Novartis Pharmaceuticals  
y a Takeda Oncology por apoyar este recurso.



4573 South Broad St., Suite 150  
Yardville, NJ 08620  
[www.mds-foundation.org](http://www.mds-foundation.org)