



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"**

**"IMPACTO DEL ESTUDIO CITOGENÉTICO EN EL CURSO
CLÍNICO DEL SÍNDROME MIELODISPLÁSICO"**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIZACIÓN EN

HEMATOLOGÍA

PRESENTA

Dra. Yanet Martínez Ibarra

ASESOR DE TESIS

Dra. María Guadalupe Rodríguez González

México, Distrito Federal, 2014





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dr. Jesús Arenas Osuna
División de Educación en salud

Dr. Jorge Vela Ojeda
Titular del Curso Universitario

Dra. Yanet Martínez Ibarra
Médico Residente del 4º año de hematología

No. de registro final 2013-3501-67

INDICE

RESUMEN	4
ABSTRACT	5
ANTECEDENTES	6
MATERIAL Y MÉTODOS	15
RESULTADOS	17
DISCUSIÓN	29
CONCLUSIONES	31
BIBLIOGRAFÍA	32
ANEXOS	36

RESUMEN

Título: Impacto del estudio citogenético en el curso clínico del síndrome mielodisplásico (SMD).

Material y métodos: Estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y comparativo en el que se incluyeron pacientes con SMD de novo, haciendo revisión de expedientes para recabar los resultados del estudio citogenético, así como los datos base de los pacientes. Se realizó análisis estadístico mediante el cálculo de frecuencias simples y relativas para variables categóricas, promedio y desviación estándar para variables numéricas. Las variables independientes se analizaron por χ^2 . La supervivencia global y la supervivencia libre de progresión a leucemia se analizaron por curvas de Kaplan-Meier. La asociación entre variables se realizó por medio de regresión de Cox.

Resultados: Se incluyeron 92 pacientes, la mediana de edad al diagnóstico fue de 56 años, el 21.7% presentó alguna alteración citogenética. La mediana de supervivencia global fue de 85 meses. Los pacientes con riesgo citogenético bueno mostraron una mejor supervivencia que los de riesgo citogenético pobre ($P = .001$). La mediana de supervivencia libre de progresión a leucemia mieloide fue de 18.7 meses, sin encontrar diferencia estadísticamente significativa de acuerdo al riesgo citogenético ($P = .362$), mas sin embargo se encontró que los pacientes de riesgo citogenético bueno tienen menor riesgo de desarrollar Leucemia Mieloide Aguda que los de riesgo pobre.

Conclusiones: El estudio citogenético tiene impacto en el curso clínico del síndrome mielodisplásico, se demostró que los pacientes con riesgo citogenético bueno tienen mayor supervivencia en relación a los de riesgo citogenético intermedio y pobre.

Palabras clave: síndrome mielodisplásico, riesgo citogenético

ABSTRACT

Title: Impact of cytogenetic study on the clinical course of myelodysplastic syndrome (MDS).

Material and Methods: Retrospective, observational, descriptive and comparative study which included patients with de novo MDS, making records review to obtain cytogenetic study results, and patients' demographical data and clinical evolution. Statistical analysis was performed by calculating simple and relative frequencies for categorical variables, mean and standard deviation for numeric variables. The independent variables were analyzed by χ^2 . Overall survival and leukemia progression-free survival were analyzed by Kaplan-Meier curves. The association between variables was performed using Cox regression.

Results: We included 92 patients, the median age at diagnosis was 56 years, 21.7% showed a cytogenetic alteration. The median overall survival was 85 months. Patients with good risk cytogenetics showed a better survival than poor cytogenetic risk ($P = .001$). The median leukemia progression-free survival was 18.7 months, finding statistically significant difference according to cytogenetic risk ($P = .362$), nevertheless it was found that good cytogenetic risk patients have a lower risk of developing Acute Myeloid Leukemia than poor risk.

Conclusions: Cytogenetic study has an impact on the clinical course of myelodysplastic syndrome, it was demonstrated that patients with good cytogenetic risk have greater survival compared to those with intermediate and poor cytogenetic risk.

Keywords: Myelodysplastic syndrome, cytogenetic risk

ANTECEDENTES

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un grupo heterogéneo de padecimientos clonales adquiridos, que se caracterizan por grados variables de citopenias. Se originan en la médula ósea, presentan anormalidades morfológicas y funcionales de las células hematopoyéticas y un riesgo incrementado de evolucionar a leucemia mieloide aguda (LMA)^{1,2}

En la mayor parte de países, como México, se desconoce su incidencia, sin embargo, se estima que es tanto o más frecuente que la leucemia aguda. Es considerada como una enfermedad de “personas de la tercera edad”. En niños, los SMD son extremadamente raros (incidencia de 0.01/100,000), representa el 4% de todos los cánceres pediátricos. Aproximadamente el 80% son mayores de 60 años al diagnóstico; en menores de 50 años la incidencia es de 0.5 x 100,000 habitantes/año; en los de 60 a 69 años, es de 15 por 100,000 habitantes; en los mayores de 80 años, se pueden presentar hasta 89 casos x 100,000 habitantes.^{3,4}

Desde el punto de vista etiológico existen dos tipos de SMD: los primarios o *de novo*, en los cuales no existe antecedente alguno que pueda explicarlos y los secundarios, en los que existe el antecedente de exposición a mielotóxicos, como quimioterapia o radiación⁵.

Se han realizado diversos estudios con el fin de evaluar diferentes factores de riesgo relacionado con el desarrollo de SMD *de novo*, sin embargo no son concluyentes. Se ha observado mayor frecuencia de alteraciones cromosómicas en linfocitos de sangre periférica en trabajadores de la industria del calzado que están expuestos al benceno, comparado con trabajadores no expuestos⁶. Varios estudios de casos y controles relacionan la exposición a solventes (incluyendo el benceno), como factor de riesgo para SMD, influyendo la intensidad y tiempo de

exposición⁷. Otros estudios los relacionan con exposición a pesticidas y fertilizantes.⁸

El tabaquismo representa otro factor de riesgo importante para SMD debido a que es la principal fuente de exposición a benceno de origen no-ocupacional, influye la intensidad y la duración del tabaquismo, así como la asociación con exposición a solventes y agroquímicos^{8,9}.

Las radiaciones ionizantes representan otro factor de riesgo como lo demuestran los sobrevivientes de las bombas atómicas, y algunos estudios de casos y controles. El tinte para cabello puede representar otro factor de riesgo, así como el alcoholismo, sin embargo, el consumo de una copa de vino parece ser un factor de riesgo protector para desarrollar SMD.^{8,10}

CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones clínicas más frecuentes de los pacientes con SMD son las relacionadas con el síndrome anémico (90%), como la palidez de tegumentos y mucosas, disnea de medianos a pequeños esfuerzos, taquicardia manifestada como palpitaciones, astenia y adinamia; en 40-50% se puede observar púrpura en piel y mucosas, así como hemorragias importantes a consecuencia de la trombocitopenia, en algunos casos (30-40%) presentan infecciones repetitivas, especialmente de la piel, favorecidas por la neutropenia y por alteraciones en la quimiotaxis y fagocitosis de los neutrófilos^{11,12}. Algunos pacientes presentan artralgias y artritis, relacionadas con problemas autoinmunes.¹³

En la mayoría de los SMD la anemia por lo regular es macrocítica-normocrómica, a excepción de la anemia sideroblástica en la que se puede observar microcitosis, el índice reticulocitario es bajo, por tanto, la anemia es arregenerativa.

Debido a la anemia refractaria a tratamiento con hematínicos y a otros tratamientos, gran parte de los pacientes con SMD son dependientes de

transfusiones de paquete globular y/o plaquetas. La transfusión frecuente de eritrocitos puede ocasionar complicaciones por sobrecarga de hierro (hemosiderosis) en órganos blanco como corazón, hígado y glándulas endocrinas, manifestados clínicamente como insuficiencia cardíaca, hepática y diabetes mellitus ¹⁴. Estas complicaciones pueden ser más frecuentes y severas en los pacientes mayores de 60 años, debido a la comorbilidad ya presente en muchos de ellos. Existe además el riesgo de transmitir infecciones por transfusión como hepatitis y virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

CLASIFICACIÓN

La clasificación del grupo Franco Americano Británico (FAB)¹⁵ fue la más utilizada por varios años, permitió unificar criterios diagnósticos del síndrome, se basa en criterios morfológicos y porcentaje de blastos en médula ósea y sangre periférica, los subdivide en 5 tipos cuyas características se presentan en la tabla 1.

Tabla 1: Clasificación de los SMD del grupo Franco Americano Británico (FAB)	
Anemia refractaria (AR)	Una citopenia, displasia en ≥ 2 linajes, blastos MO <5%, SP <1%. MO normo o hipercelular.
Anemia refractaria con sideroblastos en anillo (ARSA)	Una citopenia, displasia en ≥ 2 linajes, blastos MO <5%, SP <1%. MO normo o hipercelular + sideroblastos en anillo en MO $\geq 15\%$.
Anemia refractaria con exceso de lastos (AREB)	Citopenia ≥ 2 , displasia en 3 linajes; blastos SP <5%; MO 5-20%.
Anemia Refractaria con exceso de blastos en transformación (AREB-t)	Blastos SP $\geq 5\%$, MO 21-30% o blastos con cuerpos de Auer.
Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC)	LMMC: SP monocitosis > 1000, blastos SP <5%; MO <20%.
MO: Médula ósea, SP: Sangre periférica	

En 2001, la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹⁶ propuso una nueva clasificación en la que los subdivide en 10 categorías de acuerdo al tipo de citopenia, y al número de líneas celulares hematopoyéticas con displasia (unilínea o multilinea) en la médula ósea. Desaparece la AREB-t (blastos >20% en médula ósea), y pasa a ser considerada leucemia aguda; se excluye también a la LMMC que pasa a la clasificación de mieloproliferativos. El síndrome 5q- o del (5q) es un tipo de SMD clasificado de manera independiente por sus características clínicas específicas (anemia, trombocitosis, hiperplasia de

megacariocitos). Se asocia a buen pronóstico y con pocas posibilidades de evolucionar a leucemia aguda, así como respuesta excelente al tratamiento con lenalidomida¹⁷. Se abre un nuevo apartado para los SMD inclasificables y se describen los SMD/LMA relacionados con exposición a alquilantes e inhibidores de topoisomerasa II. Los SMD hipocelulares, caracterizados por pancitopenia, hipocelularidad en la médula ósea (< de 30% en > de 60 años de edad y <de 20% en los mayores de esta edad) se clasifican de acuerdo al porcentaje de blastos de manera similar los otros tipos de SMD. Los SMD con mielofibrosis se incluyen aparte.^{19,20.}

En 2008, la OMS realizó una nueva revisión de esta clasificación, incluye 11 categorías, agrega la neutropenia y trombocitopenia refractaria, los SMD en niños, reagrupa los SMD-t debidos a cualquier causa y redefine los SMD inclasificables, fusiona la citopenia refractaria con displasia multilinaje (CRDM) con la CRDM- con sideroblastos en anillo (CRDM-SA).¹⁸ (Tabla 2)

Tabla 2. Clasificación de la OMS de SMD	
AR	Anemia Refractaria
ARSA o AS	Anemia Refractaria con sideroblastos en anillo
ARDM	Anemia Refractaria con displasia multilinaje
ARDM-SA	Anemia Refractaria sideroblástica con displasia multilinaje
AREB I	Anemia Refractaria con exceso de blastos 5–9%
AREB II	Anemia Refractaria con exceso de blastos 10–19%
Del(5q)	SMD asociado a del(5q)
SMD-U	SMD inclasificable

Otra clasificación de gran importancia para definir los SMD es el Índice Pronóstico Internacional (IPSS)²¹ e Índice pronóstico Internacional Revisado (IPSS-R)²² los cuales, además de implicaciones pronosticas es útil para tomar decisiones terapéuticas¹⁷.

El IPSS lo subdivide en cuatro categorías: 1) riesgo bajo, 2) intermedio 1 (int-1), 3) intermedio 2 (int-2) y 4) riesgo alto; con base en el porcentaje de blastos, el número de citopenias y el cariotipo en médula ósea (Tabla3)²¹

Tabla 3. Índice Pronóstico Internacional (IPSS)					
Variable pronostica	Escala				
	0	0.5	1.0	1.5	2.0
% de blastos	<5	5-10	-	11-20	21-30
Cariotipo	Bueno	Intermedio		pobre	
Citopenias	0/1	2/3			
Riesgo bajo 0, riesgo intermedio-1: 0.5-1.0, riesgo intermedio 2:1.5-2.0, riesgo alto: 2.0. Cariotipo: buen pronóstico: normal, -Y, 5q-, del 20q; pobre: Complejos, anormalidades del cromosoma 7. Intermedio: otras anormalidades. Citopenias. Definidas como: hemoglobina < 10 g/dl, neutrofilos < 1.8 x 10 ⁹ /l y plaquetas < 100 x10 ⁹ /l.					

El IPSS-R los subdivide en cinco categorías: 1) riesgo muy bajo, 2) riesgo bajo, 3) riesgo intermedio, 4) riesgo alto y 5) riesgo muy alto; con base a alteraciones citogenéticas, porcentaje de blastos, hemoglobina, plaquetas y leucocitos (tabla4)²²

Tabla 4. Índice Pronóstico Internacional Revisado (IPSS-R)							
Variable pronostica	Escala						
	0	0.5	1.0	1.5	2.0	3.0	4.0
Citogenética	Muy bueno	-	Bueno	-	Intermedio	Pobre	Muy pobre
% de blastos	< %2	-	> 2- <5%	-	5-10%	>10%	-
Hemoglobina	>10	-	8 - < 10	< 8	-	-	-
Plaquetas	>100	50 - < 100	< 50	-	-	-	-
Leucocitos	>0.8	< 0.8	-	-	-	-	-
Riesgo muy bajo <1.5, riesgo bajo >1.5-3, riesgo intermedio >3-4.5, riesgo alto >4.5-6, riesgo muy alto > 6 Cariotipo: Muy bueno: -Y, del (11q) 5q-, Bueno: Normal, del (5q), del (12p), del (20q), doble delección incluyendo del (5q), Intermedio: del (7q), +8, +19, i(17q), algún otro simple o doble clon independiente, Pobre: -7. Inv (3)/t(3q)/del(3q), doble incluyendo -7/del(7q), complejo: 3 anormalidades, Muy pobre: Complejo: > 3 anormalidades							

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de SMD debe considerarse en cualquier paciente con citopenias persistentes e inexplicables; se trata de un diagnóstico de exclusión en el que es obligado descartar otras causas de citopenias como deficiencia de hierro, de vitaminas B12 y de ácido fólico; infecciones, especialmente virales como hepatitis B y/o C, parvovirus B19, virus de inmunodeficiencia humana (VIH); así como otras causas de citopenias como hiperesplenismo, toxicidad a fármacos, enfermedad renal o hepática, colagenopatías, endocrinopatías, cáncer, etc.²³

En todos los pacientes se debe realizar una biometría hemática completa, cuenta de reticulocitos, química sanguínea, pruebas de función hepática, serología viral, niveles séricos de vitamina B12, hierro, ácido fólico, sangre oculta en heces en los casos de anemia, estudios endoscópicos, de gabinete como ultrasonido de abdomen, radiografía de tórax y de ser necesario, tomografía axial computarizada.²³

El diagnóstico se confirma con un estudio adecuado de la médula ósea,²⁴ es necesario contar al menos 500 células para determinar el porcentaje de células con cambios displásicos que debe ser mayor del 10% (tabla 5). Para su clasificación es indispensable cuantificar el porcentaje de blastos en sangre periférica y médula ósea.¹⁸

El estudio de biopsia de hueso permite valorar la celularidad, la presencia de precursores inmaduros (blastos) en localización anormal (ALIP) y la fibrosis.¹⁹⁻²⁰

Tabla 5. Cambios displásicos observados en los precursores de las tres líneas celulares

Línea celular	Cambios displásicos en médula ósea y/o sangre periférica
Serie eritroide	Megaloblastosis, cariorrexis, picnosis, mitosis anómalas, binucleación, puentes internucleares o citoplasmáticos, apéndices, punteado basófilo en el citoplasma, lobulaciones
Serie mieloide	Pseudo-pelger-Hüet, hipersegmentación, apéndices nucleares, núcleo anular, hipogranulación, vacuolas, megaloblastosis, mitosis.
Serie megacariocítica	Micromegacariocitos hipolobulados, núcleo separado

El cariotipo de médula ósea es una herramienta diagnóstica sumamente importante, se realiza por técnicas de bandeado. En 50% de los pacientes con SMD *de novo* el cariotipo es normal, la otra mitad puede presentar diversas anomalías cromosómicas, que si bien no son exclusivas del SMD, sí son altamente sugestivas de esta entidad, entre las más frecuentes se incluyen anomalías en el brazo corto del cromosoma 17 (17p), pérdida del cromosoma Y (-Y), deleción del brazo largo del cromosoma 5 (5q-), deleción del brazo largo del cromosoma 7 (7q-), monosomía 7 (7-), trisomía 8 (8+), 11q23, del 12p y 20q.²⁵ Hay alteraciones citogenéticas que pueden considerarse altamente sugestivas de SMD, aún en ausencia de cambios morfológicos suficientes en la médula ósea, se incluyen en la tabla 6, así como los genes involucrados²⁵.

Tabla 6. Anomalías cromosómicas recurrentes como evidencia presuntiva de SMD en ausencia de cambios morfológicos definitivos		
Anormalidad	Frecuencia (%) de SMD de acuerdo a la OMS	Gene (s) involucrados
No-balanceadas		
-7 o del (7q)	10;50 en SMD-t	Desconocido
-5 o del (5q)	10;40 en SMD-t	Desconocido, candidatos RPS14, SPARC, RBM22, CTNNA1, CDC25C
l(17q) o t(17p)	3-5	TP53
-13 o del (13q)	3	Desconocido
Del(11q)	3	Desconocido
Del(12p) o t(12p)	3	ETV6 en algunos casos
Del(9q)	1-2	Desconocido
Idic(X)(q13)	1-2	Desconocido
Balanceado		
t(11;16)(q23;p13.3)	3 en SMD-t	MLL, CRBBP
t(3;21)(q26.2;q22.1)	2 en SMD-t	RUNX1, MDS1-EVI1
t(1;3)(p36.3;q21.1)	< 1	PRDM16, MDS1-EVI1
t(2;11)(p21;q23)	<1	miR-125b-1
inv(3)(q21q26.2)	<1	MDS-EVI1, elementos regulatorios RPN1
t(6;9)(p23;q34)	<1	DEK-NUP214
Comentario: Aunque la +8, del(20q), y -Y son anomalías cromosómicas comunes en SMD, la presencia de cualquiera de las tres en ausencia de criterios morfológicos no son suficientes; la +8 se ha observado en otras enfermedades como la AA y la del(20q) se ha visto en pacientes mayores aún sin SMD.		

TRATAMIENTO

La decisión de tratamiento de los pacientes se basa en su pronóstico individual de acuerdo al índice pronóstico internacional el cual ha sido útil para las decisiones terapéuticas¹⁷ y conforme a lo establecido en las guías NCCN (Red Nacional Integral del Cáncer) de la siguiente manera. Si tienen un riesgo bajo o intermedio I el problema principal es la anemia, en ellos el objetivo es mejorar la sintomatología y la calidad de vida. El pilar de tratamiento de los SMD es el soporte transfusional por lo cual los pacientes candidatos a trasfusión son todos aquellos que tengan sintomatología derivada de la anemia, se deben vigilar sus complicaciones como alosensibilización así como sobrecarga de hierro para la cual deben de mantenerse en vigilancia niveles de ferritina y valorar inicio de quelante como Deferasirox con la finalidad de mantener ferritina <1500 ng/ml. Posterior a apoyo transfusional valorar uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis como la eritropoyetina y con base a respuesta valorar uso de gammaglobulina antitimocito, inmunosupresor (ciclosporina A), si cursan con neutropenia, trombocitopenia o aumento de blastos en médula ósea el tratamiento debe ser con Azacitidina o inmunosupresor y en caso de no requerir tratamiento solo deben mantenerse en vigilancia. Para el riesgo intermedio II o riesgo alto el objetivo es modificar la historia natural de la enfermedad y prolongar la supervivencia valorar si son candidatos a Trasplante Alogénico de Células Tallo Hematopoyéticas, si recaen posterior a este dar tratamiento con Azacitidina y si no son candidatos a trasplante iniciar azacitidina²⁶.

CRITERIOS DE RESPUESTA A TRATAMIENTO

Se considera que un paciente respondió a tratamiento si la hemoglobina incremento $\geq 1.5\text{g/dL}$ o tiene reducción en el numero de trasfusiones con una reducción de ≥ 4 paquetes globulares en 8 semanas comparado con el tratamiento transfusional en las 8 semanas previas. Si las plaquetas incrementaron $\geq 30 \times 10^9/\text{L}$ para pacientes con $>20 \times 10^9/\text{L}$ o incremento para los que tienen $<20 \times 10^9/\text{L}$ a $> 20 \times 10^9/\text{L}$ y la respuesta en neutrofilos incremento $\geq 100\%$ y un incremento de la cuenta absoluta $>0.5 \times 10^9/\text{L}$.²⁷

PRONÓSTICO

Varios grupos se han enfocado en la descripción de comorbilidades y su uso potencial como marcadores pronósticos. Aproximadamente los pacientes con SMD tienen una o más comorbilidades con especial influencia en la expectativa de vida, independientemente de los parámetros relacionados a la enfermedad como son el IPSS principalmente riesgo bajo e intermedio. Las más frecuentes son enfermedad cardíaca, hepática, renal y comorbilidades del riñón así como tumores secundarios. Por lo cual a estas comorbilidades se estableció un índice de comorbilidad para los SMD quedando como se describe en la tabla 7.²⁸

Tabla 7. Definición y puntuación de las comorbilidades del SMD	
Comorbilidad	Puntuación
Enfermedad cardíaca	2
Enfermedad hepática moderada a severa	1
Enfermedad pulmonar grave	1
Enfermedad renal	1
Tumores sólidos	1
Grupos de riesgo: riesgo bajo 0, riesgo intermedio 1-2, riesgo alto >2	

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio retrospectivo observacional, descriptivo y comparativo en el departamento de Hematología, clínica de mielodisplasia del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza.

Se incluyeron pacientes de 16 años o más, ambos sexos, con diagnóstico de síndrome mielodisplásico de novo a quienes contaran con cariotipo con análisis de 20 metafases, que no hubieran recibido tratamiento previo para su enfermedad, que tuvieran al menos 4 meses de seguimiento. Se excluyeron pacientes que no tuvieran estudio citogenético, que tuvieran síndrome mielodisplásico secundario o que hubieran abandonado el tratamiento.

Se revisaron los expedientes de todos los pacientes con diagnóstico de SMD que estuvieran ingresados en la clínica de mielodisplasia del 25 de enero del 2008 al 25 de enero del 2013. Noventa y dos pacientes cumplieron los criterios de inclusión de los cuales se procedió a llenar la hoja de datos (ver anexo 1). Se clasificaron de acuerdo al tipo de síndrome mielodisplásico, así como el riesgo citogenético, se registraron las fechas de ingreso a la clínica de mielodisplasia, su fecha de progresión a leucemia mieloide aguda, fecha de fallecimiento en caso de haber ocurrido y la fecha de corte del estudio para calcular la supervivencia global y supervivencia libre de progresión a leucemia. Posteriormente se procedió a analizar si existía correlación entre la supervivencia global, la supervivencia libre de progresión a leucemia con el riesgo citogenético, así como otras variables, incluyendo tipo de síndrome mielodisplásico y tratamiento.

Análisis estadístico. Se realizó un análisis exploratorio en donde se incluyeron todos los pacientes y posteriormente se efectuó un análisis de subgrupos, es decir, análisis estratificado en donde se pudo correlacionar cada uno de los riesgos citogenéticos y datos demográficos además de otras variables de interés como el tipo de SMD, tratamiento.

Posterior al análisis exploratorio realizamos un análisis estratificado basado en los grupos de riesgo citogenético, las variables independientes se analizaron con la prueba de χ^2 .

La supervivencia global y la supervivencia libre de progresión a leucemia se analizaron por curvas de Kaplan-Meier.

La asociación entre las alteraciones citogenéticas, tipo de SMD, tratamiento, supervivencia global y supervivencia libre de progresión a leucemia mieloide aguda se analizaron utilizando análisis de supervivencia multivariado por regresión de Cox.

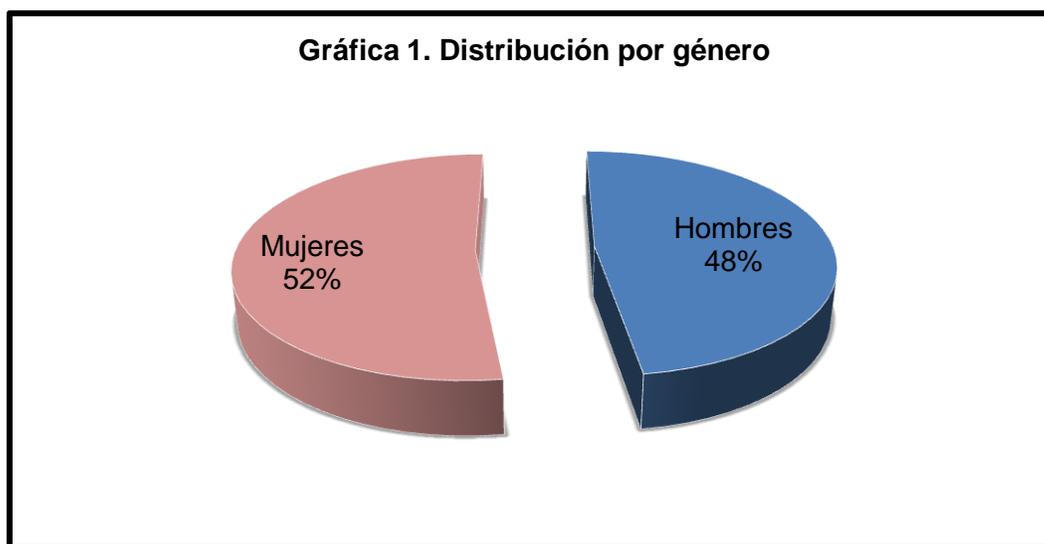
Se utilizó como criterio para aceptar una diferencia estadísticamente significativa $p < 0.05$

El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando el programa SPSS versión 20.

.

RESULTADOS

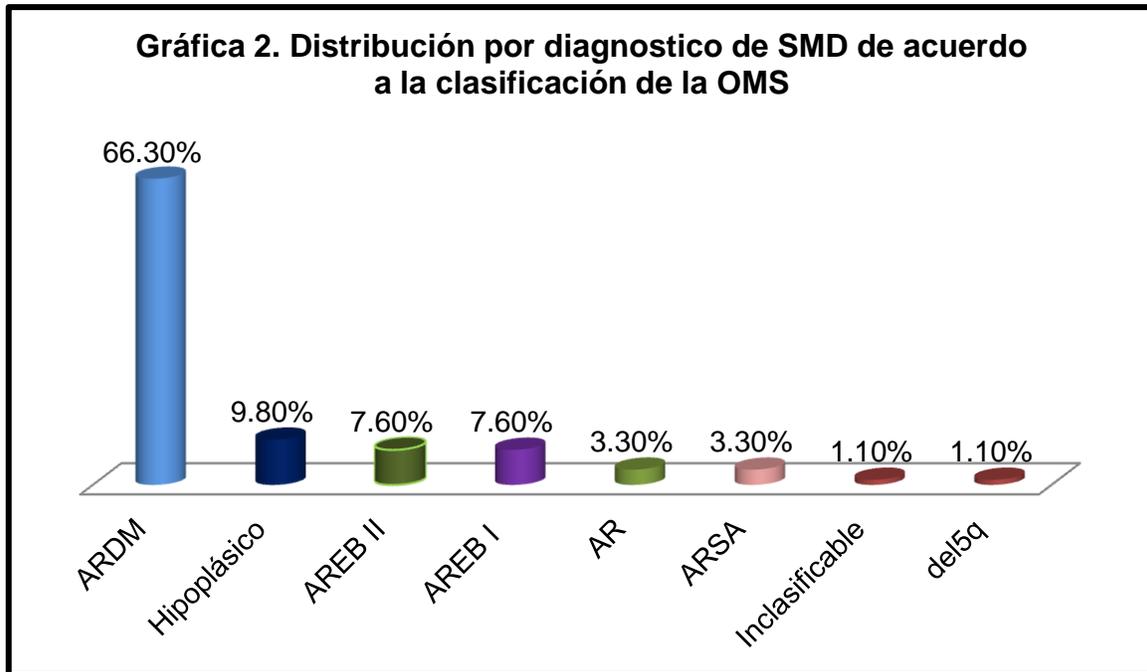
Estudiamos noventa y dos pacientes con diagnóstico de síndrome mielodisplásico del periodo comprendido del 25 de enero del 2005 al 25 de enero del 2013. Fueron 44 (47.8%) hombres y 48 (52.2%) mujeres. (Gráfica 1). La mediana de edad 56.14 ± 18.4 años, (mínima 18 y máxima de 92).



Las principales comorbilidades asociadas fueron Diabetes Mellitus tipo 2, Hipertensión Arterial Sistémica, Hipotiroidismo, enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar grave, enfermedad cardíaca, enfermedad hepática y tumores sólidos y se clasificaron de acuerdo al índice de comorbilidad para síndrome mielodisplásico según tabla 7 en Riesgo bajo donde se encontraron 87 (94.6%) de los pacientes, en riesgo intermedio 5 (5.4%) de los pacientes y no se encontró a nadie en riesgo alto.

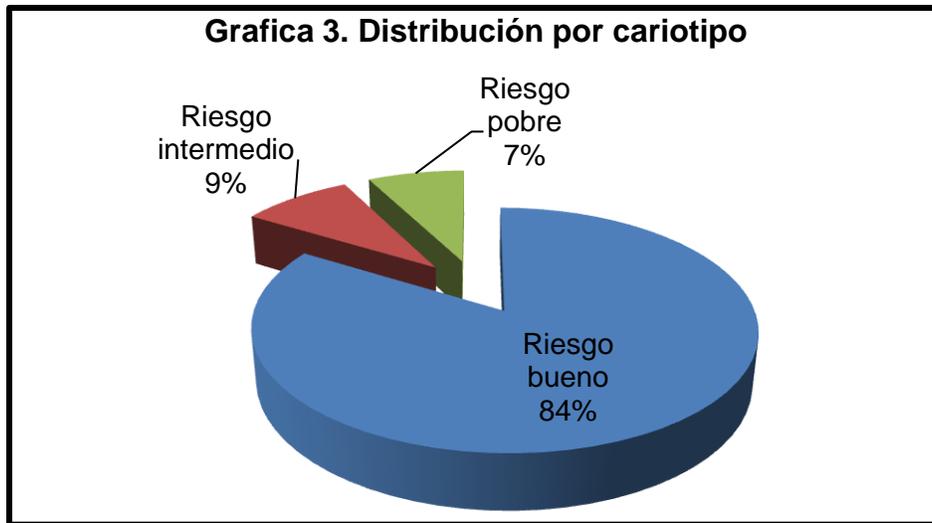
El ECOG de los pacientes al diagnóstico quedó de la siguiente manera: con ECOG 0 63 (68.5%), ECOG 1 fueron 22 (23.9%), ECOG 2 fueron 6 (6.5%) y ECOG 3 fue 1 (1.1%).

La distribución de los diagnósticos de SMD de acuerdo a la clasificación de la OMS quedo de la siguiente manera 61 (66.3%) SMD ARDM, 9 (9.8%) SMD hipoplásico, 7 (7.6%) SMD AREB II, 7 (7.6%) SMD AREB I, 3 (3.3%) SMD AR, 3 (3.3%) SMD ARSA, 1 (1.1) asociado a del5q y 1 (1.1%) SMD inclasificable. (Gráfica 2)



ARDM (Anemia refractaria con displasia multilineaje), AREB II (anemia refractaria con exceso de blastos tipo II), AREB I (anemia refractaria con exceso de blastos tipo I), AR (anemia refractaria), ARSA (anemia refractaria con sideroblastos en anillo), del5q (delección 5q).

De los 92 pacientes 72 (78.3%) tuvo estudio citogenético normal (cariotipo) y 20 (21.7%) tuvo estudio citogenético anormal. De los 20 pacientes en quienes se detectaron alteraciones citogenéticas estas fueron las siguientes 5 (25%) tuvieron cariotipo complejo, 3 (15%) tuvieron -Y, 2 (10%) hipodiploidias, 2 (10%) del 9, 1 (5%) -7, 1 (5%) +9, 1 (5%) t 1:5, 1 (5%) 17p-, 1 (5%) del21, 1 (5%) +19, 1(5%) del5q y 1(5%) +8. El cariotipo fue clasificado de acuerdo a los criterios pronósticos internacionales del IPSS tabla 3, quedando distribuidos de la siguiente manera: cariotipo de riesgo bueno 77 (83.7%), riesgo intermedio 8 (8.7%), riesgo pobre 7 (7.6%). (Gráfica 3)



Cariotipo riesgo bueno normal, -Y, 5q-, del 20q; riesgo pobre: Complejos, anomalías del cromosoma 7.
Riesgo Intermedio: otras anomalías

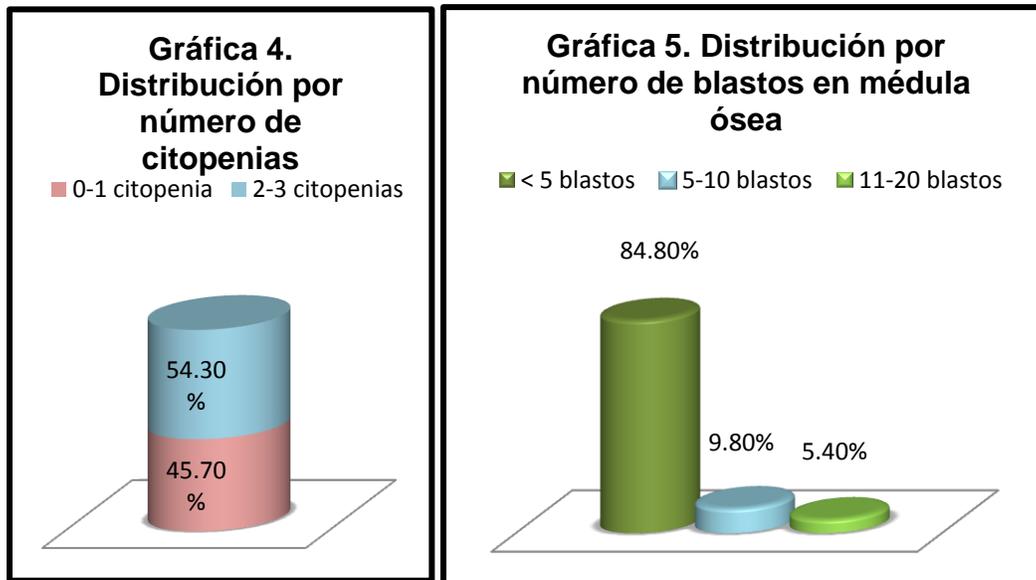
La relación entre el tipo de SMD y cariotipo quedó distribuido de la siguiente manera. Tabla 8.

Tabla 8. Distribución por tipo de SMD y cariotipo

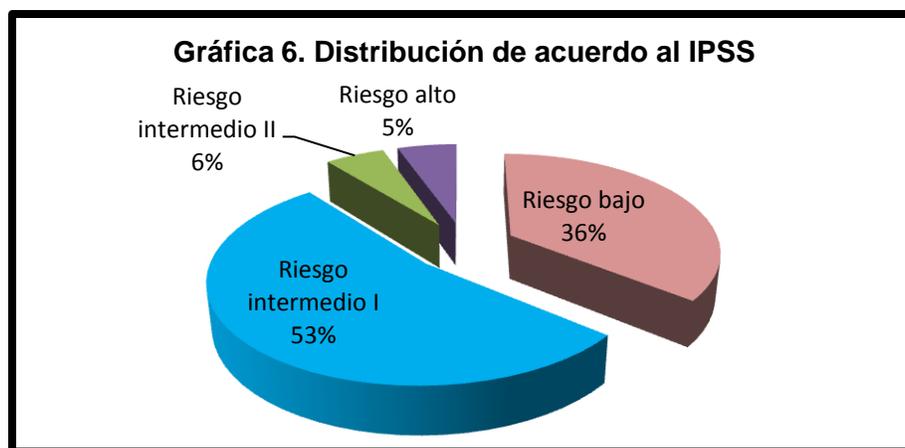
Tipo SMD	Cariotipo			Total
	Bueno	Intermedio	Pobre	
AR	2	1	0	3
ARSA	2	0	1	3
ARDM	52	6	3	61
AREB I	7	0	0	7
AREB II	4	1	2	7
del5q	1	0	0	1
Inclasificable	1	0	0	1
Hipopláxico	8	0	1	9
Total	77	8	7	92

SMD (Síndrome mielodisplásico), AR (anemia refractaria), ARSA (anemia refractaria con sideroblastos en anillo), ARDM (Anemia refractaria con displasia multilineal), AREB I (anemia refractaria con exceso de blastos tipo I), AREB II (anemia refractaria con exceso de blastos tipo II), del5q (delección 5q).

El número de citopenias al diagnóstico fue de 1 en 47 (45.7%) y de 2 a 3 en 50 (54.3%) de los pacientes. (Gráfica 4). La distribución del porcentaje de blastos en médula ósea al diagnóstico quedó distribuida de la siguiente manera: 78 (84.8%) tenían menos de 5 blastos, 9 (9.8%) de 5 a 10 blastos, 5 (5.4%) tuvieron de 11 a 20 blastos. (Gráfica 5).

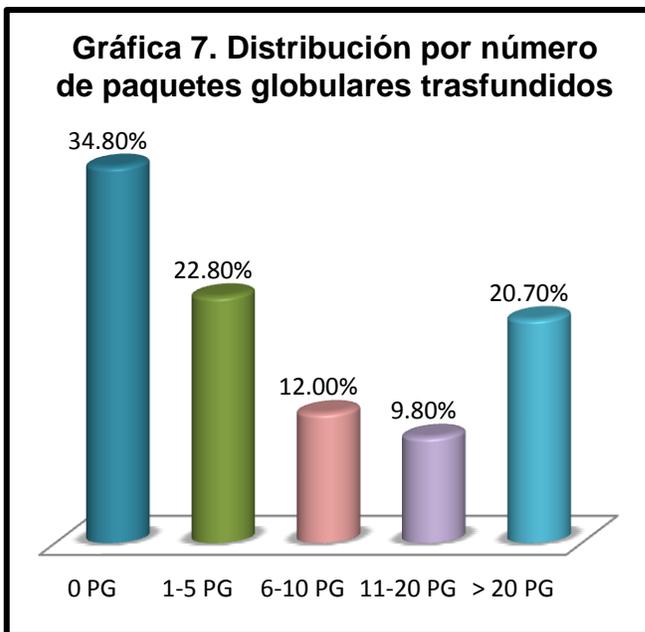


En la estadificación de riesgo por IPSS quedaron distribuidos de la siguiente manera: 33 (35.9%) con riesgo bajo, 39 (53.3%) riesgo intermedio 1, 5 (5.4%) con riesgo intermedio 2 y 5 (5.4%) de riesgo alto. (Gráfica 6)



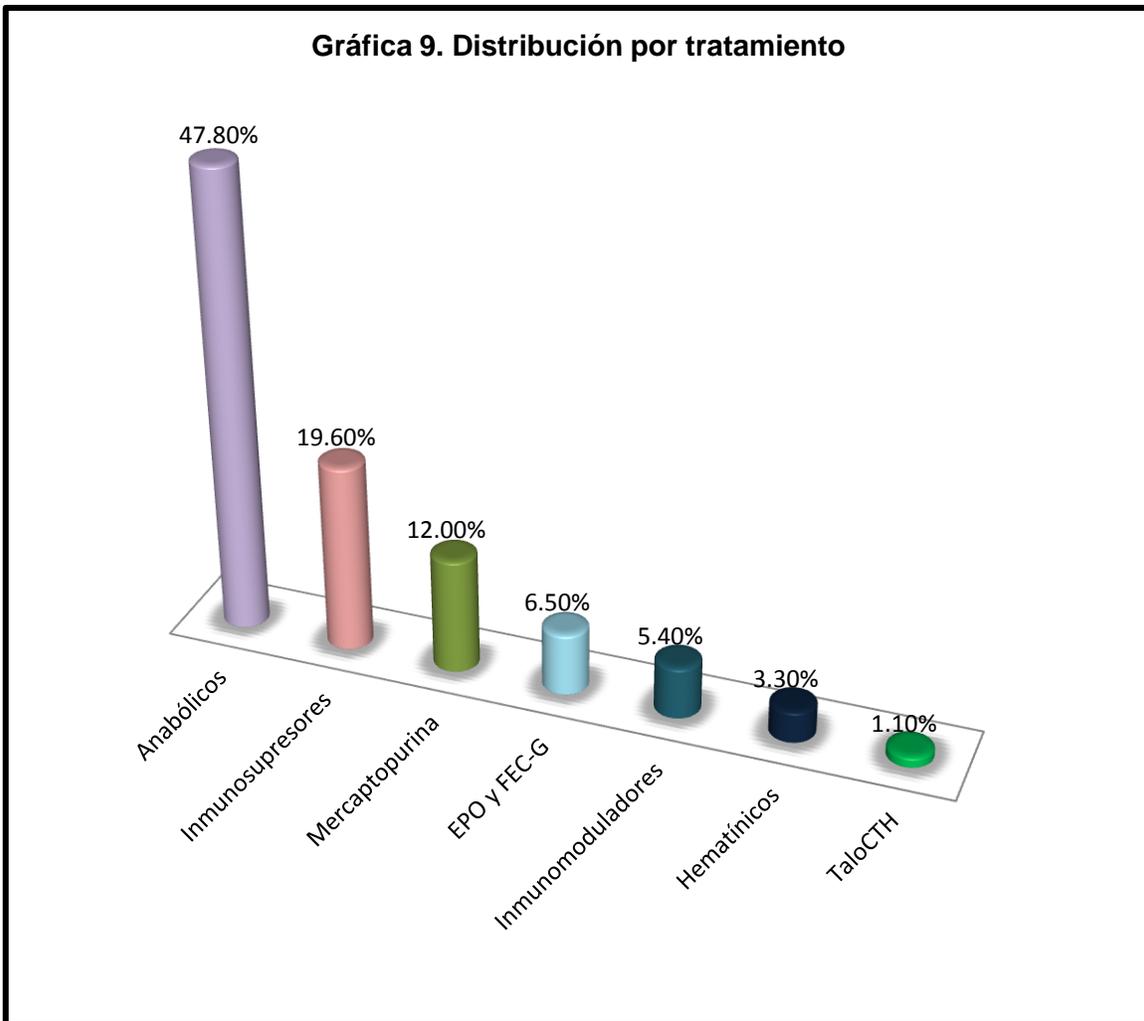
IPSS (Índice pronóstico internacional)

Los requerimientos transfusionales fueron de la siguiente manera 32 (34.8%) de los pacientes nunca habían sido trasfundidos, 21 (22.8%) de los pacientes se habían trasfundido de 1 a 5 paquetes globulares, 11 (12%) se habían trasfundido de 6 a 10 paquetes globulares, 9 (9.8%) se habían trasfundido de 11 a 20 paquetes globulares y 19 (20.7%) de los pacientes se habían trasfundido más de 20 paquetes globulares (Gráfica 7). El 83 (90.2%) de los pacientes no habían recibido quelante y 9 (9.8%) recibió quelante en algún momento de la enfermedad (Gráfica 8).



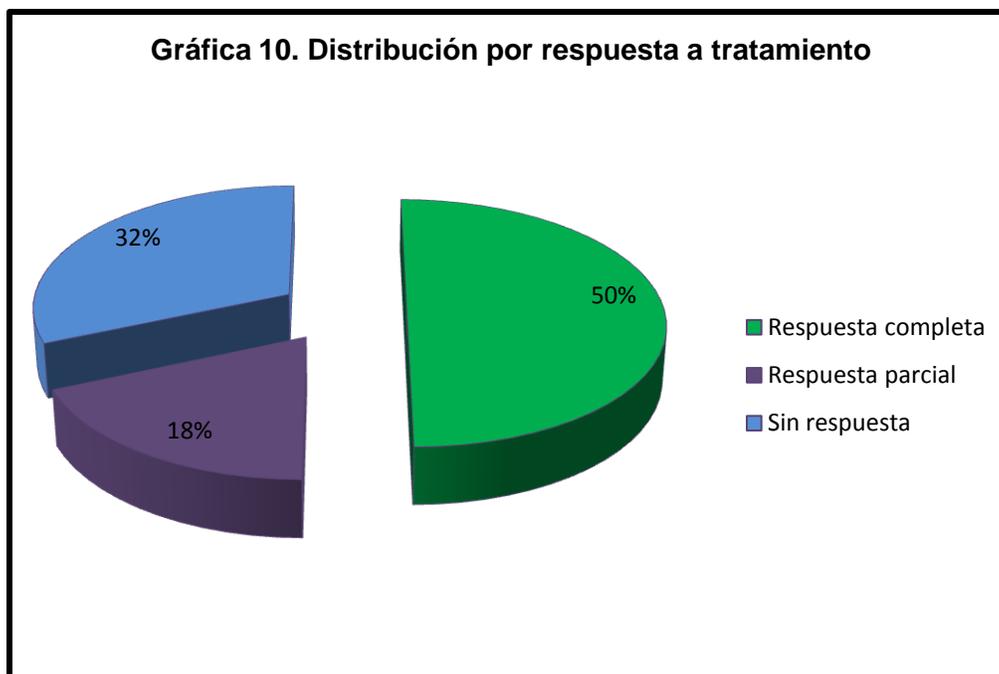
PG: paquetes globulares

En relación a los tratamientos otorgados el 44 (47.8%) tenían tratamiento con anabólicos del tipo esteroide y danazol, 18 (19.6%) con inmunosupresores de tipo ciclosporina A y gammaglobulina antitimocito, 11 (12%) con 6 mercaptopurina, 6 (6.5%) recibían tratamiento con factores estimulantes eritropoyetina y Factor estimulante de colonias granulocitos, 5 (5.4%) estaba en tratamiento con inmunomoduladores como la talidomida, 4 (4.3%) con hematínicos, 3 (3.3%) solo estaba en vigilancia y 1 (1.1%) recibió Trasplante Alogénico de Células Tallo Hematopoyéticas. (Gráfica 9)



EPO (eritropoyetina), FEC-G (Factor estimulante de colonias granulocitos), TaloCTH (Trasplante alogénico de células tallo hematopoyéticas)

La respuesta al tratamiento establecido quedo distribuida de la siguiente manera: 46 (50%) de los pacientes tuvieron respuesta completa, 29 (31.5%) tuvieron falla a tratamiento y 17 (18.5%) obtuvieron respuesta parcial o algún tipo de respuesta, 1 (1.1%) solo respondió a Hb, 5 (5.4%) respondieron a neutrofilos, 2 (2.2%) respondieron a plaquetas, 3 (3.3%) respondieron a Hb y plaquetas, 2 (2.2%) solo a neutrofilos y plaquetas y 4 (4.3%) respondieron a Hb y neutrofilos. (Gráfica 10)



Respuesta completa: que haya tenido incremento de la hemoglobina (Hb) $\geq 1.5\text{g/dL}$ o reducción en el número de transfusiones ≥ 4 paquetes globulares en 8 semanas comparados con el tratamiento transfusional en las 8 semanas previas, además de incremento en las plaquetas $\geq 30 \times 10^9/\text{L}$ para pacientes con $>20 \times 10^9/\text{L}$ o incremento para los que tienen $<20 \times 10^9/\text{L}$ a $> 20 \times 10^9/\text{L}$ e incremento de neutrofilos $\geq 100\%$ y un incremento de la cuenta absoluta $>0.5 \times 10^9/\text{L}$. Respuesta parcial (que solo haya respondido en una o dos de las líneas celulares), sin respuesta (que no haya tenido incremento en ninguna de las líneas celulares)

Supervivencia global y libre de progresión a leucemia mieloide aguda

Observamos que de los 92 pacientes 10(10.08%) de ellos habían progresado a leucemia mieloide aguda, 1 estaba clasificado como SMD tipo anemia refractaria con sideroblastos en anillo, 4 con SMD tipo anemia refractaria con displasia multilínea, 3 con anemia refractaria con exceso de blastos II, 1 con del5q y 1 con SMD hipoplásico.

De los 10 pacientes que progresaron a leucemia mieloide aguda 5 tenían cariotipo de riesgo bueno y 5 tenían cariotipo de riesgo pobre (Tabla 9)

Tabla 9. Progresión a LAM relacionado a tipo de SMD y cariotipo					
Tipo SMD	Progresión a LAM	Cariotipo			Total
		Bueno	Intermedio	Pobre	
AR	0				0
ARSA	1	1			1
ARDM	4	3		1	4
AREB I	0				0
AREB II	3			3	3
del5q	1	1			1
Inclasificable	0				0
Hipopláxico	1			1	1
Total	10				10

LAM (Leucemia mieloide aguda), SMD (Síndrome mielodisplásico), AR (anemia refractaria), ARSA (anemia refractaria con sideroblastos en anillo), ARDM (Anemia refractaria con displasia multilineaje), AREB I (anemia refractaria con exceso de blastos tipo I), AREB II (anemia refractaria con exceso de blastos tipo II), del5q (delección 5q).

Se observó que los pacientes con riesgo citogenético bueno tenían menor riesgo de progresión en relación con los de cariotipo pobre con una diferencia significativa por X^2 (P= 0.000).

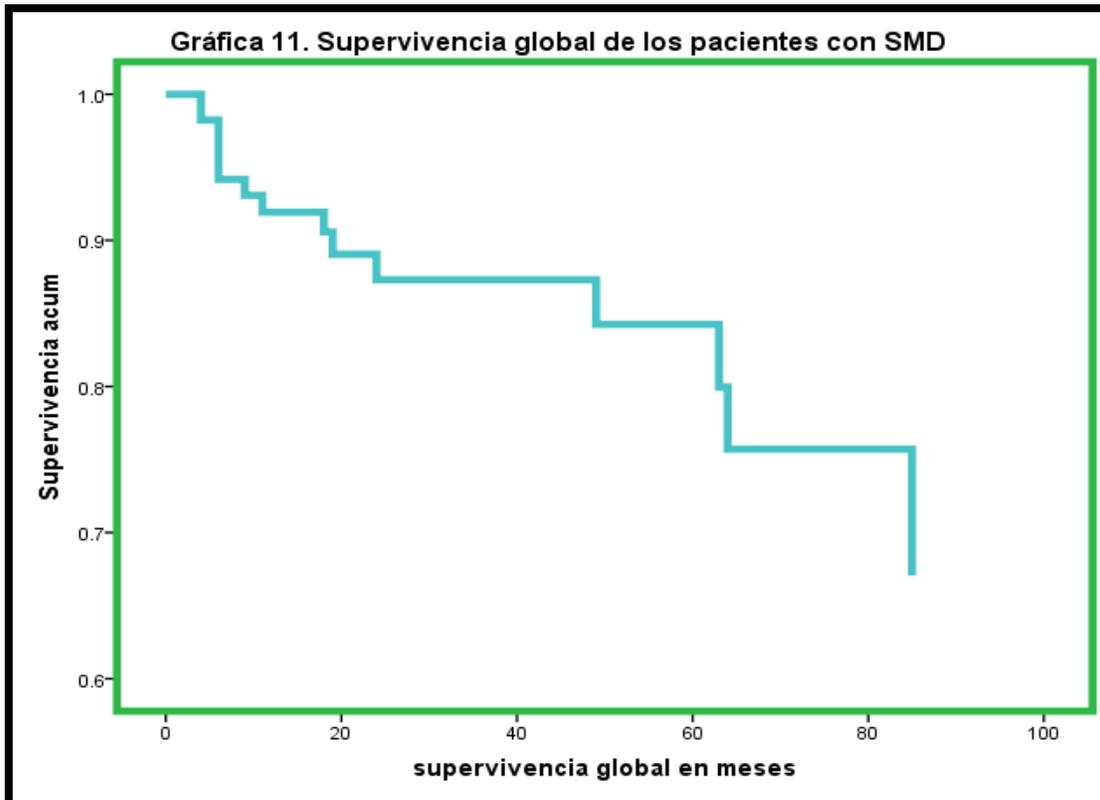
De los 92 pacientes en estudio se documentó que 15 (16.3%) habían fallecido, 9 de los cuales estaban clasificados como SMD tipo anemia refractaria con displasia multilineaje, 4 pacientes de SMD anemia refractaria con exceso de blastos II y 2 pacientes con SMD hipoplásico. De los quince pacientes que fallecieron 8 (53.3%) habían progresado a LAM y las causas de fallecimiento fueron 4(26,4%) choque séptico en uno secundario a neumonía adquirida en la comunidad en dos secundario a colitis neutropénica y neumonía nosocomial, el cuarto secundario a gastroenteritis, 1 (6.6%) falleció por neumonía nosocomial y falla cardíaca, 1 (6.6%) por mielosupresión postquimioterapia desarrollo colitis neutropénica y neumonía nosocomial, 1 (6.6%) falleció por neumonía adquirida en la comunicad, 1 (6.6%) colitis neutropénica. De los pacientes que no progresaron a leucemia sus causas de fallecimiento fueron en 1(6.6%) que es el paciente que recibió el trasplante alogénico de células tallo hematopoyéticas, desarrollo EICH y falleció por neumonía atípica, 1(6.6%) estaba en tratamiento con quelante (Deferasirox) falleció por tromboembolia pulmonar, 1(6.6%) por infección gastrointestinal, 4(26.4%) neumonía adquirida en la comunidad.

De los 15 pacientes que fallecieron 9 tenían cariotipo de riesgo bueno, 2 tenían cariotipo de riesgo intermedio y 4 tenían cariotipo de riesgo pobre (Tabla 10).

Tabla 10. Fallecimientos relacionado a tipo de SMD y cariotipo					
Tipo SMD	Progresión a LAM	Cariotipo			Total
		Bueno	Intermedio	Pobre	
AR	0				0
ARSA	0				0
ARDM	9	6	2	1	9
AREB I	0				0
AREB II	4	2	0	2	4
del5q	0				0
Inclasificable	0				0
Hipoplástico	2	1	0	1	2
Total	15	9	2	4	15

SMD (Síndrome mielodisplásico), AR (anemia refractaria), ARSA (anemia refractaria con sideroblastos en anillo), ARDM (Anemia refractaria con displasia multilineaje), AREB I (anemia refractaria con exceso de blastos tipo I), AREB II (anemia refractaria con exceso de blastos tipo II), del5q (delección 5q).

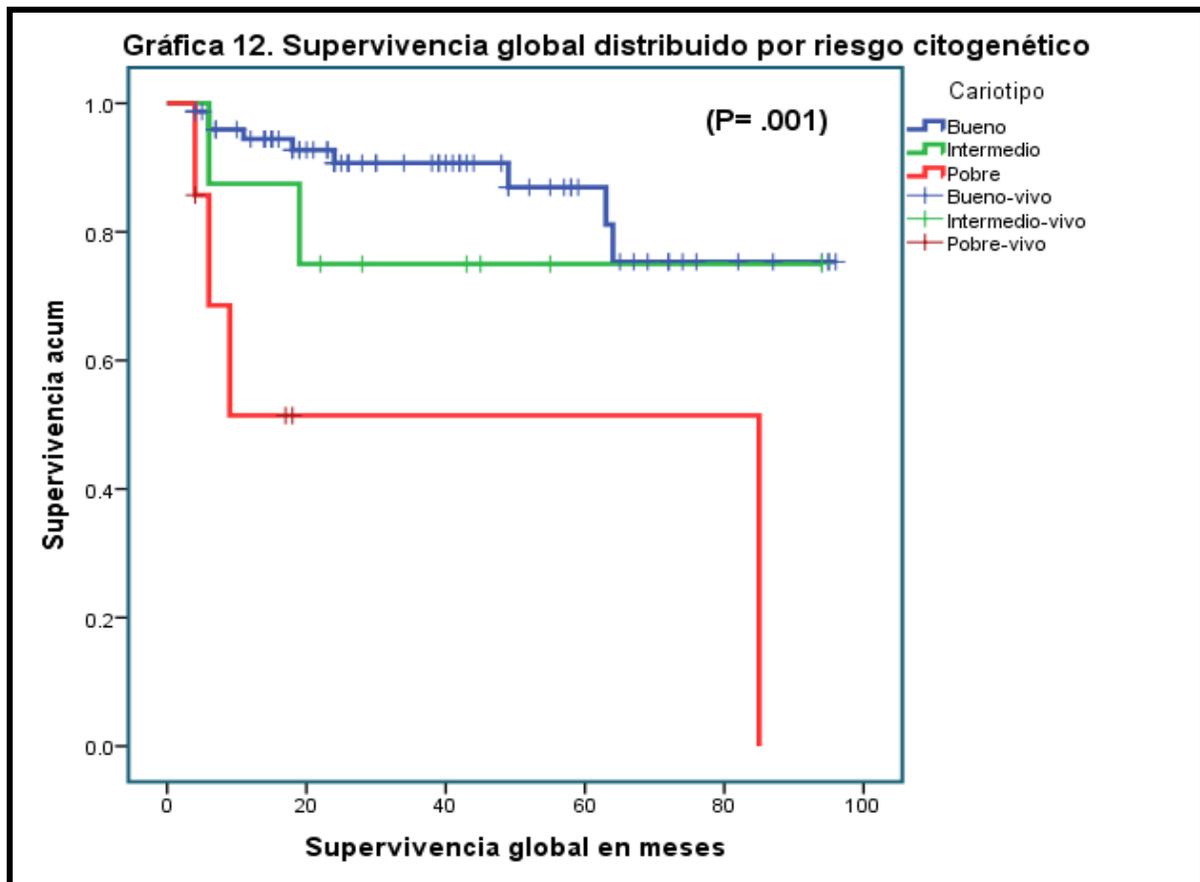
La mediana de supervivencia global fue de 85 meses (gráfica 11).



SMD (síndrome mielodisplásico)

Posteriormente se realizaron medianas de supervivencia por grupos de acuerdo al riesgo citogenético. Para el riesgo citogenético bueno la mediana de supervivencia fue de 82.7 meses con un intervalo de confianza (IC) del 95% (74.7-90.6). La mediana de supervivencia para el riesgo citogenético intermedio fue de 73.6 meses con un IC del 95% (49.06-98.1) y la mediana de supervivencia para el riesgo citogenético pobre fue de 46.8 meses con IC 95% (18.4-10.6).

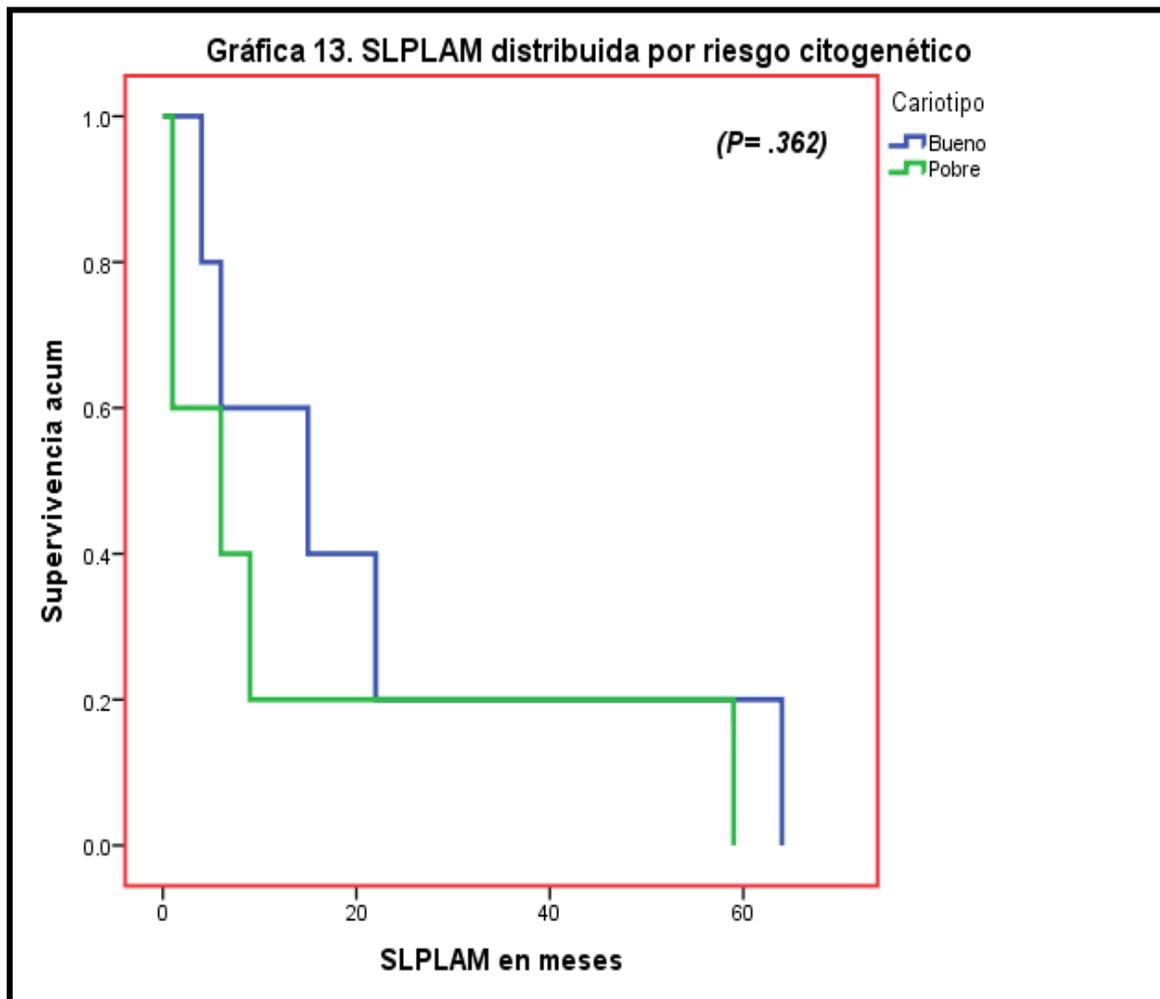
Los pacientes con riesgo citogenético bueno mostraron una mejor supervivencia que los de riesgo citogenético pobre con una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos ($P = .001$ con prueba de Long Rank). (Gráfica 12)



Cariotipo bueno: normal, -Y, 5q-, del 20q; cariotipo pobre: Complejos, anormalidades del cromosoma 7. Cariotipo Intermedio: otras anormalidades

Se realizaron tablas de contingencia para demostrar si existía asociación entre SG y riesgo citogenético donde se concluye por chi-cuadrada que existe una asociación dependiente entre estas dos variables ($P = .004$).

La mediana de supervivencia libre de progresión a leucemia mieloide aguda (SLPLAM) fue de 18.7 meses con IC del 95% (4.1-33.2). Posteriormente se realizaron medianas de supervivencia por grupos de acuerdo al riesgo citogenético. Para el riesgo citogenético bueno la mediana de supervivencia fue de 22.2 meses con un IC del 95% (.76-43) y para el riesgo citogenético pobre fue de 15.2 meses con un IC del 95% (.0-36.8). Sin encontrar diferencia estadísticamente significativa entre los grupos ($P= .362$ con prueba de Long Rank). (Gráfica 13)



SLPLAM (Supervivencia Libre de Progresión a Leucemia Mieloide Aguda. Cariotipo bueno: normal, -Y, 5q-, del 20q; cariotipo pobre: Complejos, anormalidades del cromosoma 7.

Análisis multivariado

Se realizó regresión de Cox para analizar si las variables riesgo citogenético (cariotipo), tratamiento y tipo de síndrome mielodisplásico tenían relación con la supervivencia, encontrando que existe una asociación estadísticamente significativa entre la supervivencia y el riesgo citogenético ($P= 0.001$) así como entre supervivencia y tratamiento ($P= 0.011$), sin encontrar asociación significativa entre supervivencia con tipo de síndrome mielodisplásico ($P= 0.282$).

DISCUSIÓN

El síndrome mielodisplásico es una condición heterogénea y los pacientes tienen un curso clínico altamente variable^{1,2}. La determinación actual del pronóstico es particularmente importante para la selección de una terapia apropiada para los pacientes con este padecimiento^{17,21,22}. En este estudio retrospectivo de 8 años, analizamos los datos clínicos y citogenéticos de 92 pacientes con SMD de novo. La mediana de edad de presentación del SMD fue de 56 años que es comparable con lo publicado por Aul y cols⁴. La distribución de los subtipos de síndrome mielodisplásico fue mayor para SMD anemia refractaria con displasia multilineal 66.3% y las que tuvieron menor incidencia fueron el SMD inclasificable con 1.1% al igual que el SMD asociado a del5q. En nuestro estudio se encontró que el 21.7% de la población tenían alguna alteración citogenética, lo que concuerda con lo reportado por Bernasconi y cols²⁵. El 83.7% tenía riesgo citogenético bueno y solo el 7.6% tenía riesgo pobre lo que concuerda con lo reportado por Hasse y cols²⁶. Las principales alteraciones citogenéticas fueron cariotipo complejo 25%, -Y 15% y una baja incidencia de -7 en un 5%. También hubo una baja incidencia del 5% de pacientes con -5q que es comparable con otros estudios en donde se ha reportado esta alteración en menos de 1% de la población²⁷. El 54.3% tenía de 2 a 3 citopenias al diagnóstico y la mayoría 84.3% tuvo menos de 5% de blastos en medula ósea al diagnóstico y solo 5.4% tuvieron de 11 a 20 blastos, en relación a esta variable y la supervivencia global no hubo asociación significativa a diferencia de lo publicado por Seung-Won y cols²⁸ y Ulrich G y cols²⁹.

En la estadificación de riesgo por índice pronóstico internacional (IPSS) fue mayor para los de riesgo intermedio 1 en un 53.3% en tanto que los de riesgo intermedio alto solo fue del 5.4%.

El 47.8% de los pacientes estaba en tratamiento con anabólicos y solo a 1.1% se les realizó Trasplante alogénico de células tallo hematopoyéticas, encontrando asociación estadísticamente significativa en relación al tratamiento con la supervivencia global (P= 0.011).

La mortalidad en nuestro estudio fue del 16.3%, de los 15 pacientes que fallecieron 8 de ellos había progresado a LAM y las principales causas de muerte fueron choque séptico, infección gastrointestinal y neumonía. La supervivencia global fue de 85 meses mayor a la reportada por Seung-Won y cols²⁸ donde la supervivencia global fue de 49.5 meses. Al realizar supervivencia global de acuerdo al grupo de riesgo citogenético se observó que pacientes con riesgo citogenético bueno mostraron una mejor supervivencia que los de riesgo citogenético intermedio y pobre con una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos ($P= .001$), lo cual fue corroborado con análisis bivariado ($P= 0.004$) y con el análisis multivariado por regresión de Cox ($P= 0.001$) lo cual es similar a lo reportado por Hasse y cols^{26,30}.

El 10.08% progresó a leucemia mieloide aguda, de los 10 pacientes que progresaron 5 tenían riesgo citogenético bueno y 5 tenían riesgo pobre, se encontró que los pacientes con riesgo citogenético bueno tenían menor riesgo de progresión a leucemia que los de riesgo pobre con una diferencia estadísticamente significativa ($P= 0.000$) que concuerda con lo publicado por Falantes JF y cols³¹. Lo que llama la atención es que el 50% de los pacientes que progresaron eran de riesgo bueno por lo que habrá que considerar en un futuro realizar estudio de mutaciones. La mediana de supervivencia libre de progresión a leucemia mieloide aguda fue de 18.7 meses, sin embargo al realizar la mediana de supervivencia por riesgo citogenético no se encontró diferencia significativa entre los grupos ($P= .362$).

Con estos resultados consideramos es necesaria la realización del estudio citogenético en todos los pacientes con síndrome mielodisplásico, ya que es un predictor de supervivencia global así como de progresión a leucemia. Así mismo habrá que valorar en un futuro la determinación de mutaciones y en los pacientes que en su evolución presenten citopenias también será conveniente hacer cariotipo de seguimiento para descartar evolución clonal.

CONCLUSIONES

1. Con los resultados de nuestro estudio concluimos que el estudio citogenético tiene impacto en el curso clínico del síndrome mielodisplásico.
2. No existe asociación significativa entre el riesgo citogenético y la supervivencia libre de progresión a leucemia, sin embargo los pacientes con riesgo citogenético bueno tienen menor riesgo de desarrollar leucemia mieloide aguda en relación a los de riesgo citogenético pobre ($P= 0.000$)
3. Hay asociación estadísticamente significativa entre la supervivencia global y el estudio citogenético ($P=0.001$)
4. Se observa asociación estadísticamente significativa entre la supervivencia global y el tratamiento ($P=0.011$)

Con los resultados de nuestro estudio consideramos será necesario realizar el estudio citogenético en todos los pacientes de la clínica de síndrome mielodisplásico, para realizar intervenciones oportunas en aquellos que tienen riesgo citogenético pobre por el riesgo de progresión a leucemia mieloide aguda y su repercusión en su supervivencia.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Aul C, Gatterman N, Schneider W. Epidemiological and etiological aspects of myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma* 1995; 16:247-262.
2. Heaney ML, Golde DW. Myelodysplasia. *N Engl J Med.* 1999; 340:1649-1660.
3. Williamson PJ, Kruger AR, Reynolds PJ, Hamblin TJ, Oscier DG. Stablising the incidence of myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 1994; 87:743-45
4. Aul C, Gattermann N, Scheinder W. Age related incidence and other epidemiological aspects of myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 1992; 82:358-367.
5. Farrow A, Jacobs A, West RR, Myelodysplasia, chemical exposure, and other environmental factors. *Leukemia* 1989; 3:33-35.
6. Tunca B, Egeli U. Cytogenetic findings on shoe workers exposed long-term to benzene. *Environ Health Perspect* 1996; 104 (supl6):1313-17.
7. West R, Stafford D, Farrow A, Jacobs A. Occupational and environmental exposures and myelodysplasia: A case – control study. *Leuk Res* 1995; 19: 127-39.
8. Strom SS, Gu Y, Gruschkus SK, Pierce SA, Estey EH. Risk factors of myelodysplastic síndromes: A case-control study. *Leukemia* 2005; 19:1912-1918.
9. Bjork J, Albin M, Mauritzson N, Stromberg U, Johansson B, Hagmar L. Smoking and myelodysplastic syndromes. *Epidemiology* 2000; 11: 285-91.
10. Strom S, Vélez Bravo V and Estey E. Epidemiology of Myelodysplastic Syndromes. *Sem Hematol* 2008; 45:8-13.
11. Foucar K, Langdon RM, Armitge JO, Olson DB, Carrioll TJ Jr. Myelodysplastic syndromes. A clinical and pathologic analysis of 109 cases. *Cancer* 1985;56:553-61.
12. Pomeroy C, Oken MM, Rydell RD, Filice GA. Infection in the myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol* 1991; 90:338-344.

13. Enright H, Jacob HS, Vercellotti G, Howe R, Belzer M, Miller W. Paraneoplastic autoimmune in patients with myelodysplastic syndromes: response to immunosuppressive therapy. *Br J Haematol* 1995; 91:403-08.
14. Takatoku M, Uchiyama T, Okamoto S, Kanukara Y, Sawada K, Tomonaya M, Nakao S, Nakahata T, Harada M, Murate T, Ozawa K, Japanes National Research Group on Idiopathic Bone Marrow Failure Syndromes. Retrospective nationwide survey of Japanese patients with transfusion dependent MDS and aplastic anemia highlights the negative impact of iron overload on morbidity/mortality. *Eur J Hematol* 2007; 78: 487-94.
15. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia: a report of the French American- British Cooperative Group. *Ann Intern Med* 1985; 103:620-25.
16. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fernaux P, Morer P, Sanz G, Sanz M, Vellespi T, Hamblin T, Oscier D, Ohyashik K, Toyana K, Aul C, Mutfi G, and Bennett J. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the clinical advisory committee meeting- aislle House, Virginia. *J Clin Oncol.* 1999; 17:3835-49.
17. Alessandrino EP, Amadori S, Barosi G, Cazzola M, Grossi A, Liberato LN, Locatelli F, Marcheti M, Morra E, Repulla P, Visanr G, Tura S, Italian Society of Hematology. Evidence and Syndromes based practice guidelines for the therapy of myelodysplastic syndromes. A statement from the Italian Society of hematology; *Haematologica* 2002; 87:1286-306.
18. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, Harris NL, Le Beau MM, Hellstrom-Lindberg E, Tefferi A, Bloomfield CD. The 2008 revision of the WHO classification of myeloid neoplas and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009; 114:937-51.
19. Lambertenghi-Deliliers G. Annaloro C, Oriani A, Soligo D, Pozzoli E, Polli E. Prognostic relevance of histological findings on bone marrow biopsy in myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol* 1993; 66:85-91.

20. Lambertenghi-Delilieri G, Orazi A, Luksch R, Annaloro C, Soligo D. Myelodysplastic syndrome with increased marrow fibrosis: a distinct clinico-pathological entity. *Br J Haematol* 1991; 78:161-6.
21. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fernaux P, Morer P, Sanz G, Sanz M, Vellespi T, Hamblin T, Oscier D, Ohyashik K, Toyana K, Aul C, Mutfi G, and Bennett J. International prognostic scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes ; *Blood* ; 1997 ; 89 : 2079-2088.
22. Greenberg PT, Tuechler H, Shanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, et al; Revised International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes; *Blood* ; 2012 ; 120(12) : 2454-2465.
23. Valent P. Definitions and standards in the diagnostic and treatment of MDS. Consensus statement and report from a working conference. *Leuk Res* 2007; 74:121-132.
24. Orazi A. Histopathology in the diagnosis and classification of acute myeloid leukemia, myelodysplastic syndromes and myelodysplastic /myeloproliferative diseases. *Pathobiology* 2007; 74:97-114.
25. Bernasconi P, Klersy C, Boni M, Cavigliano PM, Calatroni S, Giardini I, Rocca B, Zappatore R, Caresana M, Quarna J, Lazzarmo M, Bernasconi C. Incidence and prognostic significance of karyotype abnormalities in the novo primary myelodysplastic syndromes: a study on 331 patients from a single institution. *Leukemia* 2005; 19:1424-1431.
26. Haase D, Germing U, Shanz J, Pfeilstöcker M, Nösslinger T, Hildebrandt B, et al. New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patient. *Blood* 2007; 110:4385-9
27. Wang H, Wang X, Xu X, Lin G. Cytogenetic features and prognosis analysis in Chinese patients with myelodysplastic syndrome: a multicenter study. *Ann Hematol* 2010; 89:535–44.
28. Seung-Won J, So-Young L, Dong-Wook J, Myungshin K, Jihyang Lim, Yonggoo Kim, Kyungja Han, Yoo-Jin Kim, Seok-Goo Cho, Juhee Song; Cytogenetic characteristics and prognosis analysis in 231 myelodysplastic

- syndrome patients from a single institution; Leuk Res (2010), doi:10.1016/j.leukres.2010.11.009
29. Germing U, Kündgen A. Prognostic scoring systems in MDS. Leukemia Research (2012), <http://dx.doi.org/10.1016/j.leukres.2012.08.005>
30. Haase D, Germing U, Schanz J, Pfeilstöcker M, Nösslinger T, Hildebrandt B, Kuendgen A, Lübbert M, Kunzmann R, Giagounidis A, Aul C, Trümper L, Krieger O, Stauder R, Müller T, Valent P, Fonatsch C, Steidl C (2006) New and comprehensive cytogenetic prognostication and categorization in MDS. Blood 108:252
31. Falantes JF, Calderón C, Márquez Malaver FJ, Alonso D, Martín Noya A, Carrillo E, Martino ML, Montero I, González J, Parody R, Espigado I, Pérez-Simón JA Clinical prognostic factors for survival and risk of progression to acute myeloid leukemia in patients with myelodysplastic syndromes with < 10% marrow blasts and non-unfavorable cytogenetic categories. Leuk. 2013 Apr;13(2):144-52.

ANEXOS

Anexo 1

Hoja de recolección de datos					
No	Nombre	Afiliación	Genero	Edad	Tipo SMD
1					
2					
3					
No.	Comorbilidades	ECOG	cariotipo	Tratamiento	Uso de quelante
1					
2					
3					
Citopenias al diagnostico					
No	Trasfusiones	Hb	Neutrófilos	Plaquetas	Blastos en MO
1					
2					
3					
Respuesta a tratamiento					
No	IPSS	Hb	Neutrofilos	Plaquetas	Independencia de transfusiones
1					
2					
3					
No	Fecha de diagnostico	Fecha de fallecimiento	Fecha de progresión a LAM		
1					
2					