

ANÁLISIS DE LAS CAUSAS DE MUERTE EN

PACIENTES CON SÍNDROME

MIELODISPLÁSICO:

EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Dra. Julia Montoro Gómez.

Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario Vall d'Hebrón

Tutores: Dr. David Valcárcel y Dr. Andrés López

Departament de Medicina / Universitat Autònoma de Barcelona

Treball de recerca, convocatoria setembre de 2012

Annex 1

CERTIFICAT DEL DIRECTOR O CO-DIRECTOR DEL TREBALL DE RECERCA

El Dr. Andrés López, Cap de Secció del Servei de hematología del Hospital Universitari Vall d'Hebrón de Barcelona, fa constar que el treball titulat "ANÁLISIS DE LAS CAUSAS DE MUERTE EN PACIENTES CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO: EXPERIENCIA DE UN CENTRO", ha estat estat realitzat sota la meva direcció pel llicenciat la Dra. Julia Montoro, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d'investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Medicina Interna/Diagnòstic per la Imatge (curs 2011-2012), a la convocatòria de setembre.

Barcelona, a 4 setembre de 2012.

ÍNDICE

1. Introducción 4-5
2. Pacientes y métodos 6
3. Objetivos 6-7
4. Resultados 7-8
 - Pacientes
 - Supervivencia
 - Causas de muerte
5. Discusión 9-10
6. Tablas y apéndices 11-20
7. Bibliografía 21

ANÁLISIS DE LAS CAUSAS DE MUERTE EN PACIENTES CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO: EXPERIENCIA DE UN CENTRO.

INTRODUCCIÓN

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) representan una de las cinco principales categorías de las neoplasias hematológicas mielodes según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2008.¹ Son un grupo heterogéneo de enfermedades clonales de las células progenitoras hematopoyéticas que se caracteriza por las siguientes características: 1) Presencia de displasia tanto en médula ósea como en sangre periférica; 2) Hematopoyesis ineficaz, que se traduce en la presencia de una médula ósea hipercelular con citopenia/s en sangre periférica, y 3) una predisposición variable a evolucionar a leucemia mieloide aguda (LMA).

La historia natural de los SMD es muy variable y se observan desde cursos indolentes, de varios años de evolución, hasta enfermedades más agresivas con una rápida progresión a LMA y supervivencia inferior a un año.²

La incidencia de estas neoplasias aumenta con la edad, con una mediana de presentación de 75 años, y en un 25% de los casos mayores de 80 años en el momento del diagnóstico.³ En estos pacientes la presencia de comorbilidades es muy frecuente: hasta un 54% presentan una o más patologías al diagnóstico y un 24% adicional la desarrollará durante el curso de la enfermedad. La presencia de otras comorbilidades, tanto al diagnóstico como durante la evolución del SMD, tiene un impacto negativo en la supervivencia global (SG) y en la mortalidad no relacionada con el SMD (NR-SMD),⁴ lo que sugiere que deberían considerarse a la hora de decidir el tratamiento más adecuado en cada paciente. Sin embargo, en la actualidad, las decisiones terapéuticas se toman en base al índice pronóstico conocido como International Prognostic Score System (IPSS), que no incluye las comorbilidades, y que tiene en cuenta la citogenética, el porcentaje de los blastos y el número de las citopenias⁵ (apéndice 1).

El IPSS diferencia cuatro subtipos en cuanto a la supervivencia y el riesgo de evolución a LMA, que se denominan: riesgo bajo, intermedio-1 (Int-1), intermedio-2 (Int-2), y riesgo alto. No obstante, en la práctica diaria se suelen agrupar en dos categorías de riesgo: bajo riesgo (BR) que incluye los de IPSS bajo e Int-1 y alto riesgo (AR) que incluyen los de IPSS Int-2 y alto.

Las causas de muerte (CDM) de los pacientes con SMD no están bien estudiadas, y es particularmente escasa la información en relación a las CDM no leucémica. La importancia de conocer las CDM, radica en la posible implicación terapéutica, debido a que si la mayor parte de estos enfermos fallece como consecuencia de su hemopatía de base, se podrían beneficiar de los fármacos actuales y/o de otras nuevas estrategias terapéuticas, mientras que si la CDM no está relacionada con la patología hematológica, se podría considerar un acercamiento terapéutico diferente.

Además, aproximadamente dos tercios de los pacientes al diagnóstico se incluyen dentro del grupo de BR, que presenta una baja probabilidad de evolución a LMA y una supervivencia mediana superior a 6 años (rango 2.4-11.8 años)⁶, con lo que podríamos intuir que estos enfermos fallecerían por causas muy diversas y no relacionadas con el SMD, y que al presentar una supervivencia superior, las comorbilidades presentarían un mayor impacto en la mortalidad. Los pocos datos disponibles incluyen los resultados de un trabajo que estudió las CDM de 273 pacientes con SMD de BR y concluyó que el 84% de las muertes estaban relacionadas con la enfermedad hematológica (R-SMD), siendo la causa más frecuente las infecciones (96%), seguido de la transformación a LMA (15%). De las NR-SMD, los eventos cardiovasculares fueron los más comunes (7%), seguidos de las segundas neoplasias (3%)⁷. El centro donde se realizó este estudio es un hospital norteamericano de referencia en esta patología, el M.D. Anderson Cancer Center, y por lo tanto, es posible que exista un sesgo en la selección de pacientes, por otra parte, ni en Cataluña ni en España se han realizado este tipo de trabajos con la finalidad de evaluar las CDM de los SMD.

En el siguiente trabajo se propone analizar las CDM en los pacientes diagnosticados de SMD en nuestro centro del año 2007 al 2011.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de SMD según la clasificación de las OMS de 2008 (apéndice 2), entre los años 2007 y 2011 en el Hospital Vall d'Hebrón. Los pacientes se clasificaron de acuerdo al IPSS, excepto en las leucemias mielomonocíticas crónicas (LMMC), consideradas desde la clasificación de la OMS de 2008 como síndromes mielodisplásicos/mieloproliferativos, que se clasificaron según el CMML Prognostic Scoring System (CPSS) (apéndice 3). En los pacientes en que los que no se obtuvo los datos de citogenética se aplicó el índice pronóstico Español (IPE), que si bien no es el estándar en estos momentos, tiene una validez ampliamente aceptada especialmente en los casos los que no se dispone de la citogenética (apéndice 4).

Se establecieron dos grupos de riesgo según el IPSS, el CPSS y/o el IPE, en caso de discrepancia se aplicó el IPSS.

- 1.- Bajo riesgo (BR): IPSS bajo e Int-1, IPE bajo y CPSS bajo e Int-1
- 2.- Alto riesgo (AR): IPSS Int-2 y alto, IPE intermedio y alto y CPSS Int-2 y alto.

Se recogieron las CDM de todos los pacientes mediante una revisión detallada de la historia clínica. Las CDM se dividieron en 2 grupos:

1.- Relacionadas con el SMD (R-SMD): progresión de la enfermedad (definida como empeoramiento de alguna/s de las citopenia/s sin transformación a LMA), evolución a LMA (definida como la presencia de $\geq 20\%$ de blastos en medula ósea o en sangre periférica), hemorragia e infección

2.- Las no relacionadas con el SMD (NR-SMD): el resto de las causas se consideraron como no relacionadas y se clasificaron en eventos cardiovasculares, neurológicos, gastrointestinales, segundas neoplasias y otras.

OBJETIVOS

El objetivo principal del estudio fue la descripción de las CDM.

Los objetivos secundarios fueron:

- Estudio del impacto de las siguientes variables al diagnóstico en la CDM (R-SMD vs. NR-SMD): edad, sexo, número citopenias, creatinina, beta-2-

microglobulina, lactato deshidrogenasa (LDH), porcentaje de blastos en médula ósea y citogenética.

- La comparación de las CDM entre los pacientes considerados de BR y AR
- Análisis de la SG en todos los pacientes y en los grupos de BR y AR

La SG se definió como el tiempo desde el momento del diagnóstico hasta la muerte, y los pacientes que sobrevivieron se censuraron en el último seguimiento. Se calcularon las medias, medianas y los intervalos de confianza del 95% para las variables continuas. Para comparar variables continuas y cualitativas se utilizaron los estadísticos t de Student y Chi Cuadrado respectivamente. La probabilidad de muerte se calculó mediante curvas de Kaplan-Meir y se compararon mediante el test de Log-rank. Las variables se consideraron estadísticamente significativas cuando el valor de p fue inferior a 0.05. Todos los estudios estadísticos se realizaron mediante la versión 17 del paquete estadístico SPSS.

RESULTADOS

Pacientes

Las características de los pacientes se muestran en la tabla 1 y 2. Se incluyeron 168 pacientes (35,7% mujeres) con una edad mediana de 75,6 años (rango 27-90,3 años). El seguimiento mediano de todos los pacientes fue de 11,4 meses [8,8 meses en los pacientes muertos (rango 1-118 meses)]. El diagnóstico según la OMS de 2008 fue: 6,6% citopenia refractaria con displasia unilínea (CRDU), 8% anemia refractaria con sideroblastos en anillo (ARSA), 26% citopenia refractaria con displasia multilineal (CRDM), 14% anemia refractaria con exceso de blastos tipo 1 (AREB-1), 8,3% anemia refractaria con exceso de blastos tipo 2 (AREB-2), 2,4% SMD con del (5q) aislada [Sd 5(q)], y 5,4% SMD inclasificable (SMDi). También se incluyeron los síndromes mielodisplásicos/mieloproliferativos tipo leucemia mielomonocítica crónica tipo 1 (LMMC-1) (12%) y tipo 2 (LMMC-2) (1,2%). Del total de los pacientes analizados, 142 (84%) se consideraron de BR y 26 (16%) de AR.

Supervivencia

En el último seguimiento 84 (50%) pacientes estaban vivos. La supervivencia global mediana de todos los enfermos fue de 24 meses (IC 95%: 18,6-29,7) (Figura 1). Los de

AR tuvieron una supervivencia inferior: 17 meses (IC 95%: 7-27) vs. 42 meses (IC 95%: 33,7-51) en los de BR ($P<0,001$) (Figura 2).

Fallecieron 84 (50%) pacientes [67 (47,2%) de los de BR y 17 (65,4%) de los de AR], con una mediana de 13,6 meses (rango 0,2-105 meses) desde el diagnóstico, que fue de 16,1 meses en los de BR vs. 6,1 meses en los de AR ($P=0,005$).

Causas de muerte

Las CDM se describen en la tabla 3. De los 84 pacientes que fallecieron, se identificó la CDM en 73 (87%) casos, en 11 (13%) no se pudo establecer la CDM por pérdida de seguimiento. De las CDM, 26 (31%) fueron causas NR-SMD y 58 (69%) fueron R-SMD. Dentro de las CDM relacionadas con el SMD, la más frecuente fue la progresión del SMD en 29 (17,3%) pacientes, seguida de evolución a LMA en 22 (13%), infección en 6 (3,6%) y hemorragia 1 (0,6%) pacientes. Dentro de las CDM no relacionadas con el SMD, la más frecuente fue los eventos cardiovasculares en 7 (4,2%) pacientes, seguida de otras neoplasias en 4 (2,4 %), eventos respiratorios y neurológicos en 1 (0,6) pacientes cada uno (Figura 1).

Al estratificar según el riesgo: BR y AR, la principal CDM en el grupo de pacientes de AR fue la progresión del SMD en 7 (41,2%) pacientes, seguida de evolución a LMA en 5 (29,4%), desconocidas e infección en 2 (12%) cada uno y eventos cardiovasculares en 1 (6%). En el grupo de BR, la causa más común de muerte fue la progresión del SMD en 22 (33%) pacientes, seguida de evolución a LMA en 17 (25,4%), desconocidas en 9 (13,4%), eventos cardiovasculares en 6 (9%), infección 4 (6%), otras neoplasias 4 (6%) y hemorragia, eventos neurológicos y respiratorios en 1 (1,5%) cada uno. En 2 enfermos la CDM fue: en uno un higroma cerebral y en el otro una isquemia mesentérica.

El grupo de riesgo no influyó en la categoría de CDM: las R-SMD fueron en el 66% de los pacientes de BR vs. 82% de los pacientes de AR y las causas NR-SMD fueron en el 21% vs. 6% de BR y AR respectivamente ($p=0,3$) (Tabla 3).

Las CDM difirieron según algunas de las características en el momento del diagnóstico del SMD. El análisis univariado mostró que los pacientes en los que la CDM fue R-SMD presentaban un mayor porcentaje de blastos [1,6 (rango 0-13) vs. 4 (rango 0-16) $p=0,05$], un menor número de las plaquetas [230 (rango 24-708) vs. 73 rango (11-574) $p<0,001$] y de los polimorfonucleares [45 (rango 2-77) vs. 52 (rango 27-77) $p=0,09$], en comparación con los que murieron por causas NR-SMD. Otras variables que se

analizaron y que no mostraron impacto en las CDM fueron: la dependencia transfusional, la citogenética y si recibían o habían recibido tratamiento farmacológico.

DISCUSIÓN

Nuestro estudio demuestra que la mayor parte de los pacientes diagnosticados de SMD, tanto de AR como de BR, fallecen de causas relacionadas con la enfermedad hematológica. Este hallazgo podría justificar la adopción de medidas terapéuticas dirigidas a cambiar el curso natural de la enfermedad.

Hasta hace pocos años, esta afirmación no hubiera supuesto grandes cambios en el manejo de estos enfermos, debido principalmente a la ausencia de tratamientos eficaces más allá del trasplante alogénico, del que pocos se podían beneficiar por la alta morbitmortalidad del procedimiento. Por otra parte, la larga supervivencia en los SMD de BR reportada en el estudio inicial del IPSS en 1997, hacía pensar que la mayoría fallecerían de causas no relacionadas con su enfermedad hematológica (SG mediana en SMD de bajo riesgo: 5,7 años; intermedio- 1: 3,5) lo que justificaba el manejo conservador de estos pacientes.

Sin embargo, estas consideraciones pueden no ser válidas en la actualidad por varios motivos. En primer lugar, desde hace pocos años se dispone de fármacos capaces de modificar la historia natural de la enfermedad, como son los agentes hipometilantes (5-azacitidina, decitabina)^{8,9,10} o los inmunomoduladores (lenalidomida), y en segundo lugar, se han introducido nuevas modalidades de trasplante (conocidas como trasplante de intensidad reducida) que han permitido expandir su aplicabilidad a pacientes de edad avanzada y con importantes comorbilidades¹¹ que hasta este momento no se consideraban candidatos a este procedimiento. Además, el desarrollo de nuevos índices pronósticos como el IPSS revisado (R-IPSS)¹² (apéndice 5), el mejor conocimiento de las bases moleculares y la presencia cada vez mayor de ensayos clínicos, permiten pensar en un futuro optimista con una mejoría de la supervivencia y una posible curación de la enfermedad.

En nuestro estudio se demuestra que la principal CDM en todos los SMD, independientemente del grupo de riesgo, está relacionada con la hemopatía. La progresión del SMD y la evolución a LMA son causas más habituales, suponen el 35% y 25,4% en los pacientes de BR y el 41,2% y 29,4% de las muertes en los pacientes de AR. Además, la probabilidad de fallecer por causas R-SMD es más del doble que la de fallecer por causas NR-SMD (69% vs. 31%).

Clásicamente, los SMD de BR reciben medidas de soporte y sólo se inicia tratamiento cuando se evidencia progresión (aumento del porcentaje de blastos en médula ósea o empeoramiento progresivo de las citopenias). No obstante, con los datos extraídos de nuestro análisis se podría justificar la necesidad de tratamiento en este grupo de enfermos con la intención de mejorar la historia natural de la enfermedad.

En este sentido, se publicó un índice pronóstico para los pacientes de BR¹³. Este índice divide los pacientes en tres categorías de riesgo con una diferencia significativa en cuanto a la supervivencia global mediana (80 meses en la categoría 1, 26 meses en la categoría 2 y 14 meses en la categoría 3). Es importante destacar que el 80% de estos pacientes pertenecieron a las categorías 2 y 3, es decir, que la gran mayoría de los pacientes de BR tendrán una expectativa de vida corta. Este trabajo demuestra que los SMD de BR son un grupo clínicamente muy heterogéneo, y que algunos de estos pacientes presentan un curso evolutivo más similar a lo que sería esperable en los de AR, con una progresión rápida a LMA y una SG corta.

Los pacientes que fallecieron por causas R-SMD presentaban un mayor número de blastos y un menor número de plaquetas y de polimorfonucleares, sugiriendo que estas variables se asocian a un mayor riesgo de evolución de la enfermedad independientemente del grupo de riesgo.

Nuestro trabajo confirma los resultados del grupo norteamericano del hospital M.D. Anderson Cancer Center⁷ en una población diferente, en la que hasta ahora no se había realizado este tipo de estudios. Además el hecho de incluir pacientes de nuestra área de referencia y no haber una gran cantidad de pacientes derivado de otros centros, evita el sesgo de selección de pacientes más graves y por lo tanto supone un mejor reflejo de la población real de SMD. La principal limitación de nuestro estudio es un número pequeño de pacientes y un seguimiento que podría ser relativamente corto para pacientes BR, sin embargo, en el último seguimiento casi el 50% de los pacientes del grupo de BR había fallecido, por lo que los resultados son muy probablemente un reflejo de la población de estudio.

Como conclusión, nuestro estudio demuestra que las principales CDM en los pacientes con SMD son las relacionadas con la hemopatía. Esto podría abrir una discusión sobre la idoneidad del manejo conservador de estos pacientes.

Tabla 1. Características de los pacientes

Características	Global (rango) N=168	Bajo riesgo N=142	Alto riesgo N=26	P
Edad, años	75,6 (27-90,3)	75,4 (29-90,2)	76,2 (55,1-90,2)	0,3
Sexo, hombre (%)	108 (64,3)	89 (64)	19 (65,5)	1
Hemoglobina, g/L	95,5 (5-147)	98 (5-147)	90 (5-142)	0,46
Plaquetas, x 10 ⁹ /L	113,5 (3-1042)	127 (3-1042)	62 (24-370)	<0,001
Leucocitos, x 10 ⁹ /L	4,5 (1-136)	4,5 (1-136)	4,4 (2-37)	0,83
PMF, %	50 (2-87)	50 (18-87)	43 (2-75)	<0,02
Creatinina, mg/dl	1 (1-7)	1 (1-7)	1 (1-2)	0,32
B-2-microglobulina	4 (1-14)	4 (1-14)	ND	ND
LDH, UI/l	392 (200-2969)	392 (200-2969)	392 (254-1258)	0,34
Blastos MO, %	2,10 (0-18)	2 (0-10)	6,5 (0-18)	<0,001
Citogenética*				
Bajo (%)	97	91 (69,5)	6 (20,7)	ND
Intermedio (%)	20	16 (11,5)	4 (13,8)	ND
Alto (%)	14	4 (3)	10 (34,5)	ND

*Bajo riesgo: cariotipo normal, pérdida del cromosoma y, delección (5q) y delección (20q). Alto riesgo: alteraciones cromosoma 7, cariotipo complejo (≥ 3 alteraciones). Riesgo intermedio: el resto. MO: médula ósea. ND: no datos (n= insuficiente)

Tabla 2. Distribución de los subtipos de SMD según la clasificación de la OMS de 2008

Clasificación OMS 2008	Resultados
CRDU	11 (6,6)
ARSA	14 (8)
CRDM	44 (26)
AREB-1	20 (14)
AREB-2	14 (8)
Sd 5(q-)	4 (2,4)
SMD i	9 (5,4)
LMMC-1	20 (12)
LMMC-2	2 (1,2)

Riesgo	
Bajo	141 (84)
Alto	27 (16)

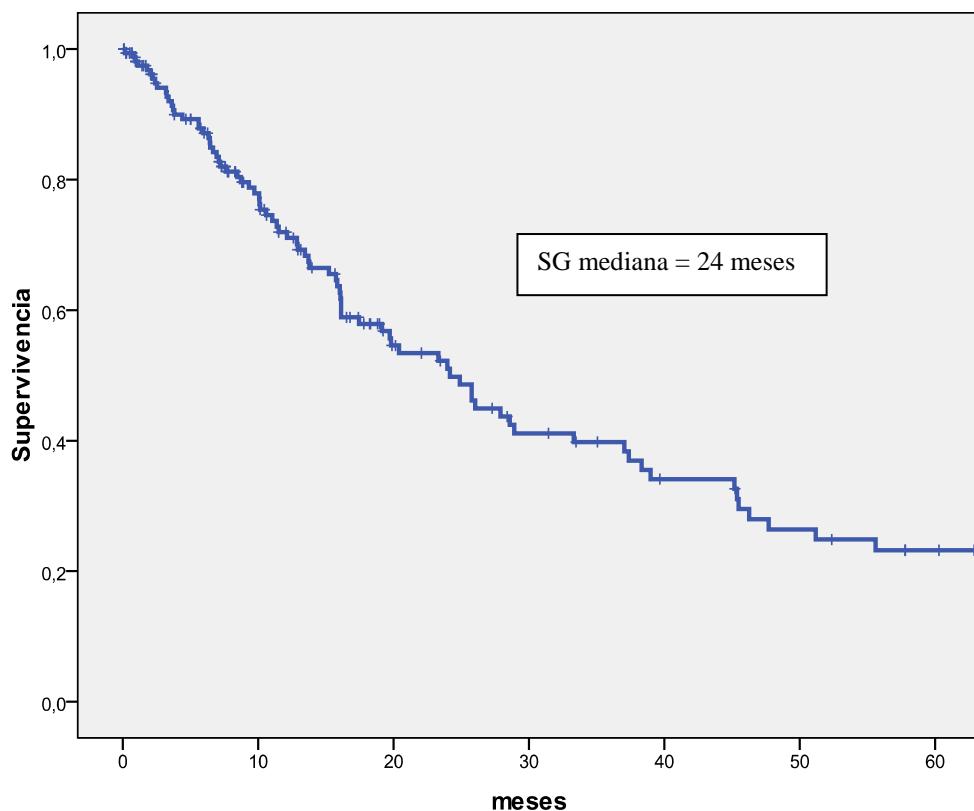
SMD: síndrome mielodisplásico; OMS: Organización Mundial de la Salud

Tabla 3. Causas de muerte (CDM)

Causa de Muerte	Número	%
Progresión del SMD	29	17,3
Evolución a LMA	22	13
Infección	6	3,6
Hemorragia	1	0,6
Eventos cardiovasculares	7	4,2
Otras neoplasias	4	2,4
Eventos respiratorios	1	0,6
Eventos neurológicos	1	0,6
Higroma subdural	1	0,6
Isquemia mesentérica	1	0,6

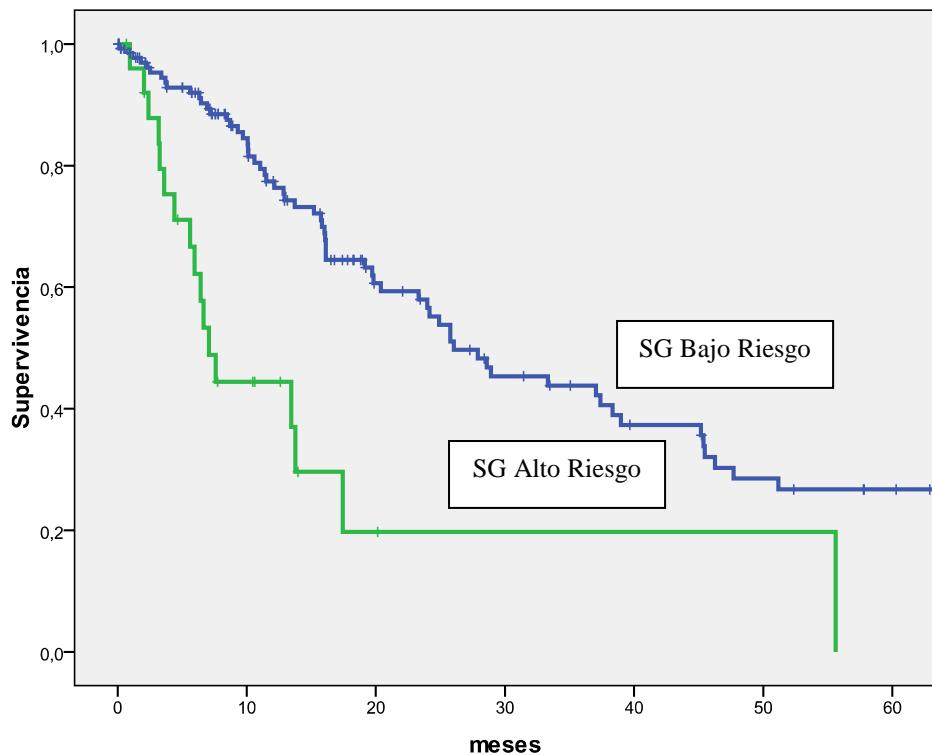
SMD: síndrome mielodisplásico; LMA: leucemia mieloide aguda.

Figura 1: Supervivencia Global



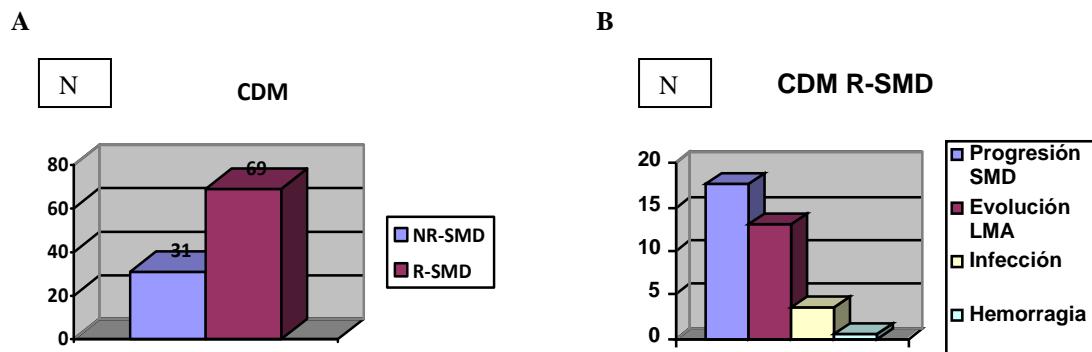
La supervivencia global mediana de todos los enfermos fue de 4 meses

Figura 2: Supervivencia Global según grupo de riesgo



Los pacientes de alto riesgo tuvieron una supervivencia inferior a 17 meses vs.
los pacientes de bajo riesgo que tuvieron una supervivencia de 42 meses ($p < 0,001$)

Figura 1. Causas de muerte (CDM) y causas de muerte relacionadas con el síndrome mielodiplásico (CDM R-SMD)



(A) De 84 pacientes con causa de muerte conocida, 58 (69%) fallecieron debido a causas relacionadas con el síndrome mielodisplásico (R-SMD) vs 31 pacientes 26 (31%) que fallecieron de causas no relacionadas con el síndrome mielodisplásico (NR-SMD). (B) De los pacientes que fallecieron debido a CDM R-SMD, la mayoría murió por progresión del SMD (n=29), seguido de evolución a leucemia mieloide aguda (LMA) (n=22), infección (n=6) y hemorragia (n=1).

Apéndice 1. International Prognostic Score System (IPSS)

	0 puntos	0,5 puntos	1 punto	1,5 puntos	2 puntos
Blastos MO	< 5%	5-10%		11-20%	21-30%
Citogenética*	Bueno	Intermedio	Alto		
Citopenias	0-1	2-3			

* Citogenética

Bueno: normal,-Y, del(5q), del(20) como anomalías únicas

Intermedio: otras anomalías únicas o dobles

Alto: complejo (≥ 3 anomalías) o anomalías del cromosoma 7

Grupos de riesgo: bajo: 0 puntos; intermedio-1: 0,5-1 puntos; intermedio-2: 1,5-2 puntos; alto: > 2,5 puntos; MO: médula ósea.

Apéndice 2. Clasificación de los SMD según la OMS (2008)

Subtipo	Citopenias	Blastos SP (%)	Blastos MO (%)	Sideroblastos MO (%)	Displasia
CRDU	1-2	< 1	< 5	< 15	1 línea
ARSA	Anemia	0	< 5	> 15	eritroide
CRDM	Citopenia/s	< 1 No Auer <1x 10 ⁹ /L monocitos	< 5 No Auer	< 15 o > 15	> 2 líneas
AREB-1	Citopenia/s	< 5 No Auer <1x 10 ⁹ /L monocitos	5-9 No Auer	Indiferente	Indiferente
AREB-2	Citopenia/s	5-19 +/- Auer <1x 10 ⁹ /L monocitos	10-19 No Auer	Indiferente	Indiferente
SMD del(5) Aislada	Anemia	< 1 No Auer	< 5 No Auer	Indiferente	Megacariocitos hipolobulados
SMD inclasificable	Citopenias	≤ 1	< 5		< 10% en 1 línea mieloide+ alteración genética

CRDU: citopenia refractaria con displasia unilínea; ARSA: anemia refractaria con sideroblastos en anillo; AREB: anemia refractaria con exceso de blastos; CRDM: citopenia refractaria con displasia multilínea; MO: médula ósea; OMS: organización mundial de la salud; SMD: síndrome mielodisplásico; SP: sangre periférica.

Apéndice 3. CMML Prognostic Scoring System (CPSS)

	0 puntos	1 punto	2 puntos
Categoría OMS	LMMC-1	LMMC-2	
Categoría FAB	Mielodisplásica	Mieloproliferativa	
Transfusión (si/no)	No	Sí	
Citogenética *	Bajo riesgo	Riesgo intermedio	Alto riesgo

* Citogenética

Bueno: normal,-Y

Intermedio: otras anomalías

Alto: trisomía 8, complejo (≥ 3 anomalías) o anomalías del cromosoma 7

Grupos de riesgo: bajo: 0 puntos; intermedio-1: 1 punto; intermedio-2: 2-3 puntos; alto: 4-5 puntos

Apéndice 4. Índice Pronóstico Español (IPE)

	0	1	2
Blastos MO	<5%	5-10%	11-30%
Edad (años)	< 60	>60	
Plaquetas ($\times 10^9/L$)	>100	50-100	< 50

Grupos de riesgo: bajo: 0-1 puntos; intermedio: 2-3 puntos; alto: 4-5 puntos. MO: médula ósea; Hb: hemoglobina.

Apéndice 5. International Prognostic Score System Revised (IPSS-R)

	0 punto	0.5 puntos	1 punto	1.5 puntos	2 puntos	3 puntos	4 puntos
Citogenética	Muy bueno		Bueno		Intermedio	Pobre	Muy pobre
Blastos MO	0-2%		3-4,9%		5-10%	>10%	
Hb (g/dl)	≥ 10		8-9,9	<8			
Plaq (x10⁹/L)	≥ 100	50-99	< 50				
PMF (x10⁹/L)	$\geq 0,8$	$\leq 0,8$					

Grupos de riesgo: muy bajo 0-1,5 puntos; bajo: > 1,5-3 puntos; intermedio: > 3-4,5 puntos; alto: > 4,5-6 puntos; muy alto: > 6 puntos. MO: médula ósea; Hb: hemoglobina; Plaq: plaquetas; PMF: polimorfonucleares.

BIBLIOGRAFÍA

1. James W. Vardiman, Jürgen Thiele, Daniel A. Arber, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important change. *Blood* 2009;114:937-951.
2. Tefferi A, Vardiman JW. Myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361(19): 1872-85.
3. Germing U, Strupp C, Kundgen A, Bowen D, Aul C, Haas R, et al. No increase in age-specific incidence of myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2004; 89 (8): 905-10.
4. Della Porta MG, Malcovati L, Strupp C, Ambaglio I, Kuendgen A, Zipperer E, et al. Risk stratification based on both disease status and extra-hematologic comorbidities in patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica* 2011; 96 (3): 441-9.
5. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997; 89(6): 2079-88.
6. Malcovati L, Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, Boni M, Travaglino E, et al. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. *J Clin Oncol* 2005; 23 (30): 7594-603.
7. Farshid Dayyani, Anthony P. Conley, Sara S. Strom, William Stevenson, Jorge E. Cortes, Gautam Borthakur, et al. Cause of Death in Patients With Lower-Risk Myelodysplastic Syndrome. *Cancer* 2010; May 1; 116 (9):2174-9.
8. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, Kornblith AB, Holland JC, Odchimir-Reissig R, et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol* 2002; 20 (10): 2429-40.
9. Lyons RM, Cosgriff TM, Modi SS, Gersh RH, Hainsworth JD, Cohn AL, et al. Hematologic response to three alternative dosing schedules of azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2009; 27 (11): 1850-6.
10. Itzykson R, Thepot S, Quesnel B, Dreyfus F, Beyne-Rauzy O, Turlure P, et al. Prognostic factors for response and overall survival in 282 patients with higher-risk myelodysplastic syndromes treated with azacitidine. *Blood* 2011; 117 (2): 403-11.
11. Sierra J, Waleska S. Pérez, Rozman C, et al. Bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as treatment for myelodysplasia. *Blood* 2002; 100: 1997-2004.
12. Peter L. Greenberg, Heinz Tuechler, Julie Schanz, et al. Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012; prepublished online June 27.
13. García-Manero G, Shan J, Faderl S, Cortés J, Ravandi F, Borthakur G, et al. A prognostic score for patients with lower risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 2008; 22 (3): 538-43.

