



**FACULTADE DE MEDICINA E ODONTOLOXÍA**  
**Departamento de Medicina**

---

**Estudio de los Síndromes Mielodisplásicos  
en la población gallega:**

**Análisis descriptivo y pronóstico.**

---

**Nicolás Antonio Díaz Varela**

**Curso 2013 - 2014**



---

**Estudio de los Síndromes Mielodisplásicos  
en la población gallega:**

**Análisis descriptivo y pronóstico.**

---

TESIS DOCTORAL

CURSO 2013 - 2014

**Autor: Nicolás Antonio Díaz Varela**

Directores:

Prof. D. Jose Luís Bello López

Dra. Dña. Teresa González Martínez



---

**Estudio de los Síndromes Mielodisplásicos  
en la población gallega:**

**Análisis descriptivo y pronóstico.**

---

**Nicolás Antonio Díaz Varela**

**Curso 2013 - 2014**

**D. Jose Luís Bello López**, Profesor Titular de Hematología, Departamento de Medicina de la Universidad de Santiago de Compostela,

CERTIFICO

Que la tesis doctoral titulada **“Estudio de los Síndromes Mielodisplásicos en la población gallega: Análisis descriptivo y pronóstico”**, presentada por D. Nicolás Antonio Díaz Varela, ha sido realizada bajo mi dirección y considero que reúne las condiciones necesarias para ser defendida frente al tribunal correspondiente para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

En Santiago de Compostela a, 2 de Junio de 2014

Fdo: Prof. D. Jose Luís Bello López

**Dña. Teresa González Martínez**, Dra. en Biología por la Universidad de Santiago de Compostela,

## CERTIFICO

Que la tesis doctoral titulada **“Estudio de los Síndromes Mielodisplásicos en la población gallega: Análisis descriptivo y pronóstico”**, presentada por D. Nicolás Antonio Díaz Varela, ha sido realizada bajo mi dirección y considero que reúne las condiciones necesarias para ser defendida frente al tribunal correspondiente para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

En Santiago de Compostela a, 2 de Junio de 2014

Fdo: Dra. Dña. Teresa González Martínez





*Fundamentalmente a mis padres, a quienes se lo debo todo.*

*A mis hermanos, Inmaculada, Mar, Antonio y Jose. Por estar siempre ahí.*

*A mis sobrinos: Rodrigo, Flavia, Jaco, Caye, Carmen y Santi, por ser para mí cobijo emocional y permanente motivo de sonrisa, aún sin saberlo.*

*A Susi, un derroche de profesionalidad, generosidad y amistad. Y a Luis, por compartir todos esos valores y otros mucho más altos.*

*Y al resto de mis amigos. Mi familia no genética. El haberme permitido compartir parte de su grandeza me ha hecho mejor. No necesito nombrarlos. Todos y cada uno de ellos saben quienes son.*

*Y a Miguel González, por haber sabido transmitirme su pasión por la Hematología.*

*Este trabajo está dedicado a todos vosotros.*

## AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer en primer lugar al Dr. Jose Luís Bello López su disposición a dirigirme este trabajo, dándome la oportunidad de introducirme en un mundo desconocido hasta ahora para mí, la investigación clínica. Su confianza en este proyecto y su conocimiento e ilusión ha sido una de las más importantes motivaciones para la consecución de esta tesis.

A la Dra. Teresa González Martínez. Sin su dedicación, tiempo y rigor, esta tesis nunca se habría podido llevar a cabo. En ella he encontrado aún en sus momentos más difíciles una guía clara y eficaz. Su profesionalidad y conocimiento de la genética es una garantía para los pacientes hematológicos de esta Región. Tienes todo mi respeto y mi admiración. Y también mi amistad.

Al Dr. Francisco Gude Sampedro, un ejemplo de paciencia, docencia y dominio de una de las facetas más complicadas para mí de este trabajo, la estadística. Y a Vanessa Balboa Barreiro, colaboradora con él en esta ardua disciplina.

A aquellos compañeros de especialidad que me ayudaron a recoger los datos de las historias físicas de los pacientes o a revisar las extensiones de médula ósea en diversos centros de Galicia. A Manuel Albors Ferreiro en el HCV. A Lorena García Iglesias y Olga Arija Tejero en el HULA. A Hermitas García Quiroga en el Hospital Comarcal de Monforte. A Sandra Suárez Ordóñez y a Ángeles Fernández Fernández en el CHUVI. A Rafael Romero Carmona, Agustín García Costa y a Inés Loyola Holgado en el CHOP. A Carmen Maceira Quintás en el Hospital Arquitecto Marcide, en Ferrol. A Carlos Ulibarrena Redondo en el CHOU. Y a todos los hematólogos de Galicia, de cuyo trabajo se ha alimentado esta tesis doctoral.

A todo el Servicio de Hematología del HCV que han “sufrido”, este proyecto desde su génesis.

A todos aquellos que han colaborado manteniendo mi ánimo en los momentos más bajos y compartiendo mi ilusión en todos los momentos. Al “comando Valdeporras”: Manuel, Naira, Ricardo, Óscar y Dani. Su compañía ha sido importantísima para mí en estos años.

A mi familia, “genética y no genética” quienes también la han visto crecer.

A Tania, sin cuya colaboración desinteresada, esta tesis nunca habría llegado a tiempo. Ella lo sabe.

Y no sería justo finalizar estos agradecimientos sin recordar a otras personas que han formado parte del origen de mi interés por seguir profundizando en la Hematología. A Ángeles Maciñeiras y Pilar Ruiz quienes me enseñaron Citometría de Flujo y me acompañaron en algunos de los momentos más difíciles de mi vida profesional. Y a Lola Álvarez, por su cercanía y desempeño.

Y a todos los pacientes con diagnóstico de Síndrome Mielodisplásico. Origen y fin de esta tesis doctoral.





<b>ABREVIATURAS</b>	<b>4</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>6</b>
<b>1.1. EPIDEMIOLOGÍA</b>	<b>7</b>
<b>1.2. ETIOLOGÍA</b>	<b>8</b>
1.2.1. FACTORES HEREDADOS	8
1.2.2. FACTORES ADQUIRIDOS	9
<b>1.3. DIAGNÓSTICO DE SMD</b>	<b>10</b>
1.3.1. ESTUDIO MORFOLÓGICO	11
1.3.2. INMUNOFENOTIPO	13
1.3.3. CITOGÉNÉTICA	13
1.3.4. ESTUDIOS MOLECULARES	15
<b>1.4. FISIOPATOLOGÍA</b>	<b>17</b>
1.4.1. PATOGÉNESIS	17
1.4.2. APOPTOSIS	17
1.4.3. ALTERACIONES EN LA REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE	17
1.4.4. ANGIOGÉNESIS	18
<b>1.5. CLASIFICACIÓN</b>	<b>19</b>
1.5.1. CLASIFICACIÓN FAB	19
1.5.2. CLASIFICACIÓN OMS 2001	19
1.5.3. CLASIFICACIÓN OMS 2008	21
<b>1.6. ÍNDICES PRONÓSTICOS</b>	<b>22</b>
1.6.1. IPSS	22
1.6.2. SCORE MDACC	23
1.6.3. MPSS	24
1.6.4. WPSS	24
1.6.5. SCORE SMD HIPOPLÁSICO	25
1.6.6. IPSS-R	25
1.6.7. NUEVAS VARIABLES PRONÓSTICAS	27
1.6.8. LIMITACIONES DE LOS ACTUALES ÍNDICES PRONÓSTICOS	29

<b>1.7. TRATAMIENTO DE LOS SMD</b>	<b>31</b>
<b>2. OBJETIVOS</b>	<b>32</b>
<b>2.1. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS EN LA POBLACIÓN DE SMD DE GALICIA A ESTUDIO</b>	<b>33</b>
<b>2.2. ANÁLISIS Y VALIDACIÓN DEL IPSS FRENTE AL IPSS-R EN LA POBLACIÓN DE GALICIA A ESTUDIO</b>	<b>33</b>
<b>2.3. VALORACIÓN DE LA CAPACIDAD DE PREDICCIÓN DE LA SUPERVIVENCIA DEL IPSS-R TRAS LA INCORPORACIÓN DE NUEVAS VARIABLES APLICADAS A LA POBLACIÓN DE GALICIA A ESTUDIO.</b>	<b>33</b>
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>34</b>
<b>3.1. SELECCIÓN DE PACIENTES</b>	<b>35</b>
<b>3.2. CENTROS DE RECOGIDA DE DATOS</b>	<b>35</b>
<b>3.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN</b>	<b>36</b>
<b>3.4. RECOGIDA DE DATOS</b>	<b>36</b>
<b>3.5. PERIODO DE SEGUIMIENTO</b>	<b>37</b>
<b>3.6. COMITÉ ÉTICO</b>	<b>37</b>
<b>3.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b>	<b>37</b>
<b>4. RESULTADOS</b>	<b>39</b>
<b>4.1. DESCRIPCIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE LOS SMD EN LA POBLACIÓN GALLEGA</b>	<b>40</b>
4.1.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES	40
4.1.2. DISTRIBUCIÓN POR SEXO	42
4.1.3. DISTRIBUCIÓN POR EDAD	42
4.1.4. DISTRIBUCIÓN POR DIAGNÓSTICO OMS 2008	43
4.1.5. DISTRIBUCIÓN POR CATEGORÍAS DE RIESGO CLÍNICO	45
4.1.6. SUPERVIVENCIA	46
4.1.7. TRANSFORMACIÓN A LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA	47

<b>4.2. ÍNDICES PRONÓSTICOS: IPSS E IPSS-R EN LOS SMD EN LA POBLACIÓN GALLEGA</b>	<b>48</b>
4.2.1. VALOR QUE TOMAN LAS VARIABLES DEL IPSS E IPSS-R	48
4.2.2. IPSS	53
4.2.3. IPSS-R	54
4.2.4. RECLASIFICACIÓN	55
4.2.5. ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA	57
4.2.6. ANÁLISIS DEL RIESGO DE EVOLUCIÓN A LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA	65
<b>4.3. CAPACIDAD DE PREDICCIÓN DE NUEVOS FACTORES PRONÓSTICOS</b>	<b>74</b>
4.3.1. VARIABLES	74
4.3.2. AJUSTE DEL MODELO	77
<b>5. DISCUSIÓN</b>	<b>88</b>
<b>5.1. DISTRIBUCIÓN POBLACIONAL. INCIDENCIA. EDAD Y SEXO</b>	<b>89</b>
<b>5.2. DISTRIBUCIÓN POBLACIONAL. DIAGNÓSTICO DE SMD SEGÚN OMS 2001 Y 2008</b>	<b>91</b>
<b>5.3. IPSS APLICADO A NUESTRA POBLACIÓN DE SMD</b>	<b>93</b>
<b>5.4. IPSS-R APLICADO A NUESTRA POBLACIÓN DE SMD</b>	<b>93</b>
5.4.1. DESCRIPCIÓN DEL VALOR QUE TOMAN LAS VARIABLES DEL IPSS-R	94
5.4.2. NUEVOS GRUPOS DE RIESGO SEGÚN EL IPSS-R	97
5.4.3. REDISTRIBUCIÓN DE LOS GRUPOS DEL IPSS EN LOS GRUPOS DEL IPSS-R	98
5.4.4. ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA EN NUESTRA POBLACIÓN	100
5.4.5. ANÁLISIS DE LA TRANSFORMACIÓN A LMA EN NUESTRA POBLACIÓN	102
<b>5.5. ANÁLISIS DE LA MORTALIDAD</b>	<b>104</b>
<b>5.6. ANÁLISIS DE NUEVAS VARIABLES QUE MEJORAN EL IPSS-R</b>	<b>106</b>
5.6.1. ANÁLISIS UNIVARIADO DE LAS NUEVAS VARIABLES	106
5.6.2. ANÁLISIS MULTIVARIADO Y PERFORMANCE DEL NUEVO IPSS-R PROPUESTO	107
<b>6. CONCLUSIONES</b>	<b>109</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>111</b>

- ADN: ácido desoxiribonucleico
- aloTPH: Trasplante Alogénico de Progenitores Hematopoyéticos
- AR: Anemia Refractaria
- AREB: Anemia Refractaria con Exceso de Blastos
- AREB-t: Anemia Refractaria con Exceso de Blastos en Transformación
- ARSA: Anemia Refractaria con Sideroblastos en Anillo
- CMF: Citometría de Flujo
- CDRU: Citopenia Refractaria con displasia Unilínea
- CRDM: Citopenia Refractaria con Displasia Multilínea
- CRDMSA: Citopenia Refractaria con Displasia Multilínea con sideroblastos en anillo
- FAB: French-American-British
- FISH: Hibridación in Situ Fluorescente
- GESMD: Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos
- IPSS: International Prognostic Score System
- IPSS-R: Revised International Prognostic Score System
- LMA: Leucemia Mieloblástica Aguda
- LMMC: Leucemia Mielomonocítica Crónica
- MDACC: MD Anderson Cancer Center
- MDS-CI: MDS-specific Comorbidity Index
- MPSS: M.D. Anderson Prognostic Scoring System
- NR: Neutropenia refractaria
- OMS: Organización Mundial de la salud
- SG: Supervivencia global
- SMD: Síndromes Mielodisplásicos
- SMD-U: Síndrome Mielodisplásico Inclasificable



- TP: Transfusiones Previas
- TR: Trombopenia Refractaria
- WPSS: WHO Classification–Based Prognostic Scoring System



# 1. INTRODUCCIÓN



## 1. INTRODUCCIÓN

Los Síndromes Mielodisplásicos (SMD) son un grupo heterogéneo de enfermedades clonales de las células progenitoras hematopoyéticas, las cuales conservan cierta capacidad de diferenciarse y madurar. Estos síndromes se caracterizan por presentar hematopoyesis ineficaz, lo que se traduce en presencia de una médula ósea habitualmente normo o hipercelular, presencia de citopenias en sangre periférica, alteraciones morfológicas en una o más líneas celulares de origen mieloide (dishemopoyesis), y riesgo aumentado de evolución a leucemia aguda [1, 2, 3, 4].

En su origen, pueden ser primarios, aquellos en los que no se asocia una exposición a un factor de predisposición, o secundarios, aquellos en los que se conocen antecedentes de exposición a radioterapia o quimioterapia.

### 1.1. EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia global exacta de los SMD es desconocida, estimándose en 4-5 casos por cada 100000 habitantes y año, sin ajustar por edad. Los SMD afectan fundamentalmente a población anciana representando una de las neoplasias hematológicas más frecuentes en países de nuestro medio.

La edad media de diagnóstico es de 70 años. Únicamente el 5-10% de los pacientes son menores de 50 años, donde la incidencia anual es 0.5 casos por 100000 habitantes. La incidencia se incrementa rápidamente con la edad, se puede llegar a igualar a la de la Leucemia Mieloblástica Aguda (LMA) en la octava década de la vida. La tasa de incidencia entre 60-69 años es de 5 casos por 100000 habitantes y año, aumentando hasta 30 casos por cada 100000 habitantes en el rango de 70-79 años (en algunas series se aproxima a 50 casos en este rango de edad) con predominio en el sexo masculino [5, 6, 7, 8, 9, 10].

## 1.2. ETIOLOGÍA

La etiología de los SMD es desconocida. Se ha establecido asociación con determinados síndromes genéticos en los cuales la incidencia se encuentra aumentada, así como en el caso de exposición a determinados tóxicos [7, 10, 11].

Entre los factores predisponentes y las asociaciones epidemiológicas de pacientes con SMD encontramos:

### 1.2.1. Factores Heredados

Trastornos genéticos Hereditarios.

- Mosaicismo de la trisomía 8.
- Monosomía 7 familiar.
- Síndrome de Down (trisomía 21).
- Neurofibromatosis tipo I.
- Tumores de células germinales (disgenesia embrional del (12p)).

Neutropenia Congénita.

- Síndrome de Kostmann.
- Síndrome de Swachmann-Diamond.

Deficiencias en la reparación de ADN.

- Anemia de Fanconi.
- Ataxia-telangiectasia.
- Síndrome de Bloom.
- Xeroderma pimentoso.
- Polimorfismos farmacogenómicos (GSTq1-null).

Disqueratosis congénita.

Síndrome Blackfan – Diamond.

### 1.2.2. Factores Adquiridos

Senectud.

Exposición a mutágenos.

- Agentes Alquilantes (clorambucilo, ciclofosfamida, melfalán, mostazas nitrogenadas).
- Agentes Inhibidores de la Topoisomerasa II (antraciclinas).
- Isótopos radioactivos (P32).
- Trasplante Autólogo de Médula Osea.
- Benceno.
- Tabaco.
- Anemia Aplásica.
- Hemoglobinuria Paroxística Nocturna.

Existe escasa información para las formas no sindrómicas de la enfermedad, con la excepción de un trastorno familiar plaquetario, asociado a una mutación monoalélica en la línea de RUNX1, en el cromosoma 21q22 [12]. Esta región está frecuentemente implicada en las traslocaciones cromosómicas y mutaciones puntuales somáticas en la LMA, SMD de novo, SMD con características mieloproliferativas y neoplasias mieloides secundarias.

### 1.3. DIAGNÓSTICO DE SMD

El diagnóstico de los SMD es esencialmente morfológico y se basa en la presencia de rasgos displásicos en sangre periférica y médula ósea. Las anomalías citológicas no son específicas de estos síndromes por lo que el diagnóstico ha de basarse en los hallazgos clínicos y valoración cuantitativa y cualitativa de la morfología celular [13].

El diagnóstico debe establecerse según los criterios de la clasificación de la Organización Mundial de la salud del año 2008 (OMS 2008) de los SMD [14]:

Se realiza mediante estudio morfológico medular (aspirado), con tinción de May-Grümwald-Giemsa y tinción de Perls para evaluación del hierro de depósito. La biopsia medular se reserva en casos de aspirado hipoplásico, sospecha de mielofibrosis y Citopenia Idiopática de Significado Incierto (ICUS) [7].

En 2007, un grupo de expertos propuso unos criterios para el diagnóstico de esta patología, según los cuales este queda establecido si se cumplen unos prerequisites con presencia de al menos un criterio decisivo. Se contempla la definición de “alta sospecha de SMD” si únicamente se cumplen los cocriterios o si el único criterio decisivo es el cariotipo anormal [15].

#### **A. Prerrequisitos.**

Citopenia constante en una o más de las líneas siguientes:

A1. Eritroide (Hemoglobina <11 gr/dl).

A2. Neutrófila (Neutrófilos <1,5 x 10<sup>9</sup>/L).

A3. Megacariocítica (Plaquetas < 100 x 10<sup>9</sup>/L).

con la exclusión de enfermedades hematológicas y no hematológicas como causa.

#### **B. Criterios decisivos (relacionados con el SMD).**

B1. Displasia en al menos el 10% de las células de una o más de las líneas mieloides en médula ósea.

B2. 5-19% de blastos en médula ósea.

B3. Anomalías cromosómicas típicas por citogenética o FISH.

***C. Cocriterios: Cuando se cumplen los prerequisites pero no los criterios decisivos, y presenta clínica.***

C1. Fenotipo atípico en médula ósea por citometría de flujo que indica población monoclonal.

C2. Datos moleculares de clonalidad: HUMARA, perfil génico, mutaciones puntuales (RAS).

C3. Disminución de formación de colonias en médula ósea y sangre periférica.

### **1.3.1. ESTUDIO MORFOLÓGICO:**

La displasia se define por una serie de alteraciones citológicas que afectan a las líneas celulares mieloides en todos sus estadios madurativos, desde las células más indiferenciadas hasta sus estadios más maduros. Esta puede afectar a una o varias líneas, y su cuantificación es un criterio básico para establecer el diagnóstico según los criterios de la OMS. Se precisa displasia en al menos una línea de estirpe mieloides en un 10% de la celularidad medular para establecer el diagnóstico de SMD [13, 16].

Displasia de la serie eritroide (Diseritropoyesis, valoración sobre 500 eritroblastos): en la sangre periférica, en los hematíes suele observarse macrocitosis, punteado basófilo, cuerpos de Howell Jolly o anillos de Cabot. En el estudio morfológico medular, en las formas más inmaduras (eritroblastos) se observan alteraciones nucleares como puentes internucleares, cromatina picnótica, cromatina megalooblástica, contorno nuclear irregular, cariorexis, bi o multinuclearidad y protuberancias. Entre las alteraciones citoplasmáticas figuran punteado basófilo grueso, vacuolización, distribución irregular de la hemoglobina y PAS positividad. Con tinción de hierro (Perls) podemos observar la presencia de sideroblastos en anillo, donde cinco o más gránulos de hierro, depositados en mitocondrias, rodean un tercio o más de la circunferencia nuclear.

Displasia de la serie Granulocítica (Disgranulopoyesis, valoración sobre 200 granulocitos): La displasia granulocítica, visible tanto en el núcleo como en el citoplasma celular y en médula ósea como en sangre periférica incluye: segmentación nuclear deficiente, con núcleos bisegmentados (pseudo-pelger heterocigoto) o sin segmentar pero con cromatina madura (pseudo-pelger homocigoto), clumping cromatínico, núcleos en anillo, apéndices nucleares, hipo/agranularidad, cuerpos de Döhle.

Tanto la sangre periférica como la médula ósea pueden presentar blastos. La proporción de los mismos constituye uno de los parámetros más importantes en la clasificación de los SMD por lo que se requiere, según recomendaciones del grupo internacional de morfología en SMD un conteo sobre 500 células para establecer con seguridad ese porcentaje.

Displasia de la serie Megacariocítica (dismegacariopoyesis, valoración sobre 25 elementos): Se caracteriza por la presencia de elementos monolobulados de distinto tamaño, asincronías madurativas núcleo/citoplasma, núcleos dispersos, micromegacariocitos de núcleo hipolobulado.

Característicamente, algunas alteraciones morfológicas se asocian a anomalías citogenéticas específicas [13]:

- SMD asociados a delección aislada 5q – Micromegacariocitos con núcleo monolobulado, bilobulado.
- SMD asociados a del (17p) – hipolobulación nuclear en neutrófilos (tipo Pelger), vacuolas [17].
- Micromegacariocitos (en acúmulos): -7/-7q.
- Displasia megacariocítica: 3q26.
- Sideroblastos en anillo: del(11q).
- Sideroblastos patológicos (tipos 3 y 4): idic (X)(q13).
- Diseritropoyesis intensa: del(20q).
- Condensación cromatínica anómala: 12p-, +8.



### 1.3.2. INMUNOFENOTIPO

El inmunofenotipo en los SMD se recomienda en aquellos casos con morfología y citogenética no concluyente.

La correlación entre morfología, citogenética y citometría de flujo (CMF) en SMD es alta. Sin embargo, en aquellos casos en que las alteraciones morfológicas no son concluyentes, y la citogenética es normal, la demostración de tres o más anomalías evidenciadas en la maduración de la población eritroide, monocitoide o granulocítica por CMF es altamente sugestivo de SMD [16, 18, 19].

Se han descrito anomalías en los patrones de maduración de las líneas eritroide, granulocítica y monocítica. En línea eritroide, las anomalías en el patrón de expresión de CD71 y CD105 predice displasia eritroide con un 98% de sensibilidad [20]. Patrones de maduración aberrantes en la línea granulocítica podría predecir displasia morfológica y anomalías citogenéticas en un 90% de los casos [21].

Recientemente el European LeukemiaNet Working Group y un consorcio internacional ha publicado un documento que trata de estandarizar la identificación por citometría de flujo de las aberraciones necesarias en los progenitores mieloides y monocíticos, así como en la maduración de la línea granulocítica, monocítica, eritroide y en línea linfóide B para definir displasia. Su propósito es el inicio de posteriores estudios que permitan mejorar los scores diagnósticos y pronósticos actuales [22].

Actualmente, la mayor parte de los estudios de este tipo se centran en la cuantificación de las células blásticas en el momento de evolución a LMA. La cuantificación de células blásticas en el diagnóstico de los SMD se establece por conteo morfológico. Aunque la correlación entre el porcentaje de células blásticas determinadas por CMF y morfología es buena, en algunos casos puede existir discordancia significativa debido a mielofibrosis o hemodilución de la muestra, por lo que se utiliza de forma excepcional, cuando el recuento manual no es posible.

### 1.3.3. CITOGÉNÉTICA

Los estudios citogenéticos proporcionan una importante información pronóstica, establecen la clonalidad del proceso y en ocasiones se correlacionan con hallazgos clínicos o morfológicos determinados [23].

En el momento del diagnóstico, aproximadamente el 50% de los SMD primarios y el 80% de los secundarios presentan alteraciones cromosómicas [13].

La existencia de anomalías citogenéticas establecen el origen tumoral del proceso, sin embargo, la trisomía 8, delección del cromosoma Y (fenómeno relacionado con la edad [24]), del (20q) como anomalías citogenéticas únicas, en ausencia de criterios morfológicos no se considera evidencia definitiva de SMD. Otras anomalías, como aquellas que afectan a cromosomas 7 o 17 se consideran diagnósticas y su sola existencia infiere un pronóstico adverso.

Existe correlación entre ciertas alteraciones citogenéticas y determinados cuadros clínicos o morfológicos. La pérdida del brazo corto del cromosoma 17 (17p) se asocia con la presencia de células con anomalía Pseudo Pelger – Huet, neutrófilos vacuolados, mutaciones de P53, riesgo más elevado de transformación leucémica y pronóstico desfavorable, siendo más frecuente en SMD secundarios a terapia.

La presencia de delección aislada de 5q ocurre más frecuentemente en mujeres y se caracteriza por megacariocitos con núcleo hipolobulado, anemia macrocítica refractaria, conteo plaquetario normal o incrementado y curso clínico favorable, siendo reconocido como una categoría independiente en la clasificación de la OMS 2008.

Otras muchas anomalías se asocian a características morfológicas concretas como la delección aislada de 20q que comporta alteraciones de serie roja y megacariocítica, o anomalías en el cromosoma 3 (inv(3)(q21;q26.2) o t(3;3)(q21;q26.2)) asociadas con SMD o LMA con incremento en megacariocitos dismórficos.

Los SMD secundarios presentan más frecuentemente alteraciones cromosómicas, frecuentemente complejas (3 o más alteraciones). Con mayor frecuencia, los cromosomas implicados son el 5 y/o 7 y se asocian a un curso clínico desfavorable [23, 25, 26, 27, 28].

### 1.3.4. ESTUDIOS MOLECULARES

#### A. EPIGENÉTICA

Los SMD son trastornos clonales caracterizados por aumento en la proliferación de la stem cell, acompañado de una diferenciación celular aberrante, que desemboca en una alta tasa de apoptosis y sintomatología relacionada con fallo medular. La diferenciación celular es un proceso epigenético que requiere metilación ordenada del ADN y programas de metilación de histonas. La diferenciación aberrante a menudo es originada por una metilación anómala del ADN y a mutaciones en genes que regulan programas epigenéticos (TET2 y DMT3A, ambos envueltos en el control de la metilación de ADN y EZH2 y ASXL1 relacionados con la metilación de histonas). La naturaleza epigenética de los SMD puede explicar en parte que sean el trastorno que mejor responda a los inhibidores de la metilación. La progresión en los SMD se caracteriza por adquisiciones adicionales de efectos epigenéticos y mutaciones en genes controladores de la proliferación celular, que descontrola el balance proliferación/apoptosis resultando en el desarrollo de LMA [29].

Los cambios epigenéticos suponen la alteración en la expresión génica sin alteraciones en la secuencia primaria de ADN. Estas alteraciones pueden suceder a múltiples niveles, el más común en SMD afecta a la metilación de ADN que en condiciones normales regula la transcripción génica.

La metilación anómala en los centros promotores de la transcripción es frecuente en los SMD. El número de loci metilados es mayor en los SMD de alto riesgo, en los casos en los que se produce progresión de la enfermedad, y si afectan a genes haploinsuficientes pueden disminuir la producción de proteínas supresoras de tumores como el RBM22 en el cromosoma 5 y el FZD9 en el cromosoma 7 [30, 31].

#### B. MUTACIONES

Se han identificado mutaciones recurrentes de genes implicados en la regulación de la función de las histonas (EZH2, ASXL1 y UTX) y en la metilación del ADN (DNMT3A, IDH1/IDH2, y TET2) que sugieren implicación activa en la patogénesis de los SMD y su progresión a LMA, pero pocos de estos hallagos se consideran lo suficientemente robustos para ser incorporados en la rutina clínica actual, requiriendo más estudios para evaluar su implicación en la respuesta al tratamiento, supervivencia y su papel en la progresión a LMA [32].

Algunos grupos han identificado mutaciones somáticas en múltiples genes en muestras de médula ósea de pacientes con SMD, algunas de las cuales tienen influencia en el fenotipo clínico, asociándose a citopenias específicas, elevada proporción de blastos medulares y supervivencia global (SG) disminuída. En un análisis multicéntrico en 439 pacientes recientemente publicado se han identificado mutaciones en 18 genes. En el análisis multivariante las mutaciones en 5 de estos genes: ETV6, RUNX1, EZH2, TP53 y ASXL1, obtuvieron significación pronóstica independiente, disminuyendo la SG de estos pacientes independientemente de los factores de riesgo establecidos. Además las mutaciones en RUNX1, TP53 y NRAS se asocian con trombopenia severa, y con elevada proporción de blastos medulares. En esta serie, las mutaciones en TET2 (la de mayor prevalencia en la serie) no se asoció a ningún fenotipo clínico específico[33]. Otros grupos han descrito la frecuencia de dicha mutación estableciendo la hipótesis probable de que se trate de un gen supresor de tumores, pero su papel en la patogenia o transformación de la enfermedad permanece desconocido hasta la fecha [34].



## **1.4. FISIOPATOLOGÍA**

### **1.4.1. PATOGÉNESIS**

La displasia es el resultado de la modificación de la célula stem. Existen muchas mutaciones genéticas que favorecen el desarrollo de una hematopoyesis clonal, estas alteraciones determinan la biología y los aspectos clínicos del proceso.

En la patogénesis de los SMD intervienen alteraciones genéticas, epigenética, mecanismos inmunológicos, haploinsuficiencia, apoptosis y estroma medular.

La principal característica clínica de los pacientes con mielodisplasia es el desarrollo de eritropoyesis ineficaz. El recambio celular medular se encuentra incrementado en esta patología, por lo que las citopenias observadas en sangre periférica se cree que son el resultado de un incremento en la apoptosis o muerte celular programada. Adicionalmente, las funciones celulares se encuentran igualmente alteradas (disminución en la respuesta a la eritropoyetina en la serie roja, hipoadhesividad plaquetaria y disminución de la actividad peroxidasa en granulocitos) [7].

### **1.4.2. APOPTOSIS**

El incremento en la apoptosis ha sido bien documentado en pacientes con SMD. La causa de esta anomalía es desconocida, se sugiere que las señales pro-apoptosis son el resultado de una anormal señalización celular que produce aumento de esta en progenitores hematopoyéticos, de un exceso de citoquinas pro-inflamatorias y una respuesta alterada de las células T [35].

### **1.4.3. ALTERACIONES EN LA REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE**

La incidencia de trastornos autoinmunes está aumentada en pacientes con SMD. Las alteraciones en la regulación inmune podría dar lugar a mielosupresión de origen autoinmune contribuyendo a la eritropoyesis ineficaz. A pesar de las evidencias clínicas e hipótesis planteadas al respecto, los mecanismos inmunes siguen sin conocerse.

Varios estudios han demostrado la presencia de poblaciones linfocitarias T con expansión policlonal de subpoblaciones CD4+ o expansión clonal u oligoclonal de subpoblaciones citotóxicas CD8+ en MO y SP de pacientes con SMD [36, 37].

Algunos estudios clínicos han demostrado la desaparición de poblaciones clonales T en SMD respondedores a inmunosupresión [38] y existen diversos estudios clínicos que demuestran eficacia en pacientes con SMD tratados con ATG y/o CSA [39, 40].

### **1.4.4. ANGIOGÉNESIS**

Diversos estudios demuestran que la angiogénesis es mayor en los pacientes con SMD respecto a controles, y que la microvasculatura medular es más extensa que en individuos sin neoplasias hematológicas. Además se ha evidenciado que los niveles plasmáticos de factores angiogénicos como bFGF, VEGF y HGF están incrementados en los pacientes con SMD [41, 42].



## 1.5. CLASIFICACIÓN DE LOS SMD

### 1.5.1. CLASIFICACIÓN FAB

Desde los años 80 varios grupos han desarrollado diferentes esquemas, que han sido utilizados para la predicción de la supervivencia y el cálculo del riesgo de evolución a LMA. El primer esquema de consenso fue descrito en 1982 por el grupo FAB (French-American-British) [1] (tabla 1).

En él se describieron 5 categorías basándose en el porcentaje de blastos existentes en MO y SP, el porcentaje de sideroblastos en anillo y la presencia de monocitosis en SP.

Tabla 1. CLASIFICACIÓN FAB

SUBTIPO SMD	%	%	%	%
	BLASTOS SP	BLASTOS MO	MONOCITOS	SIDEROBLASTOS
AR	<1%	<5%	<1x10 <sup>9</sup> /L	<15%
ARSA	<1%	<5%	<1x10 <sup>9</sup> /L	≥15%
AREB	<5%	5-20%	<1x10 <sup>9</sup> /L	<15%
AREB-t	<5%	21-30%	<1x10 <sup>9</sup> /L	<15%
LMMC	<5%	0-20%	>1x10 <sup>9</sup> /L	<15%

AR: Anemia Refractaria. ARSA: Anemia Refractaria con Sideroblastos en Anillo. AREB: Anemia Refractaria con Exceso de Blastos. AREB-t: Anemia Refractaria con Exceso de Blastos en Transformación. LMMC: Leucemia Mielomonocítica Crónica.

Las primeras dos categorías, AR y ARSA, tienen mayor supervivencia y menor tasa de transformación a LMA que el resto de categorías. Los pacientes con AREB y AREB-t, frecuentemente presentan citopenias severas con elevado riesgo de transformación a LMA y supervivencia más corta. La Leucemia Mielomonocítica Crónica (LMMC) representa un grupo heterogéneo agrupando dos entidades con distinto comportamiento clínico: uno similar a los SMD con supervivencia media de 23 meses y un segundo de carácter mieloproliferativo con media de supervivencia de 15 meses, ambos con idéntico riesgo de progresión a LMA.

### 1.5.2. CLASIFICACIÓN de la OMS 2001

En el año 2001, la OMS desarrolló una nueva clasificación (OMS 2001) [43] (Tabla 2). En esta, se reclasificó el AREB-t, considerándolo LMA y definió nuevos subtipos de SMD como la Citopenia Refractaria con Displasia Multilínea

con o sin sideroblastos en anillo (CRDM / CRDMSA) y el Síndrome 5q como entidad diferenciada, e incluyó la Leucemia Mielomonocítica Crónica en una categoría mixta con características de Síndromes Mielodisplásicos y Síndromes Mieloproliferativos.

**Tabla 2. CLASIFICACIÓN OMS 2001**

Subtipo SMD	Hallazgos en SP	Hallazgos en MO%
AR	Anemia	Displasia eritroide única
	Ausencia o escasos blastos	< 5% blastos <15% sideroblastos.
ARSA	Anemia	Displasia eritroide única
	Ausencia de blastos	<5% blastos Sideroblastos ≥15% de células
CRDM	Citopenia(s)	Displasia Multilinea ≥10% de células.
	<1% blastos	< 5% blastos
	Monocitos <1x10 <sup>9</sup> /L No bastones de Auer	<15% sideroblastos No bastones de Auer
CRDMSA	Citopenia(s)	Displasia Multilinea ≥10% de células.
	<1% blastos	< 5% blastos
	Monocitos <1x10 <sup>9</sup> /L No bastones de Auer	Sideroblastos ≥ 15% de células No bastones de Auer
AREB-1	Citopenia(s)	Displasia uni o multilinea
	<5% blastos	5-9% blastos
	Monocitos <1x10 <sup>9</sup> /L	No bastones de Auer
	No bastones de Auer	
AREB-2	Citopenia(s)	Displasia uni o multilinea
	5-19% blastos	10-19% blastos
	Monocitos <1x10 <sup>9</sup> /L	+/- bastones de Auer
	+/- bastones de Auer	
SÍNDROME 5q	Anemia	Megacariocitos con núcleo hipolobulado en n° normal o incrementado
	Plaquetas normales o aumentadas	
	Blastos <1%	<5% blastos Anomalía citogenética aislada 5q-
		+/- bastones de Auer
SMD-U	Citopenias	<5% blastos
	Ausencia o escasos blastos.	displasia unilinea en megacariocitos o granulocitos
	No bastones de Auer	No bastones de Auer

AR: Anemia Refractaria. ARSA: Anemia Refractaria con Sideroblastos en Anillo. CRDM: Citopenia Refractaria con Displasia Multilinea. CRDMSA: Citopenia Refractaria con Displasia Multilinea y Sideroblastos en Anillo. AREB-1: Anemia Refractaria con Exceso de Blastos tipo 1. AREB-2: Anemia Refractaria con Exceso de Blastos tipo 2. Síndrome 5q: SMD asociado con delección aislada del brazo largo del cromosoma 5. SMD-U: Síndrome Mielodisplásico Inclasificable.



### 1.5.3. CLASIFICACIÓN de la OMS 2008

La clasificación de la OMS del año 2001 fue revisada en el año 2008 (OMS 2008) [44], añadiendo un nuevo subgrupo: Citopenia Refractaria con displasia Unilínea (CDRU), que incluye la Anemia Refractaria de anteriores clasificaciones y añade la Neutropenia refractaria (NR) y Trombopenia Refractaria (TR) no contempladas previamente (Tabla 3).

**Tabla 3. CLASIFICACIÓN OMS 2008**

Subtipo SMD	Hallazgos en SP	Hallazgos en MO%
CRDU (AR,NR,TR)	Uni o bicitopenia <1% blastos	Displasia Unilínea ≥10% de células. < 5% blastos <15% sideroblastos.
ARSA	Ausencia de blastos Anemia	<5% blastos Sideroblastos ≥15% de células Displasia Eritroide
CRDM	Citopenia(s) <1% blastos Monocitos <1x10 <sup>9</sup> /L No bastones de Auer	Displasia Multilínea ≥10% de células. < 5% blastos <15% sideroblastos No bastones de Auer
CRDMSA	Citopenia(s) <1% blastos Monocitos <1x10 <sup>9</sup> /L No bastones de Auer	Displasia Multilínea ≥10% de células. < 5% blastos Sideroblastos ≥ 15% de células No bastones de Auer
AREB-1	Citopenia(s) <5% blastos Monocitos <1x10 <sup>9</sup> /L No bastones de Auer	Displasia uni o multilínea 5-9% blastos No bastones de Auer
AREB-2	Citopenia(s) 5-19% blastos Monocitos <1x10 <sup>9</sup> /L +/- bastones de Auer	Displasia uni o multilínea 10-19% blastos +/- bastones de Auer
SÍNDROME 5q	Anemia Plaquetas normales o aumentadas Blastos <1%	Megacariocitos con núcleo hipobulado en nº normal o incrementado <5% blastos Anomalía citogenética aislada 5q- +/- bastones de Auer
SMD-U	Citopenias ≤ 1% blastos	<5% blastos displasia <10% de celularidad uni/multilínea anomalía citogenética diagnóstica de SMD

CDRU: Citopenia Refractaria con displasia Unilínea (Anemia Refractaria, Neutropenia refractaria y Trombopenia Refractaria). ARSA: Anemia Refractaria con Sideroblastos en Anillo. CRDM: Citopenia Refractaria con Displasia Multilínea. CRDMSA: Citopenia Refractaria con Displasia Multilínea y Sideroblastos en Anillo. AREB-1: Anemia Refractaria con Exceso de Blastos tipo 1. AREB-2: Anemia Refractaria con Exceso de Blastos tipo 2. Síndrome 5q: SMD asociado con delección aislada del brazo largo del cromosoma 5. SMD-U: Síndrome Mielodisplásico Inclasificable.

## 1.6. ÍNDICES PRONÓSTICOS:

Los SMD son un grupo heterogéneo de patologías con gran variabilidad pronóstica tanto en riesgo de evolución a LMA como de SG [45,46]. Es importante establecer de forma individualizada el riesgo que presenta cada paciente para elegir terapias específicas. Para ello se han elaborado una serie de índices pronósticos con distinta aplicabilidad .

### 1.6.1. IPSS

En 1997, Greenberg y colaboradores desarrollaron el primer Sistema pronóstico en esta patología, el IPSS (International Prognostic Score System) [47, 48] (Tablas 4,5).

Tomó su punto de partida en dos índices previamente publicados y una serie de 816 pacientes con SMD “de novo” diagnosticados y no tratados en centros de reconocida experiencia en esta patología. Como en estudios previos, el análisis reveló que las variables de peso pronóstico independiente tanto para la SG como para el riesgo de evolución a LMA fueron el porcentaje de blastos medulares, cariotipo y número de citopenias. La edad influyó en la SG pero no en el riesgo de evolución a LMA. Estratificó a los pacientes en cuatro categorías de riesgo con una mediana de supervivencia estimada por grupo y un riesgo determinado de evolución a LMA.

**Tabla 4. IPSS**

PUNTUACIÓN	0	0.5	1	1.5	2
Blastos medulares	<5%	5-10%		11-19%	20-30%
Cariotipo	Bueno	Intermedio	Malo		
Citopenias	0-1	2-3			

*Variables del IPSS: Cariotipo: Bueno: normal, -Y, del(5q), del(20q). / Malo: complejo (>2 anomalías), anomalías en cromosoma 7. / Intermedio: otras anomalías citogenéticas. Citopenias: Hb <10 g/dl; Neutrófilos < 1.8x10<sup>9</sup>/L; Plaquetas <100x10<sup>9</sup> /L.*

**Tabla 5. Grupos de riesgo del IPSS**

Grupo Riesgo	Puntuación	Mediana SV (años) (en ausencia de tratamiento)	25% Progresión a LMA (años) (en ausencia de tratamiento)
Bajo	0	5.7	9.4
Intermedio-1	0.5-1.0	3.5	3.3
Intermedio-2	1.5-2.0	1.1	1.1
Alto	≥2.5	0.4	0.2

El IPSS supone un sistema de cálculo sencillo, capaz de predecir el curso evolutivo de los pacientes tratados o no y tiene carácter dinámico, pudiendo ser utilizado tanto en el diagnóstico como durante la evolución de la enfermedad.

Por estas razones, desde su publicación se ha considerado el sistema de referencia para establecer el pronóstico individual y para la planificación de los tratamientos.

### 1.6.2. SCORE MDACC

El MD Anderson Cancer Center (MDACC), ha propuesto su propio modelo para pacientes de bajo riesgo en el año 2008. En este score, la puntuación obtenida derivada de 5 variables, permite clasificar a los pacientes en 3 grupos pronósticos con diferentes supervivencias [49] (Tabla 6).

**Tabla 6. Score MD Anderson CC en SMD de bajo riesgo**

FACTOR ADVERSO	PUNTUACIÓN
Citogenética desfavorable	1
Edad > 60 años	2
Hb < 10 gr/dl	1
Plaquetas < 50 x 10 <sup>9</sup> /L	2
Plaquetas 50 – 200 x 10 <sup>9</sup> /L	1
Blastos >4%	1

*VARIABLES DEL SCORE DEL MDACC: Citogenética favorable: cariotipo normal, 5q. /Citogenética desfavorable: resto de alteraciones. Categorías Pronósticas: Categoría 1 (0-2 puntos): supervivencia 80.3 meses. / Categoría 2 (3-4 puntos): supervivencia 26.6 meses. / Categoría 3 (5-7 puntos): supervivencia 14.2 meses.*

### 1.6.3. MPSS

Basados en un análisis multivariante de factores pronósticos en 1915 pacientes diagnosticados de SMD, Kantarjian y colaboradores [50] identificaron 8 variables con peso independiente y elaboraron un índice pronóstico, el MPSS (M.D. Anderson Prognostic Scoring System), que divide a los pacientes en 4 grupos, concluyendo que este índice refina el IPSS pudiendo aplicarse a pacientes con SMD primario, secundario y LMMC (Tabla 7).

**Tabla 7. Variables del MPSS**

PUNTUACIÓN	1	2	3
<b>VARIABLE</b>			
Performance Status		≥2	
Edad	60-64	≥65	
Plaquetas x 10 <sup>9</sup> /L	50-199	30-49	<30
Hemoglobina g/dl		<12	
% blastos en MO	5-10	11-29	
Leucocitos x 10 <sup>9</sup> /L		>20	
Cariotipo		Cariotipo complejo (>2 anomalías) Anomalías del cromosoma 7.	
Transfusiones previas	0-1	2-3	

Grupos de Riesgo: Bajo (0-4 puntos). Intermedio-1 (5-6 puntos). Intermedio-2 (7-8 puntos). Alto (≥9 puntos).

### 1.6.4. WPSS

El sistema de estratificación pronóstica basado en la clasificación de la OMS (WPSS, WHO Classification–Based Prognostic Scoring System), incluye el cariotipo y la dependencia transfusional (como nueva variable independiente demostrada [51]) permitiendo estratificar pacientes en cinco grupos que definen riesgo de transformación a LMA y SG [52] (Tabla 8).

**Tabla 8. Variables del WPSS**

VARIABLE	0 PUNTOS	1 PUNTO	2 PUNTOS	3 PUNTOS
Categoría de la OMS	AR, ARSA, Síndrome 5q	CRDM, CRDMSA	AREB-1	AREB-2
Cariotipo	Bueno	Intermedio	Malo	
Requerimientos transfusionales	No	Regular		

Dependencia transfusional: al menos una transfusión cada 8 semanas durante 4 meses.

Cariotipo: - Bueno: normal, -Y, del(5q), del(20q).  
- Malo: Complejo, anomalías del cromosoma 7.  
- Intermedio: Otras anomalías.

Grupos de riesgo: muy bajo: 0 puntos; bajo: 1 punto; intermedio: 2 puntos; alto: 3-4 puntos; muy alto: 5-6 puntos.

Diversas series han demostrado su valor pronóstico aunque su reproductibilidad sea discutible [51]. Este sistema ha sido validado en series externas de pacientes no tratados [52] y en pacientes sometidos a alo-TPH [53]. Su utilización no se ha generalizado por la subjetividad que la morfología tiene en la displasia y la diferencia de criterios en el inicio del soporte transfusional. Este dato se encuentra en revisión, valorando su sustitución por un nivel de Hemoglobina basal de 9 g/dl en hombres y 8 gr/dl en mujeres, con distinta aceptación en la comunidad científica [6, 54].

### 1.6.5. SCORE SMD HIPOPLÁSICO

En el caso de los pacientes con SMD hipocelular, se ha propuesto un score pronóstico específico independiente de IPSS que identifica 5 variables en el análisis multivariado, tras estudio de una cohorte de 253 pacientes con este subtipo de SMD, como factores independientes adversos para la supervivencia. En base a ello establece 3 categorías de riesgo [55] (Tabla 9).

**Tabla 9. SCORE SMD HIPOPLÁSICO**

GRUPO RIESGO	FACTORES	MEDIANA SV (MESES)	Supervivencia 2A/3A
Bajo	0-1	30	62%/44%
Intermedio	2	19.4	43%/20%
Alto	3-5	7.3	12%/6%

*Factores pronósticos: LDH mayor de 600 UI/L, Blastos en médula ósea superior a un 5%, Hemoglobina menor de 10 gr/dl, Cariotipo desfavorable (monosomía de cromosoma 7/ delección 7q o cariotipo complejo), ECOG mayor o igual a 2.*

Este modelo, de reciente publicación ha de ser validado en posteriores series.

### 1.6.6. IPSS REVISADO

Recientemente se ha propuesto una modificación del IPSS (IPSS-R. Revised International Prognostic Score System) (Tablas 11, 12) que está basado en las variables ya presentes en este índice, pero redefiniendo sus valores e incluyendo nuevas categorías. Estas modificaciones definen cinco grupos pronósticos en lugar de los cuatro del IPSS, con diferencias en SG y riesgo de evolución a LMA. Además identifica el papel de otros factores pronósticos como la edad, performance status, ferritina sérica y LDH que modifican la supervivencia global aunque no el riesgo de transformación a LMA [56].

El IPSS-R evalúa la profundidad de las citopenias tras haber sido demostrado en diversos estudios que su gravedad tiene peso pronóstico.

- El Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos (GESMD) ha demostrado, en SMD de bajo riesgo, que la neutropenia severa ( $<0,5$  neutrófilos  $\times 10^9$  /L) tiene peso pronóstico negativo tanto en la evolución a LMA como en SG [57], dato que igualmente es sugerido por Breccia y colaboradores en SMD de riesgo bajo e intermedio [58].
- Malcovatti et al, en un estudio con 1344 pacientes (840 del grupo de Pavía y 504 del grupo de Dusseldorf), observaron que, valores menores de 8 gr/dl en mujeres y de 9 gr/dl en hombres, tienen un impacto definitivo en la mortalidad no relacionada con transformación a LMA, especialmente en SMD de bajo riesgo. En función de estos datos integraron la variable de anemia en el WPSS [59]. Estos resultados fueron posteriormente validados por el grupo de Massimo Breccia de la Universidad de Sapienza en 460 pacientes [60].
- La trombocitopenia grave ( $<30 \times 10^9$ /L) es un factor pronóstico adverso en la evolución a LMA y SG en pacientes con IPSS bajo e intermedio – 1, según demuestran los resultados del análisis de 2565 pacientes publicado por el GESMD [61].

Una de las principales limitaciones del IPSS es el escaso peso que tiene la citogenética respecto al resto de variables. Trabajos actuales demuestran que el valor de la citogenética ha de ser similar al valor de la población de blastos en médula ósea [62]. Recientemente Schanz et al. (Tabla 10) han propuesto un nuevo score citogenético basado en los datos recogidos en 2902 pacientes con SMD o LMA oligoblástica de los grupos español, alemán-austríaco, e internacional. Este define 19 categorías citogenéticas y las clasifican en 5 subgrupos pronósticos según el riesgo de evolución a LMA y supervivencia, [63, 56]. Su incorporación al índice refina su capacidad predictiva.

El valor del porcentaje de blastos en médula ósea, se modifica en los pacientes con menos del 5%. En este nuevo índice los pacientes se reclasifican en dos grupos, aquellos con menos de un 2% de blastos y aquellos que tienen entre 2 y 5% [56].

**Tabla 10. Categorías de riesgo citogenético (Schanz et al.)**

Riesgo	Anomalías Citogenéticas
Muy Bueno	-Y, del(11q) aisladas
Bueno	Normal, del(5q),del(12p)y del(20p) aisladas y anomalías dobles que incluyen del(5q)
Intermedio	Del(7q),+8,+19,i(17q) aislada y cualquier otra anomalía única o doble independiente
Pobre	-7 e inv(3)/t(3q)/del(3q) aisladas, anomalías dobles que incluyen -7/del(7q) y anomalías complejas con 3 anomalías
Muy Pobre	anomalías complejas con > 3 anomalías

**Tabla 11. IPSS-R. Variables**

	0	0,5	1	1,5	2	3	4
	puntos	puntos	punto	puntos	puntos	puntos	puntos
Grupo riesgo citogenético	Muy bueno		Bueno		Intermedio	Pobre	Muy pobre
Blastos MO, %	0-2		>2-<5		5-10	>10	
Hemoglobina (g/dl)	≥10		8-<10	<8			
Plaquetas x 10 <sup>9</sup> /L	≥100	50-99	<50				
PMN x 10 <sup>9</sup> /L	≥0.8	<0.8					

**Tabla 12. Grupos de riesgo IPSS-R (puntuación)**

MUY BAJO	BAJO	INTERMEDIO	ALTO	MUY ALTO
0-1,5	>1.5-3	>3-4.5	>4.5-6	>6

*Mediana de supervivencia (en años) para cada grupo de riesgo: Muy bajo: 8,8. Bajo:5,3. Intermedio:3. Alto:1,6. Muy Alto:0,8. Tiempo a transformación a LMA del 25% de pacientes para cada grupo de riesgo (en años): Muy bajo: no alcanzado. Bajo: 10,8. Intermedio: 3,2. Alto: 1,4. Muy Alto: 0,7.*

### 1.6.7. NUEVAS VARIABLES PRONÓSTICAS

En los últimos años, se están tratando de identificar nuevas variables con peso pronóstico en SMD que mejoren la capacidad de predicción de los índices actuales:

- A. Mielofibrosis.** La existencia de mielofibrosis grado 2/3 se asocia más frecuentemente con las categorías de OMS tipo CRDM y AREB. Se ha demostrado que es un factor adverso para la evolución a LMA y para la SG. (La ausencia de esta variable en muchos pacientes no ha permitido evidenciar dicho efecto en todos los estudios) [56, 64, 65, 66].

- B.** Ferritina. La ferritina como factor de riesgo independiente en la evolución a LMA y SG fue evaluada en diferentes estudios que probaron su efecto negativo en ambas situaciones. El grupo Italiano de Pavía encabezado por Malcovatti [52] demostró que la sobrecarga férrica, definida como niveles de ferritina por encima de 1000 ng/ml, acorta la SG en pacientes diagnosticados de SMD, dato corroborado por otros grupos en los que además se evidencia mayor riesgo de transformación a LMA en aquellos pacientes con niveles más altos de ferritina [56, 67, 68].
- C.** Comorbilidades. Especial importancia tiene, en la supervivencia, la presencia de comorbilidades en una patología con elevada incidencia en mayores. La incorporación de las mismas en la toma de decisiones terapéuticas parece cobrar especial importancia en aquellos pacientes con escasa esperanza vital y bajo riesgo de transformación a LMA. Existen numerosas escalas de valoración de comorbilidades validadas [69-75] entre las que destacan por su aplicabilidad y capacidad predictiva el índice de Sorrow [71], de aplicación en pacientes bajo trasplante alogénico y el índice de Lee, cuya capacidad de predicción está actualmente demostrada [72]. El índice de Della Porta y Malcovatti: MDS-specific comorbidity index (MDS-CI) [70, 74, 75], (tabla 13) parte de una serie de 840 pacientes diagnosticados de SMD. Este índice posteriormente se ha validado en dos poblaciones de 418 pacientes por el grupo de la Universidad de Sapienza y de 504 pacientes por el grupo de Duesseldorf.

**Tabla 13. MDS-specific comorbidity index (MDS-CI)**

Comorbilidad	Definición	Puntuación
Cardiaca	Arritmia <sup>1</sup> , valvulopatía <sup>2</sup> , Enf coronaria o IAM <sup>3</sup> , ICC (FEV<50%)	2
Hepática	Cirrosis, Fibrosis, Bilirubina >1.5 VMN, AST/ALT >2,5 VMN	1
Pulmonar	DLCO y/o FEV1 ≤ 65%, Disnea de reposo, Oxigenoterapia	1
Renal	Diálisis, Trasplante renal, Creatinina >2 VMN	1
Otro cáncer	Excluyendo cáncer cutáneo no melanoma	1

<sup>1</sup>Fibrilación o flutter auricular, enfermedad del seno, arritmia ventricular. <sup>2</sup>Excepto prolapso mitral. <sup>3</sup>Estenosis de uno o mas vasos que requiere tratamiento médico, stent o by-pass. IAM: Infarto agudo de miocardio, ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva, FE: fracción de eyección, Bb: bilirrubina, VMN: valor máximo de la normalidad, DLCO: capacidad de difusión de monóxido de carbono, FEV1: volumen espirado forzado en 1 segundo. Modificado de Della Porta, et al., *Haematológica* 2011. Grupos de Riesgo: Bajo: 0 puntos; Intermedio 1-2 puntos; Alto >2 puntos.

- D.** LDH. Diversos estudios han sugerido que el valor elevado de la LDH al diagnóstico y durante el seguimiento en SMD de bajo e intermedio riesgo



supone un factor adverso en cuanto a la supervivencia y riesgo de evolución a LMA, aunque este último punto no ha sido demostrado en todos los estudios [56, 76, 77, 78].

- E. Beta-2 microglobulina. La relevancia de niveles elevados de beta-2 microglobulina (superiores a 2mg/dl) ha sido estudiada en 109 pacientes por el grupo de Dusseldorf. En un análisis multivariante, la elevación de la beta-2 microglobulina es un factor independiente al diagnóstico para la supervivencia y el riesgo de evolución a LMA en SMD de alto riesgo [56, 79, 80]. Este dato no ha sido validado por otros grupos.
- F. La dependencia transfusional se ha revelado como un factor adverso significativo en la supervivencia de los pacientes con SMD, incluyéndose como variable en el MPSS [50] y en el WPSS [52].

### 1.6.8. LIMITACIONES DE LOS ACTUALES ÍNDICES PRONÓSTICOS

El IPSS ha sido globalmente utilizado, es simple, dinámico y capaz de predecir el curso evolutivo de pacientes, tanto no tratados como sometidos a procedimientos agresivos como el Trasplante Alogénico de Progenitores Hematopoyéticos (aloTPH). Sin embargo, presenta importantes limitaciones. La primera de ellas es el excesivo peso que el porcentaje de blastos medulares tiene en el mismo respecto a otras variables como la citogenética [62]. Segunda, sólo hay descritas un limitado número de alteraciones citogenéticas y su importancia pronóstica se encuentra infraestimada, con asignación inadecuada del riesgo para muchas alteraciones, en especial las de riesgo intermedio. Por último, este índice no tiene en cuenta la gravedad de las citopenias y les proporciona el mismo valor a todas. En su diseño se han incluido casos actualmente diagnosticados como LMA (20-29% de blastos) y adolece de otras variables pronósticas con peso independiente demostrado [2, 4, 6, 7, 47] .

En análisis retrospectivos se ha evidenciado que la severidad de la anemia en el momento del diagnóstico en grupos de riesgo intermedio tiene valor pronóstico en la supervivencia [81]. El grado de neutropenia igualmente supone un factor de riesgo para infecciones y mortalidad relacionada con las mismas en pacientes con SMD, no quedando establecido un claro impacto pronóstico derivado de dicha alteración [82]. El grado de trombopenia se ha asociado a un mayor riesgo de transformación a LMA, con repercusión en la supervivencia, sin demostración pronóstica clara [83, 84].

El WPSS ha sido desarrollado para su aplicación en SMD primario, no resultando aplicable en SMD secundario. No obstante, la clasificación OMS 2008 presenta una nueva categoría siempre asociada a un pronóstico desfavorable: neoplasias

relacionadas con terapias previas y que no requieren un cálculo específico del riesgo pronóstico. Igualmente la reproducibilidad del índice disminuye con la definición de dependencia transfusional (al menos una transfusión cada ocho semanas en un período de cuatro meses), variable que se corrige con el uso de valores específicos de hemoglobina para definir anemia severa ( $<8$  gr/dl en la mujer y  $< 9$  gr/dl en el hombre). La evaluación de displasia multilínea requiere gran experiencia, dato que marca la puntuación citológica en este índice [4, 51, 52, 60].

La presencia de ocho variables en el MPSS dificulta activamente su uso en la práctica clínica, además ignora la clasificación de la OMS la cual tiene una considerable relevancia pronóstica y supone la mejor aproximación diagnóstica a los SMD. El valor de la hemoglobina para la definición de anemia severa parece exagerado comparado con el WPSS y por último, el porcentaje de blastos incluye casos diagnosticados como LMA de acuerdo a los criterios de la OMS 2008 [4, 49].



## 1.7. TRATAMIENTO DE SMD

Las recomendaciones para el tratamiento de los SMD se basan en guías de grupos de trabajo nacionales o internacionales en su mayoría. Únicamente un pequeño porcentaje lo hacen en estudios fase III.

Un principio básico en la terapia de esta enfermedad es, que para pacientes de bajo riesgo, la prioridad es mantener o restaurar la calidad de vida, mientras que para los pacientes de alto riesgo, el incremento de la expectativa de vida supone también uno de los objetivos terapéuticos.

El grupo español de SMD ha publicado en sus guías de diagnóstico y tratamiento de los SMD y la LMMC [6] una serie de recomendaciones, definiendo la necesidad terapéutica. En ellas establece que los pacientes con SMD de alto riesgo son candidatos a tratamiento activo sin demora. En los pacientes de bajo riesgo, las citopenias suponen el motivo fundamental de necesidad de terapia. Entre estas, identifica la anemia como la causa principal de inicio de tratamiento, debiendo ser valorada de forma individual en el contexto clínico del paciente. La neutropenia y la trombopenia grave por sí mismas han de considerarse indicación de terapia (por estar asociadas a mayor mortalidad y riesgo de transformación a LMA en el caso de la neutropenia)[85].

El tratamiento de soporte supone una constante en los SMD, el cual está encaminado a la mejora de los síntomas o signos provocados inespecíficamente por la enfermedad. Este debe de contemplar el tratamiento de las citopenias, la sobrecarga férrica y las necesarias medidas de apoyo.

En los pacientes con SMD de bajo riesgo, el tratamiento está dirigido a mejorar la calidad de vida del paciente (en especial el síndrome anémico), encaminándose todas las medidas hacia este objetivo terapéutico. En los SMD de alto riesgo sin embargo, el objetivo además es modificar la historia natural de la enfermedad, prolongando la SG y reduciendo el riesgo de evolución a LMA. El abanico de posibilidades terapéuticas para este tipo de pacientes comprende terapia de soporte, 5-azacitidina, lenalidomida, quimioterapia de LMA o trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. La modalidad de tratamiento a emplear de forma individual debe adaptarse al perfil de riesgo y comorbilidades del paciente.

Como corresponde a un grupo heterogéneo de enfermedades, con distinto pronóstico y objetivos terapéuticos, la elección de terapia ha de basarse de forma individualizada.



## **2. OBJETIVOS**

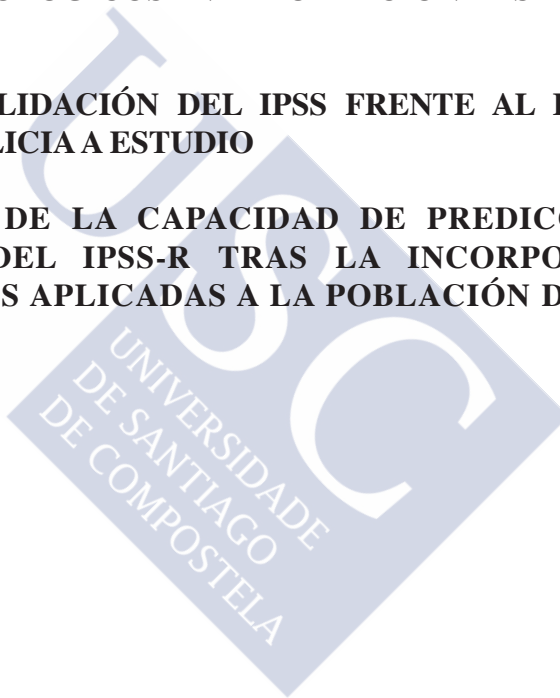
## **2. OBJETIVOS**

Los principales objetivos de la presente tesis doctoral son tres: describir los datos epidemiológicos en la población de SMD de Galicia a estudio, análisis y validación del IPSS-R frente al estándar IPSS, utilizado actualmente sobre nuestra población de estudio y analizar la capacidad de predicción de la supervivencia del IPSS-R tras la incorporación de nuevas variables aplicadas a la población de Galicia a estudio.

### **2.1. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS EN LA POBLACIÓN DE SMD DE GALICIA A ESTUDIO**

### **2.2. ANÁLISIS Y VALIDACIÓN DEL IPSS FRENTE AL IPSS-R EN LA POBLACIÓN DE GALICIA A ESTUDIO**

### **2.3. VALORACIÓN DE LA CAPACIDAD DE PREDICCIÓN DE LA SUPERVIVENCIA DEL IPSS-R TRAS LA INCORPORACIÓN DE NUEVAS VARIABLES APLICADAS A LA POBLACIÓN DE GALICIA A ESTUDIO**



### **3. MATERIAL Y MÉTODOS**



## 3. MATERIAL Y MÉTODOS

### 3.1. SELECCIÓN DE PACIENTES

Para la búsqueda de pacientes en este estudio se usó la base de datos de estudios citogenéticos de la Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica. Para su inclusión debían haber sido diagnosticados de SMD y clasificados según criterios de la FAB, OMS 2001 u OMS 2008 en el periodo comprendido entre el 1º de enero de 2007 y el 18 de diciembre de 2011. Para ello se revisaron los estudios citogenéticos remitidos a dicho laboratorio con sospecha de SMD.

Posteriormente, se revisó en el programa informático de gestión clínica del SERGAS (IANUS) el diagnóstico final de cada uno de ellos, y en aquellos casos en los que no se dispuso de historia clínica electrónica, la revisión de los casos se realizó en la historia clínica física en cada centro hospitalario, recogiendo los datos pertinentes de aquellos pacientes diagnosticados de SMD, cumpliendo criterios de inclusión en el estudio 339 pacientes.

### 3.2. CENTROS DE RECOGIDA DE DATOS

Los pacientes fueron seleccionados de los siguientes Centros Hospitalarios:

- Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.
- Hospital de Barbanza.
- Hospital Arquitecto Marcide (Ferrol).
- Complejo Hospitalario Xeral-Calde de Lugo.
- Hospital Comarcal de Monforte.
- Hospital da Costa (Burela).
- Complejo Hospitalario de Pontevedra.
- Complejo Hospitalario Universitario de Vigo.
- Complejo Hospitalario Universitario de Ourense.
- Hospital Comarcal de Valdeorras.
- Hospital Comarcal de Verín.

Los datos de pacientes procedentes del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña y de POVISA no están disponibles, lo cual no afecta al resultado global puesto que se han recogido en el estudio poblaciones representativas de la población gallega.

#### **3.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Los pacientes debían estar diagnosticados de SMD por estudio medular, y clasificados utilizando los criterios de la FAB, OMS 2001 u OMS 2008 para dicha patología. Posteriormente, se reclasificaron según los subgrupos de la última clasificación, rechazando aquellos pacientes con porcentaje medular de blastos  $\geq 20\%$  al ser considerados LMA. Para ello, se consultaron los informes de aspirado medular en la historia clínica y, en aquellos casos en los que existió duda, se revisaron las extensiones medulares del diagnóstico. Aquellos pacientes en los cuales no fue posible cuantificar el porcentaje de blastos medulares, fueron excluidos del estudio. Los pacientes diagnosticados de SMD con fibrosis y SMD hipoplásico se agruparon en categorías aparte (4 casos y 7 casos respectivamente), no contempladas en las clasificaciones previas.

Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron de nuevo diagnóstico y ninguno de ellos había sido previamente tratado, salvo aquellos que previo al diagnóstico, precisaron requerimientos transfusionales con concentrados de hematíes.

#### **3.4. RECOGIDA DE DATOS**

La recogida de los datos clínicos incluidos en este trabajo se realizó a través de la historia clínica electrónica (programa de gestión de historias clínicas del SERGAS, IANUS) o físicamente en los centros hospitalarios previamente mencionados en la historia clínica clásica de cada paciente.

Las variables que componen el IPSS-R y el MDS-CI, fueron las recogidas en los datos de la primera consulta del paciente en el Servicio de Hematología correspondiente. Para definir transfusión previa, el criterio seguido fue el haber recibido transfusiones con concentrado de hematíes en los 4 meses previos sin causa que lo justificara. El número mínimo de transfusiones consideradas fueron 2 unidades.



### 3.5. PERIODO DE SEGUIMIENTO

El periodo de seguimiento mínimo de los pacientes vivos incluidos en el estudio fue de un año (rango 2 - 2148 días). Este se realizó mediante historia clínica electrónica en los casos en los que estaba disponible, y mediante revisión de la historia clínica clásica (en formato de papel) in situ en su centro hospitalario en los que no lo estaba. En aquellos casos de pérdida de seguimiento, la actualización de la supervivencia se llevó a cabo por entrevista personal con el paciente o sus familiares mediante llamada telefónica al número de contacto que figuraba en su historia clínica.

### 3.6. COMITÉ ÉTICO

Para la captura de los datos clínicos se solicitó permiso al Comité Autonomo de Ética de Galicia, adjuntando la documentación requerida para el estudio (documento del compromiso del investigador, curriculum vitae, proyecto de trabajo y la solicitud de evaluación).

### 3.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO [86-89]

Los datos basales se expresan mediante los estadísticos descriptivos habituales, tales como la media  $\pm$  DE, o mediana [percentil 25, percentil 50, percentil 75] si las distribuciones son asimétricas.

Para evaluar la asociación entre cada uno de los scores considerados (IPSS e IPSS-R) y el tiempo hasta la muerte de los pacientes, se han utilizado modelos de riesgos proporcionales de Cox. Las asunciones de proporcionalidad se evaluaron usando residuales ponderados. Cada una de las categorías de los scores fue comparada con la de menor riesgo (categoría de referencia) y se hallaron los hazard ratios (e intervalos de confianza al 95%) a partir de los coeficientes de regresión. Asimismo se utilizaron curvas de Kaplan-Meier para contrastar las funciones de supervivencia a lo largo de las diferentes categorías para cada uno de los scores.

Para comparar la capacidad de discriminación entre ambos scores, se han utilizado curvas ROC (receiver operating characteristics) dependientes del tiempo. Para cuantificar las mejoras en la predicción diagnóstica se ha utilizado el área bajo la curva (AUC) con predicciones de mortalidad a 1, 3 y 5 años.

A continuación, se ha repetido el proceso para comparar la capacidad discriminativa del score IPSS-R cuando se añadían otros potenciales marcadores de mortalidad, tales como ferritina, transfusiones previas o comorbilidades evaluadas mediante MDS-CI.

Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando R 3.0.2, incluyendo las paquetes “*survival*”, “*survivalROC*” y “*survcomp*”.



## **4. RESULTADOS**



## 4. RESULTADOS

### 4.1. DESCRIPCIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE LOS SMD EN LA POBLACIÓN GALLEGA

#### 4.1.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

Las principales características clínicas y epidemiológicas del grupo de pacientes incluidos en el estudio se reflejan en la siguiente tabla (Tabla 14):

**Tabla 14. Características de la población a estudio. Variables clínicas y epidemiológicas de los pacientes con SMD.**

<b>Nº de pacientes</b>	<b>339 pacientes</b>	
<b>Mediana de seguimiento</b>	631 días (1,7 años)	
<b>Edad</b>		
Mediana	78 años	
Media	75.5 años	
Rango	29 – 100 años	
<b>Sexo</b>		
Hombre	191	(56%)
Mujer	148	(44%)
<b>Incidencia</b>	3,1 pacientes/100.000 hab./año	
<b>Subtipo SMD</b>	(n)	(%)
CRDU - NR / TR	5	(1%)
- AR	45	(13%)
ARSA	38	(11%)
CRDM	107	(31%)
CRDMSA	26	(8%)
Síndrome 5q	24	(8%)
AREB-1	40	(12%)
AREB-2	41	(12%)
SMD Hipoplásico	7	(2%)
SMD con fibrosis	4	(1%)
SMD inclasificable	2	(1%)
<b>Riesgo clínico (GESMD)</b>	339 pacientes:	
Alto	81	(24%)
Bajo	258	(76%)
<b>Hemoglobina</b>	Mediana 9.6 gr/dl	
<b>Neutrófilos</b>	Mediana $1.8 \times 10^9$ /L	
<b>Plaquetas</b>	Mediana $142 \times 10^9$ /L	
<b>% de blastos medulares</b>	Mediana 2%	

## 4. RESULTADOS

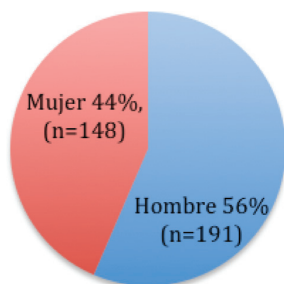
<b>Grupos citogenéticos IPSS</b>	339 pacientes disponibles:	
Buena	252	(74%)
Intermedio	46	(14%)
Pobre	41	(12%)
<b>Grupo Citogenético IPSS-R</b>	339 pacientes disponibles:	
Muy buena	11	(3%)
Buena	250	(74%)
Intermedio	39	(12%)
Pobre	15	(4%)
Muy pobre	24	(7%)
<b>IPSS (grupo de riesgo)</b>	339 pacientes disponibles:	
Bajo	145	(43%)
Intermedio-1	127	(37%)
Intermedio-2	54	(16%)
Alto	13	(4%)
<b>IPSS-R (grupo de riesgo)</b>	339 pacientes disponibles:	
Muy Bajo	70	(21%)
Bajo	146	(42%)
Intermedio	59	(18%)
Alto	35	(10%)
Muy Alto	29	(9%)
<b>Transfusiones Previas CH</b>	327 pacientes disponibles: 46 pacientes	(14%)
<b>LDH</b>	323 pacientes disponibles: Mediana 313 U/L	
<b>Ferritina</b>	326 pacientes disponibles: Mediana 326 ng/ml	
<b>MDS-CI</b>	339 pacientes disponibles:	
Riesgo 1	138	(41%)
Riesgo 2	147	(43%)
Riesgo 3	55	(16%)
<b>Transformación a LMA</b>	339 pacientes disponibles: 48 pacientes	(14%)
<b>Tiempo a transformación</b>		
Mediana	601 días (1,6 años)	
<b>Supervivencia</b>		
Mediana	1290 días (3,5 años)	
<b>Seguimiento</b>		
Mediana	631 días (1,7 años)	

CDRU: Citopenia Refractaria con displasia Unilínea (AR:Anemia Refractaria, NR:Neutropenia refractaria, TR:Trombopenia Refractaria) ARSA: Anemia Refractaria con Sideroblastos en Anillo. CRDM: Citopenia Refractaria con Displasia Multilínea. CRDMSA: Citopenia Refractaria con Displasia Multilínea y Sideroblastos en Anillo. Síndrome 5q: SMD asociado con delección aislada del brazo largo del cromosoma 5. AREB-1: Anemia Refractaria con Exceso de Blastos tipo 1. AREB-2: Anemia Refractaria con Exceso de Blastos tipo 2. SMD-U: Síndrome Mielodisplásico Inclasificable. IPSS: International Prognostic Score System. IPSS-R: Revised International Prognostic Score System. CH: concentrado de Hematíes. MDS-CI: Myelodysplastic Syndrome Comorbidity Index. LMA: Leucemia mieloblástica Aguda.

#### 4.1.2. DISTRIBUCIÓN POR SEXO

Del total de 339 pacientes incluidos, 148 eran mujeres (lo que supone un 44% del total de la población), 191 eran hombres (56 % del total). Relación hombre / mujer 1,3 /1 (Figura 1).

Figura 1. Distribución por sexo



#### 4.1.3. DISTRIBUCIÓN POR EDAD

La mediana de edad fue de 78 años (rango, 29 a 100 años). La media fue 75,5 años. (Tabla 15. Figura 2)

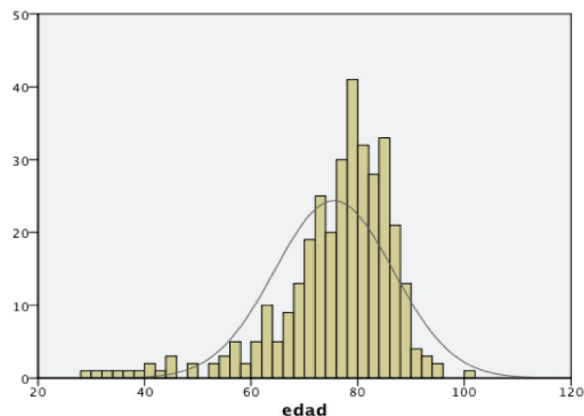
En el estudio de la edad por percentiles se observó:

- Percentil 25: 71 años.
- Percentil 50: 78 años.
- Percentil 75: 83 años.

Tabla 15. Distribución por edad

Edad	n.	% muestra
≤ 60 años	26 pacientes	8%
61-69 años	42 pacientes	12%
70-79 años	134 pacientes	40%
80-89 años	127 pacientes	37%
>90 años	10 pacientes	3%
Mediana	78 años	
Media	75,5 años	

Figura 2. Distribución por edad



#### 4.1.4. DISTRIBUCIÓN POR DIAGNÓSTICO OMS 2008

Los pacientes se incluyeron en las categorías contempladas en la clasificación OMS 2008 para Síndromes Mielodisplásicos, reclasificando aquellos cuyo diagnóstico se basó en los criterios de los grupos FAB u OMS 2001. A las categorías contempladas en la clasificación OMS 2008 se añadieron dos grupos: SMD hipoplásico y SMD con fibrosis de forma independiente.

Se obtuvieron por tanto los siguientes grupos: (figura 3).

1. AR: Anemia Refractaria.
2. CRDU: Citopenia Refractaria con Displasia Unilínea.
3. ARSA: Anemia Refractaria con Sideroblastos en Anillo.
4. CRDM: Citopenia Refractaria con Displasia Multilínea.
5. CRDMSA: Citopenia Refractaria con Displasia Multilínea y Sideroblastos en Anillo.
6. SINDROME 5q: Síndrome Mielodisplásico con delección aislada de 5q.
7. AREB-I: Anemia Refractaria con Exceso de Blastos Tipo I.
8. AREB-II: Anemia Refractaria con exceso de Blastos Tipo II.
9. SMD-U: Síndrome Mielodisplásico Inclasificable.
10. SMD HIPOPLÁSICO: Síndrome Mielodisplásico Hipoplásico.
11. SMD CON FIBROSIS: Síndrome Mielodisplásico con fibrosis.

##### *A. Distribución de la muestra por diagnóstico*

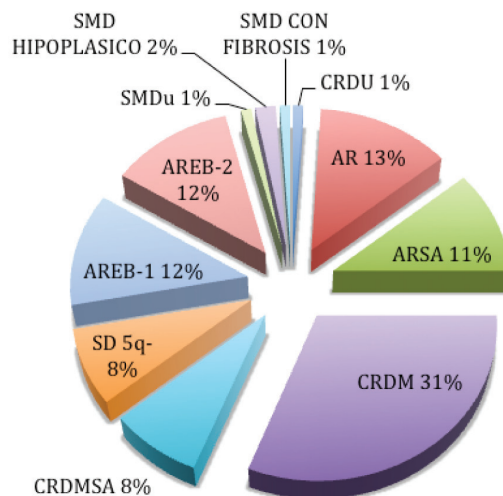
La distribución poblacional según la clasificación de la OMS 2008 de los 339 pacientes con diagnóstico de SMD incluidos en el estudio fue (se incluyen el SMD hipoplásico y el SMD con fibrosis, no contemplados como tales en dicha clasificación) (tabla 16):

Tabla 16. Distribución por subgrupos de diagnóstico OMS 2008

Subgrupo SMD	% (n)
CRDU - NR / TR	1% (5 pacientes)
- AR	13% (45 pacientes)
ARSA	11% (38 pacientes).
CRDM	31% (107 pacientes).
CRDMSA	8% (26 pacientes).
Síndrome 5q	8% (24 pacientes).
AREB-1	12% (40 pacientes).
AREB-2	12% (41 pacientes)
SMD-U	1% (2 pacientes).
SMD fibrosis	1% (7 pacientes).
SMD hipoplásico	2% (4 pacientes).

*CRDU: Citopenia Refractaria con displasia Unilínea (AR: Anemia Refractaria, NR: Neutropenia refractaria, TR: Trombopenia Refractaria) ARSA: Anemia Refractaria con Sideroblastos en Anillo. CRDM: Citopenia Refractaria con Displasia Multilínea. CRDMSA: Citopenia Refractaria con Displasia Multilínea y Sideroblastos en Anillo. Síndrome 5q: SMD asociado con delección aislada del brazo largo del cromosoma 5. AREB-1: Anemia Refractaria con Exceso de Blastos tipo 1. AREB-2: Anemia Refractaria con Exceso de Blastos tipo 2. SMD-U: Síndrome Mielodisplásico Inclasificable.*

Figura 3. Distribución por diagnóstico



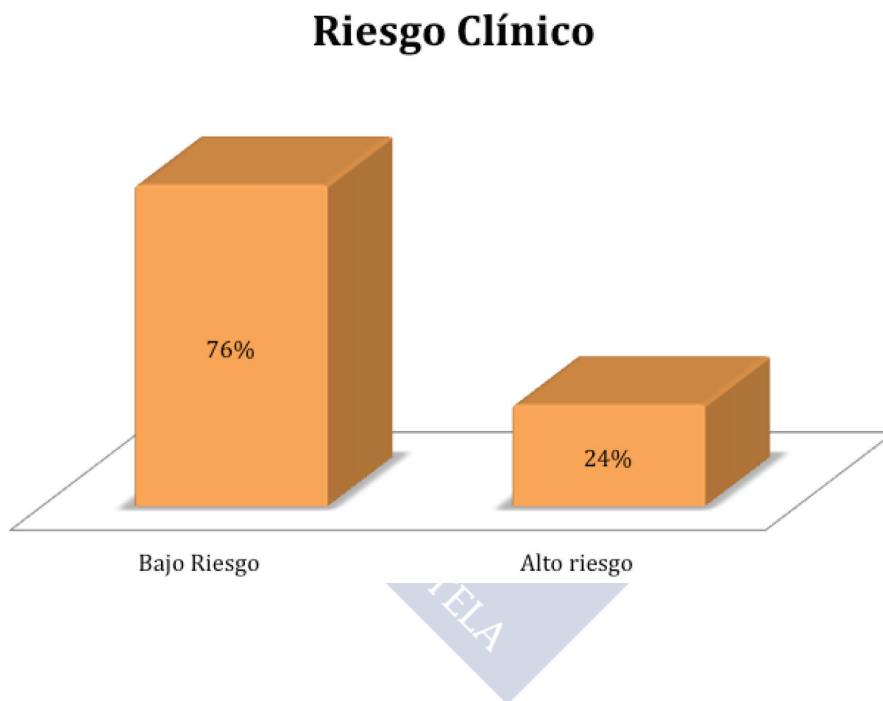


#### 4.1.5. DISTRIBUCIÓN POR CATEGORÍAS DE RIESGO CLÍNICO

RIESGO CLÍNICO: se obtuvieron datos para la estratificación del riesgo clínico según las recomendaciones del GESMD [6] en 339 pacientes. Distribución (figura 4):

- Alto Riesgo: 81 pacientes (24%).
- Bajo Riesgo: 258 pacientes (76%).

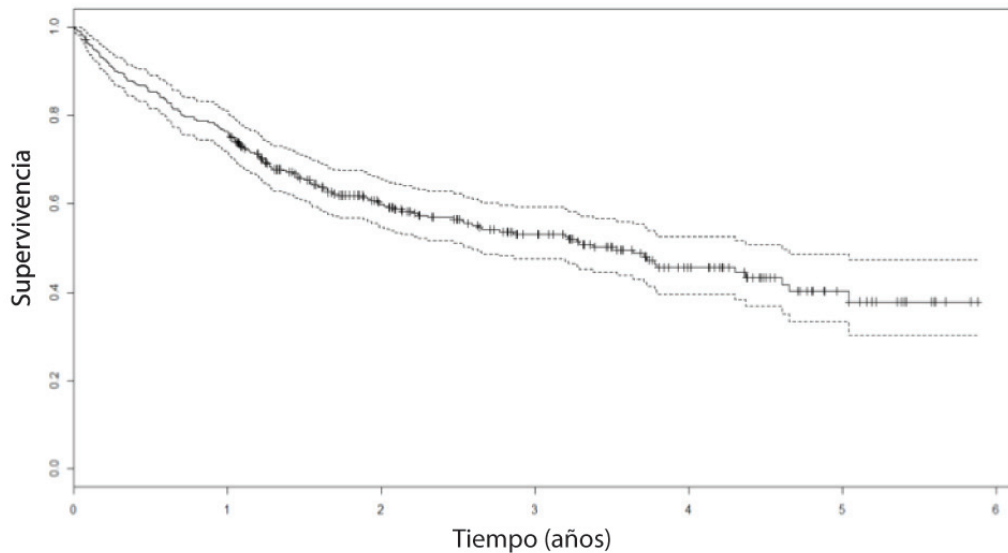
Figura 4. Distribución por categorías de riesgo clínico



#### 4.1.6. SUPERVIVENCIA GLOBAL

La mediana de supervivencia en los 339 pacientes es 1290 días (intervalo de confianza de 95%: 946 a 1682 días).

Figura 5. Supervivencia global



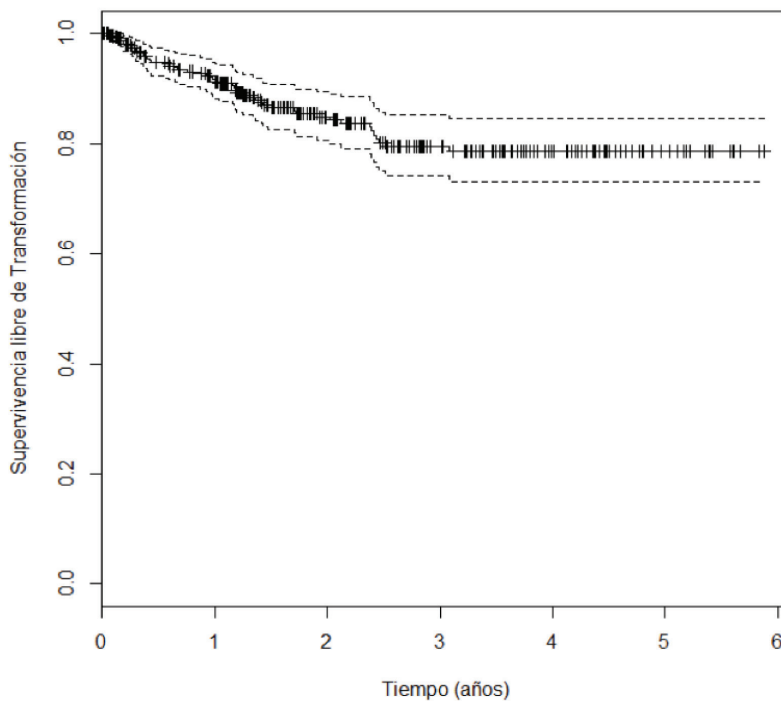
En la figura 5 se representa la curva de supervivencia, junto con el intervalo de confianza del 95%. Al año se puede apreciar una supervivencia del 76.4%, que desciende de manera gradual hasta llegar al final del tiempo de seguimiento (6 años), donde se observa una supervivencia acumulada del 38%.

#### 4.1.7. TRANSFORMACIÓN A LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA

Los datos de transformación a LMA en los pacientes del estudio fueron (Figura 6):

- Disponibles 339 pacientes.
- Transformados: 48 pacientes (14%).
- No transformados: 291 pacientes (86%).

Figura 6. Transformación a LMA



En la figura 6 se representa el porcentaje de transformación a LMA de la población a estudio. En ella se puede observar que el porcentaje de transformación se produce de forma gradual durante el periodo de tiempo comprendido en los dos primeros años fundamentalmente.

## 4.2. ÍNDICES PRONÓSTICOS. IPSS e IPSS-R EN LOS SMD EN LA POBLACIÓN GALLEGA

En 339 pacientes se recogieron en la historia clínica las variables que componen los índices pronósticos IPSS e IPSS revisado.

- Valor de la Hemoglobina al diagnóstico.
- Valor de los Neutrófilos al diagnóstico.
- Valor de las Plaquetas al diagnóstico.
- Porcentaje de blastos en médula ósea.
- Análisis citogenético.

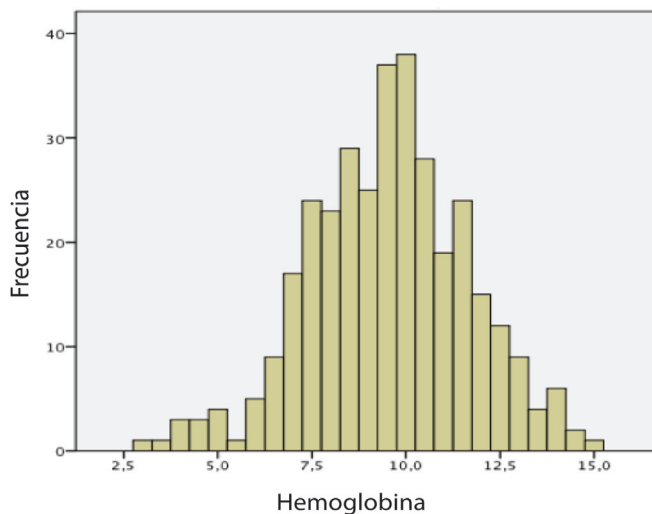
### 4.2.1. VALOR QUE TOMAN LAS VARIABLES DEL IPSS e IPSS-R

#### A. Hemoglobina

Tabla 17. Valores de hemoglobina

	Media	Mediana	Rango	Percentil
<b>Hemoglobina</b>	9.5 gr/dl	9.6 gr/dl	3 – 14.8 gr/dl	- P25: 8 gr/dl - P50: 9.6 gr/dl - P75: 10.9 gr/dl

Figura 7. Valores de hemoglobina

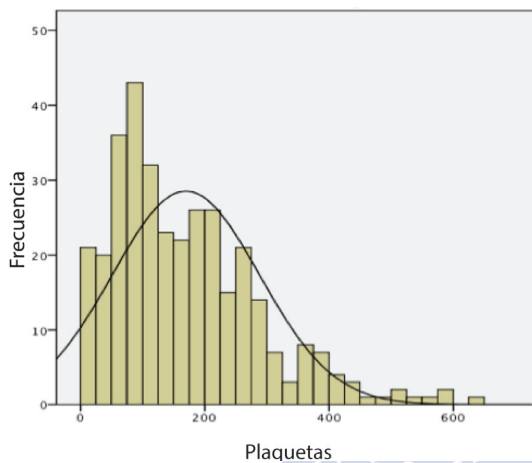


## B. Plaquetas

Tabla 18. Valores de las plaquetas

	Media	Mediana	Rango	Percentil
<b>Plaquetas</b>	169.7 x 10 <sup>9</sup> /L	142 x 10 <sup>9</sup> /L	4-627 x 10 <sup>9</sup> /L	- P25: 79 x 10 <sup>9</sup> /L - P50: 142 x 10 <sup>9</sup> /L - P75: 235 x 10 <sup>9</sup> /L

Figura 8. Valores de las plaquetas

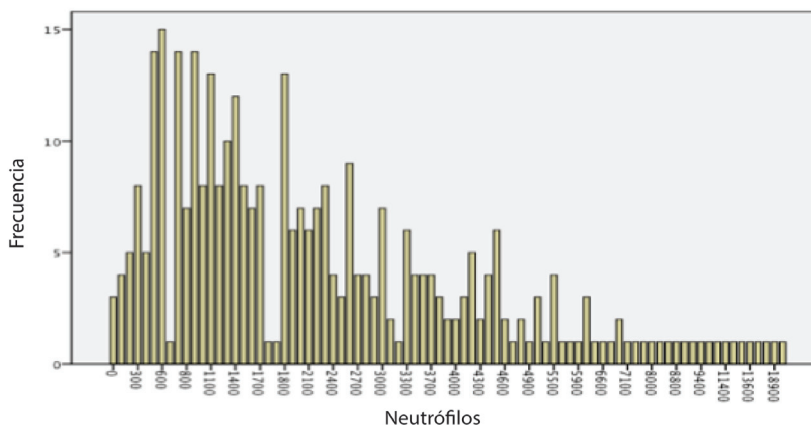


## C. Neutrófilos

Tabla 19. Valores de los neutrófilos

	Media	Mediana	Rango	Percentil
<b>Neutrófilos</b>	2.63 x 10 <sup>9</sup> /L	1.8 x 10 <sup>9</sup> /L	0-24.1 x 10 <sup>9</sup> /L	- P25: 0.9 x 10 <sup>9</sup> /L - P50: 1.8 x 10 <sup>9</sup> /L - P75: 3.3 x 10 <sup>9</sup> /L

Figura 9. Valores de los neutrófilos

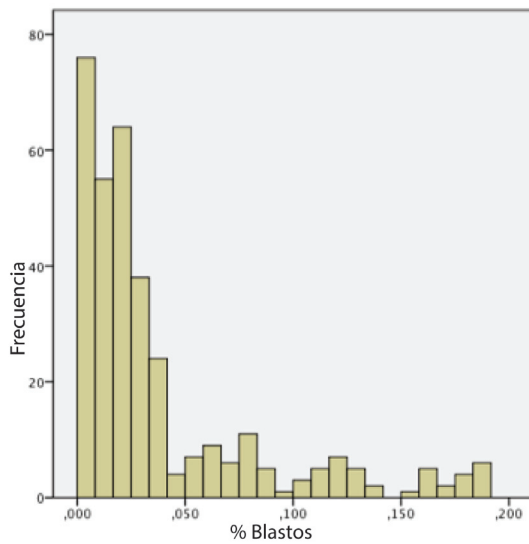


### D. Blastos en médula ósea (%)

Tabla 20. Poceraje de blastos en médula ósea

	Media	Mediana	Rango	Percentil
<b>Blastos en Médula ósea</b>	3.7%	2%	0-19%	- P25: 1% - P50: 2% - P75: 4%

Figura 10. Poceraje de blastos en médula ósea



### E. Estudios citogenéticos (n=339)

Se obtuvieron datos genéticos en 339 pacientes. En el 57% el cariotipo/ FISH resultó normal. En el 43% se encontraron alteraciones únicas o múltiples (Tabla 21).

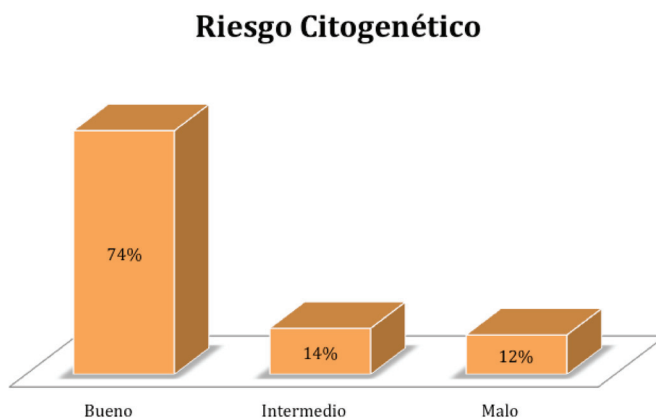
**Tabla 21. Datos de Citogenética en nuestra población**

CARIOTIPO					TOTAL
Normal					192 (57%)
Alterado					147 (43%)
Alteraciones citogenéticas:	ÚNICA	DOBLE	TRIPLE	COMPLEJO (>3)	TOTAL
Del(5q)	36	7	5	18	66 (45%)
-Y	11	2	0	1	13 (9%)
Del(20q)	11	8	4	0	23 (16%)
+8	11	7	2	9	29 (20%)
-7/del(7q)	8	2	5	9	24 (16%)
Del(5q)+del(7q)-7	-	1	3	7	11 (7%)
Alteraciones en 17p	2	1	1	1	5 (3%)
Alteraciones en 3q				4	4 (3%)
Otras alteraciones	60 (únicas o asociadas)				

### F. Categorías de Riesgo Citogenético del IPSS (Figura 11)

- Bueno: 252 pacientes (74%).
- Intermedio: 46 pacientes (14%).
- Malo: 41 pacientes (12%).

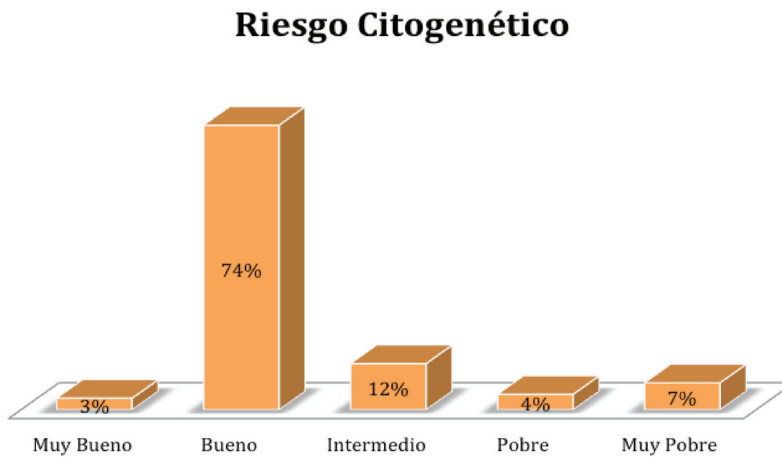
**Figura 11. Categorías de riesgo citogenético del IPSS**



### G. Categorías de Riesgo Citogenético del IPSS-R (Figura 12).

- Muy Bueno: 11 pacientes (3%).
- Bueno: 250 pacientes (74%).
- Intermedio: 39 pacientes (12%).
- Pobre: 15 pacientes (4%).
- Muy pobre: 24 pacientes (7%).

Figura 12. Categorías de riesgo citogenético del IPSS-R



### H. Descripción de las variables del IPSS en la población gallega a estudio

Tabla 22. Descripción de las variables del IPSS en la población gallega a estudio

Variables	n (%)		
Citogenética (Grupos)	<b>G1</b> 251 (74%)	<b>G2</b> 47 (14%)	<b>G3</b> 41 (12%)
Blastos (%)	<b>≤5%</b> 265 (78%)	<b>5-10%</b> 38 (11%)	<b>&gt;10%</b> 36 (11%)
Citopenias	<b>0-1</b> 92 (27%)	<b>2-3</b> 247(73%)	



## I. Descripción de las variables del IPSS-R en la población gallega a estudio

Tabla 23. Descripción de las variables del IPSS-R en la población gallega a estudio

Variables	n (%)				
Citogenética (Grupos)	<b>G0</b> 11 (3%)	<b>G1</b> 250 (74%)	<b>G2</b> 39 (12%)	<b>G3</b> 15 (4%)	<b>G4</b> 24 (7%)
Blastos (%)	<b>≤2%</b> 194 (57%)	<b>2-5%</b> 71 (21%)	<b>5-10%</b> 38 (11%)	<b>&gt;10%</b> 36 (11%)	
Hemoglobina	<b>&lt;8 gr/dl</b> 77 (23%)	<b>8-10 gr/dl</b> 122 (36%)	<b>&gt;10 gr/dl</b> 140 (41%)		
Plaquetas	<b>&lt;50 x 10<sup>9</sup>/L</b> 41 (12%)	<b>50-100 x 10<sup>9</sup>/L</b> 78 (23%)	<b>≥100 x 10<sup>9</sup>/L</b> 22 (65%)		
Neutrófilos	<b>&lt;800 x 10<sup>9</sup>/L</b> 75 (22%)	<b>≥800 x 10<sup>9</sup>/L</b> 264 (78%)			

Las variables que componen los índices pronósticos IPSS e IPSS-R se distribuyen en la población gallega a estudio como figura en las tablas 22 y 23.

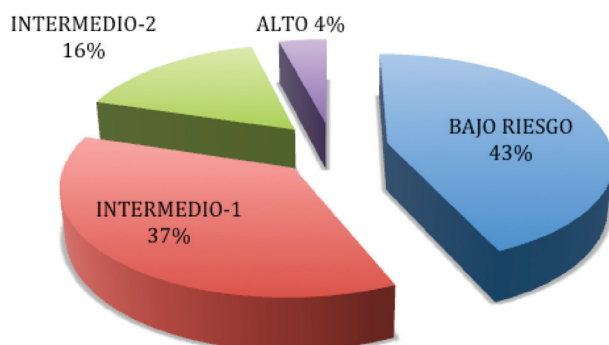
### 4.2.2. IPSS

La distribución de la población a estudio para los grupos de riesgo del IPSS fue:

IPSS: Grupos de riesgo (Figura 13).

- Bajo riesgo: 145 pacientes (43%).
- Riesgo intermedio-1: 127 pacientes (37%).
- Riesgo intermedio-2: 54 pacientes (16%).
- Alto riesgo: 13 pacientes (4%).

Figura 13. Grupos de riesgo del IPSS



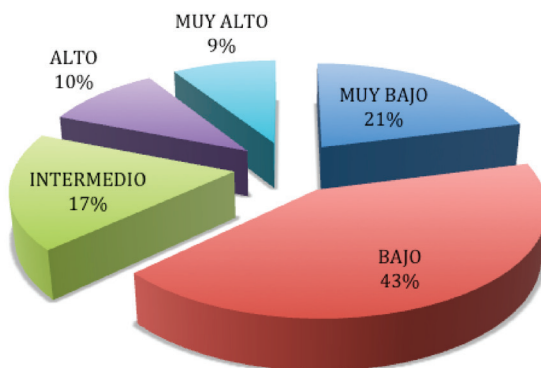
### 4.2.3. IPSS-R

La distribución de la población a estudio para los grupos de riesgo del IPSS-R fue:

IPSS-R: grupos de riesgo (Figura 14).

- Muy Bajo: 70 pacientes (21%).
- Bajo: 146 pacientes (43%).
- Intermedio: 59 pacientes (17%).
- Alto: 35 pacientes (10%).
- Muy Alto: 29 pacientes (9%).

Figura 14. Categorías de riesgo del IPSS-R



#### 4.2.4. RECLASIFICACIÓN

Con los datos obtenidos, los pacientes son reclasificados en los grupos de riesgo del nuevo índice revisado (Tabla 24).

**Tabla 24. Reclasificación de los grupos de riesgo incluidos en IPSS a los grupos del R-IPSS**

IPSS	IPSS-R				
	Muy Bajo	Bajo	Intermedio	Alto	Muy Alto
Bajo (145)	63(43%)	77(53%)	5(4%)		
Intermedio-1 (127)	7 (6%)	69(54%)	40(31%)	10(8%)	1(1%)
Intermedio-2 (54)			14(26%)	25(46%)	15(28%)
Alto 13					13(100%)

- Los pacientes con IPSS de bajo riesgo (145 pacientes) se distribuyen en el índice revisado en los siguientes grupos.

- Muy bajo: 63 pacientes (43%).
- Bajo: 77 pacientes (53%).
- Intermedio: 5 pacientes (4%).

Los pacientes incluidos en el grupo de bajo riesgo del IPSS, se reclasifican en tres grupos del IPSS-R, principalmente, en el de muy bajo y bajo riesgo. Sin embargo, un pequeño porcentaje de pacientes (4%) se reclasifica en el grupo intermedio, con una menor supervivencia.

- Los casos de riesgo int-1 (127 pacientes), tomaron los siguientes valores según el IPSS-R:

- Muy bajo: 7 pacientes (6%).
- Bajo: 69 pacientes (54%).
- Intermedio: 40 pacientes (31%).

- Alto: 10 pacientes (8% ).
- Muy alto: 1 paciente (1%).

Los pacientes incluidos en el grupo intermedio-1 del IPSS son redistribuidos en los cinco grupos del IPSS-R. El resultado de la reclasificación evidencia una mayor capacidad del nuevo índice revisado para predecir la supervivencia real de los pacientes incluidos en este grupo del IPSS.

- Los pacientes del grupo intermedio-2 del IPSS (54 pacientes) se reagruparon de la siguiente forma:

- Intermedio: 14 pacientes (26%).
- Alto riesgo: 25 pacientes (46%).
- Muy alto riesgo: 15 pacientes (28%).

Estos datos demuestran que el nuevo índice aporta mayor capacidad discriminativa en aquellos pacientes que previamente se incluían en el grupo intermedio-2 del IPSS, identificando tres grupos con supervivencias diferenciadas.

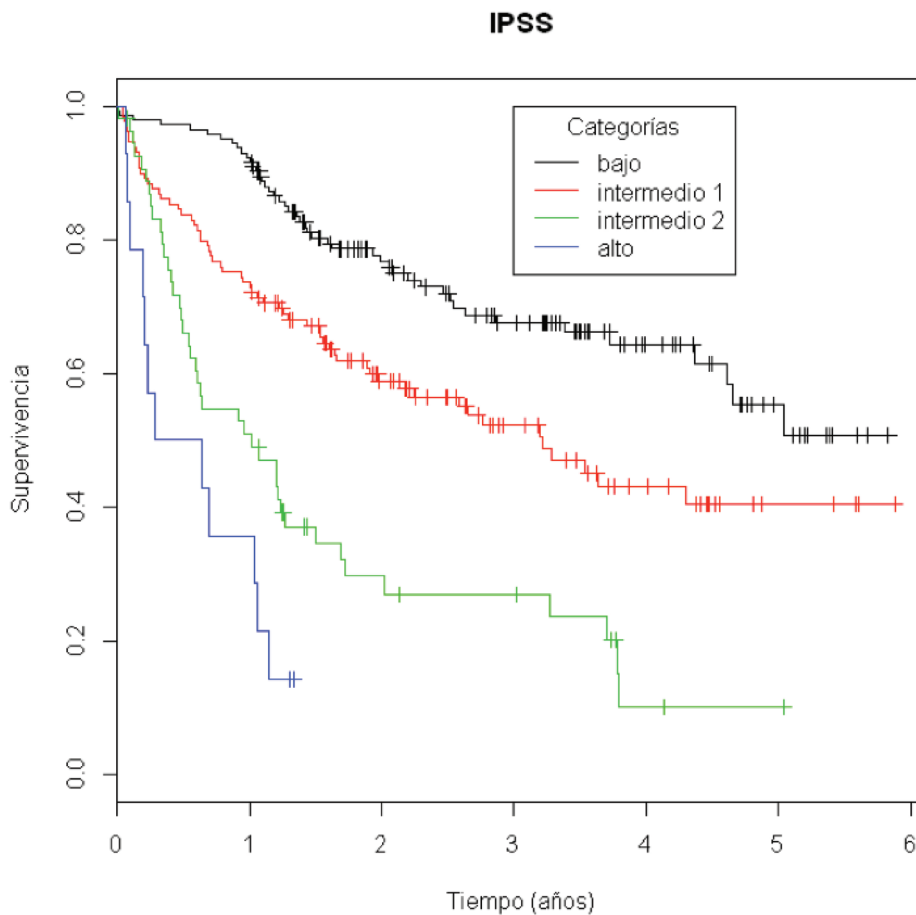
- El grupo de alto riesgo de IPSS: (13 pacientes) se reclasifica en el IPSS-R como muy alto riesgo (100%).

#### 4.2.5. ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA

##### A. IPSS

A continuación, se muestran los datos de supervivencia de los pacientes con SMD de nuestra población a estudio en relación con los grupos de riesgo del IPSS.

Figura 15. Supervivencia de los pacientes con SMD en relación con los grupos de riesgo del IPSS



En la figura 15 se observan las distintas curvas de supervivencia de la población a estudio de acuerdo a los grupos de riesgo descritos en el IPSS. Se puede apreciar como las curvas correspondientes a los riesgos más altos presentan un brusco descenso durante el primer año de seguimiento, llegando a alcanzar una probabilidad de supervivencia del 20%, en el alto riesgo y menos del 50% en el grupo intermedio-2. Los dos grupos de menor riesgo (bajo e intermedio-1) siguen trayectorias similares, con más de un 50% de supervivencia al final del periodo de seguimiento.

La mediana de supervivencia para los diferentes grupos de riesgo del IPSS en nuestra población es:

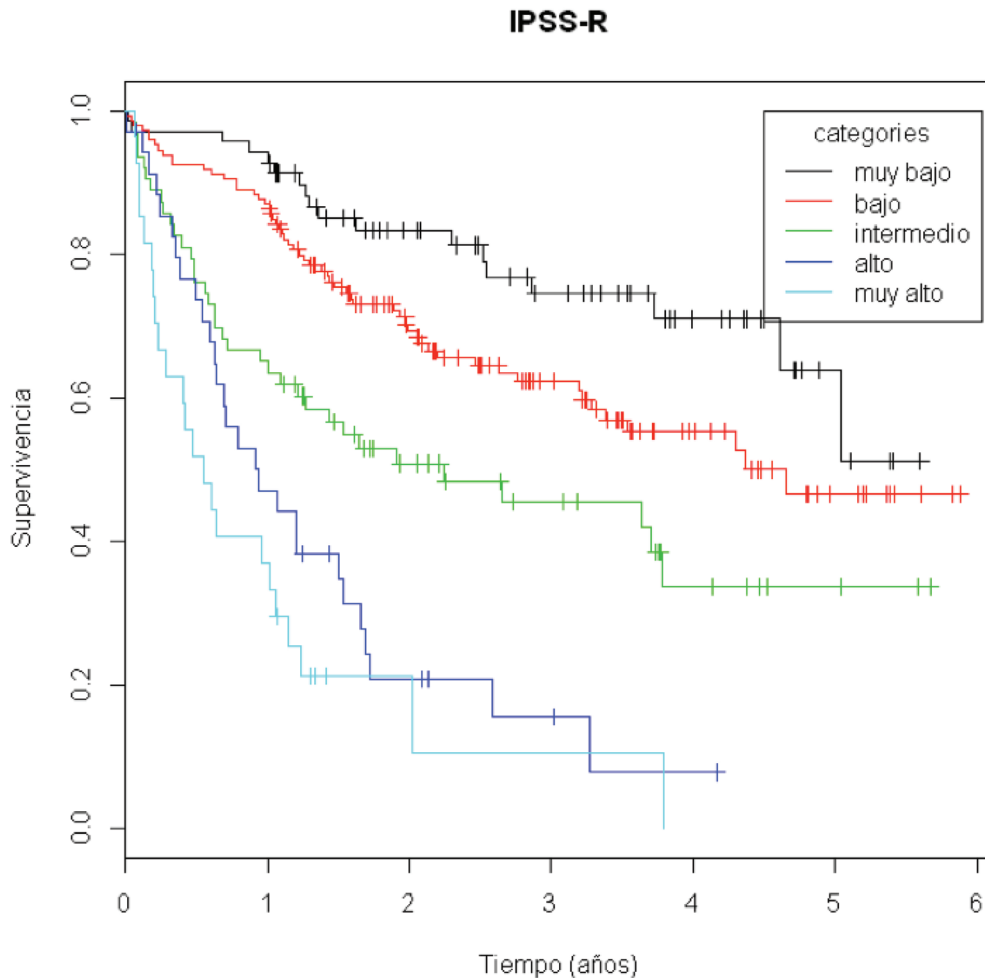
- Bajo riesgo: 1825 días (5 años).
- Intermedio-1: 797 días (3,2 años).
- Intermedio-2: 350 días (0,96 años).
- Alto riesgo: 102 días (0,28 años).



## B. IPSS-R

A continuación, se muestran los datos de supervivencia de los pacientes con SMD de nuestra población a estudio en relación con los grupos de riesgo del IPSS-R.

Figura 16. Supervivencia de los pacientes con SMD en relación con los grupos de riesgo del IPSS-R



En el caso del IPSS-R, el análisis de la supervivencia evidencia una agrupación entre las curvas de riesgo similares. Como sucede en el IPSS, las curvas de los riesgos más bajos, presentan una caída más gradual en la supervivencia. En los riesgos más altos (alto y muy alto), al igual que sucede en el IPSS (grupos intermedio-2 y alto), la caída es más agresiva, sobre todo en el primer año y se igualan a los dos años de seguimiento. Surge un nuevo grupo pronóstico que el IPSS no es capaz de identificar, el grupo de riesgo intermedio, con una supervivencia diferente a la de los demás grupos de riesgo del IPSS-R en nuestra población (Figura 16).

La mediana de supervivencia para los diferentes grupos de riesgo del IPSS-R en nuestra población es:

- Muy Bajo riesgo: no alcanzada.
- Bajo Riesgo: 1591 días (4,4 años).
- Intermedio: 1325 días (3,6 años).
- Alto riesgo: 332 días (0,9 años).
- Muy Alto Riesgo: 291 días (0,6 años).

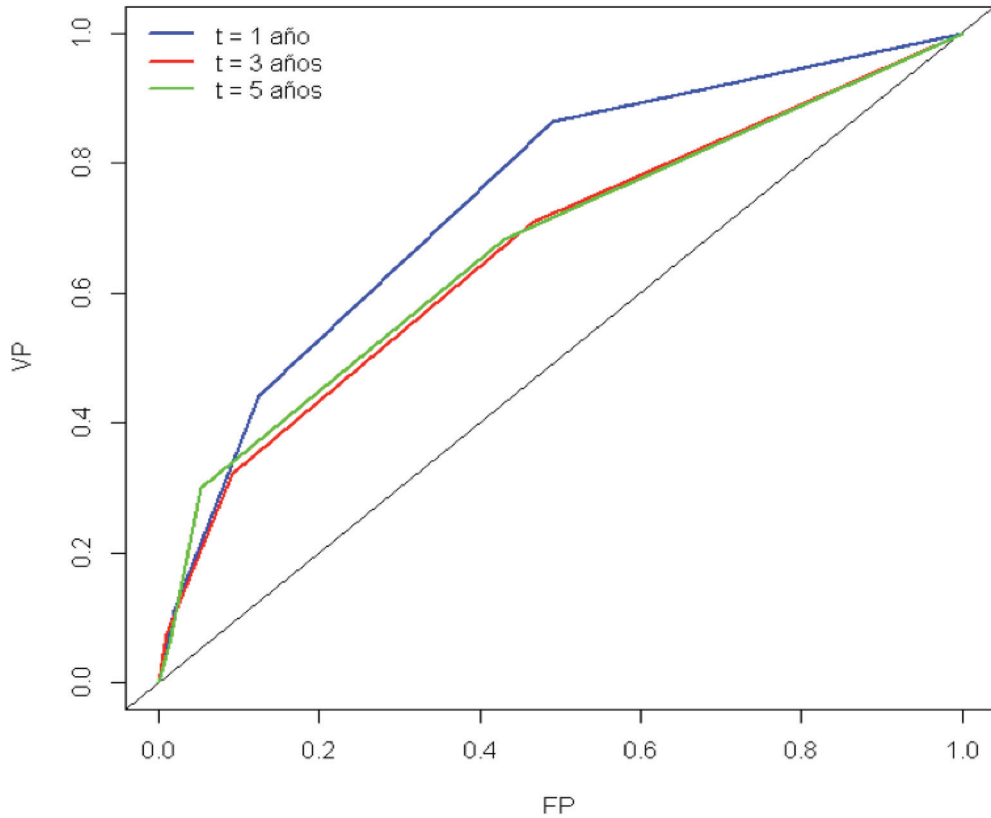




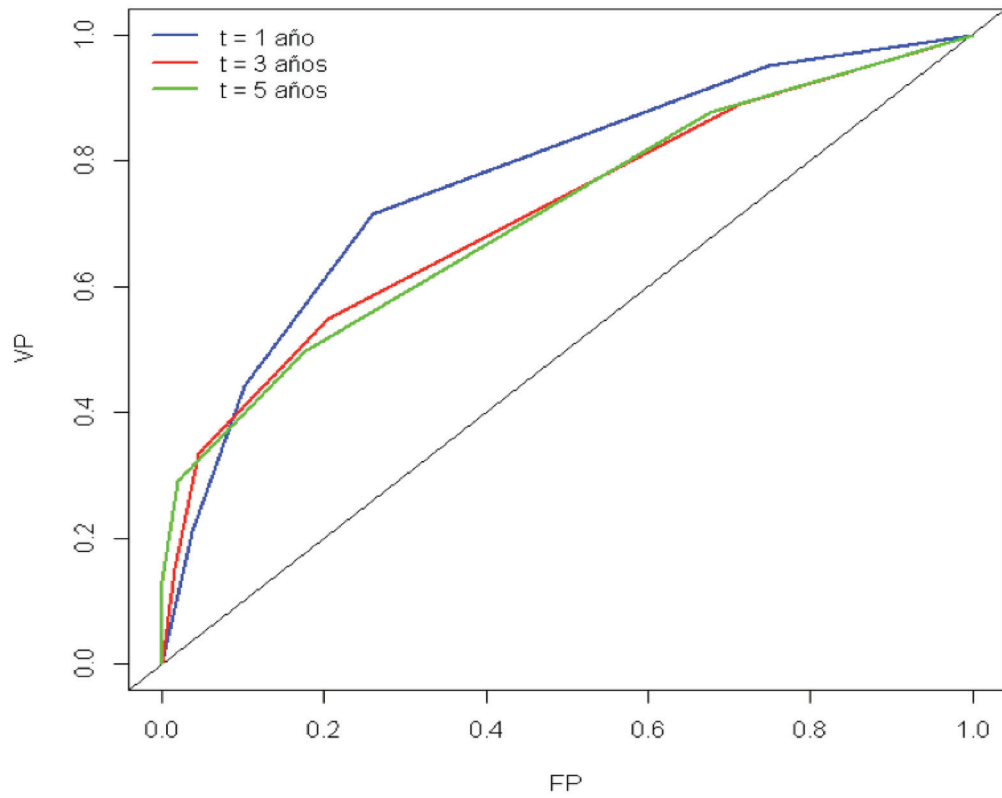
### C. CURVAS ROC. SUPERVIVENCIA

A continuación se representan las curvas ROC de supervivencia ( a 1, 3 y 5 años de seguimiento) para ambos índices y la AUC temporal.

**Figura 17. Curvas ROC IPSS . Supervivencia**

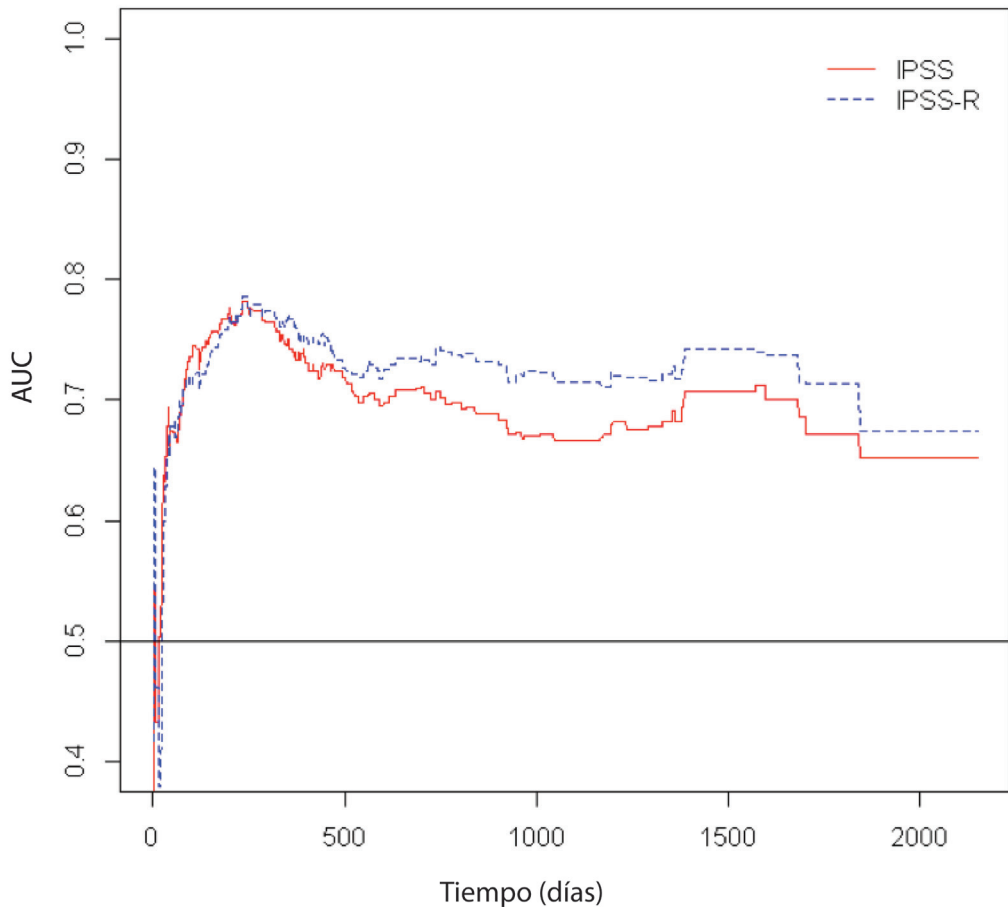


Curvas ROC de supervivencia a 1, 3 y 5 años de seguimiento, respectivamente, para el score IPSS. (modelo de riesgos proporcionales de Cox). VP: verdaderos positivos (sensibilidad). FP: falsos positivos (1- especificidad).

**Figura 18. Curvas ROC IPSS-R . Supervivencia**

Curvas ROC de supervivencia a 1, 3 y 5 años de seguimiento, respectivamente, para el score IPSS-R. (modelo de riesgos proporcionales de Cox). VP: verdaderos positivos (sensibilidad). FP: falsos positivos (1-especificidad).

Figura 19. AUC temporal para IPSS e IPSS-R. Supervivencia



Representación de la AUC temporal para IPSS y IPSS-R, siguiendo modelos de regresión de Cox.

Si observamos la evolución de las curvas para cada sistema pronóstico a lo largo del tiempo (figura 19), vemos que los resultados previamente descritos se verifican. En esta figura observamos que al comienzo del periodo de seguimiento existe solapamiento entre los dos sistemas. En cambio, a partir del primer año, aproximadamente, comienzan a existir diferencias entre ambos sistemas de puntuaciones, posicionándose el IPSS-R sobre el tradicional IPSS, como mejor score para discriminar aquellos pacientes con mejor / peor supervivencia.

Los resultados concluyen que, para tiempos cortos (1 año), no existen diferencia estadística entre ambos sistemas pronósticos (tabla 25), es decir, la nueva propuesta no mejora el índice tradicional. En cambio, según avanza el tiempo, se prueba que existen diferencias estadísticamente significativas entre el IPSS y el IPSS-R evidenciando una mayor capacidad de discriminación para el score revisado. Se puede concluir que el IPSS-R mejora al índice tradicional (IPSS) en su capacidad pronóstica.

**Tabla 25.**

Tiempo	AUC IPSS	AUC IPSS-R	significación
t = 1 año	0,725	0,722	0,967
t = 3 años	0,707	0,728	<0,001
t = 5 años	0,699	0,727	<0,001

*AUC temporal (a 1,3,5 años) para el IPSS e IPSS-R con su significación estadística. Supervivencia.*

En la tabla 26 se presentan las hazard ratios con su significación estadística, pudiendo observarse como en ambos índices pronósticos, el riesgo relativo de mortalidad, (tomando como referencia el grupo de bajo riesgo en el IPSS y el de muy bajo riesgo en el IPSS-R) va aumentando a medida que cambiamos de grupo. Como ejemplo, el riesgo relativo en el grupo de riesgo intermedio-2 del IPSS es 4,4 veces mayor que en el de bajo riesgo.

**Tabla 26.**

Variable	HR (IC 95%)	p-valor
<b>IPSS</b>		
2	1.878 (1.281, 2.753)	<0,001
3	4.381 (2.861, 6.708)	<0,001
4	9.303 (4.827, 17.926)	<0,001
<b>IPSS-R</b>		
2	1.707 (1.005, 2.902)	0.048
3	3.106 (1.757, 5.491)	<0,001
4	6.603 (3.620, 12.045)	<0,001
5	10.000 (5.319, 18.801)	<0,001
	IPSS	R-IPSS
<b>R<sup>2</sup></b>	0.167	0.202

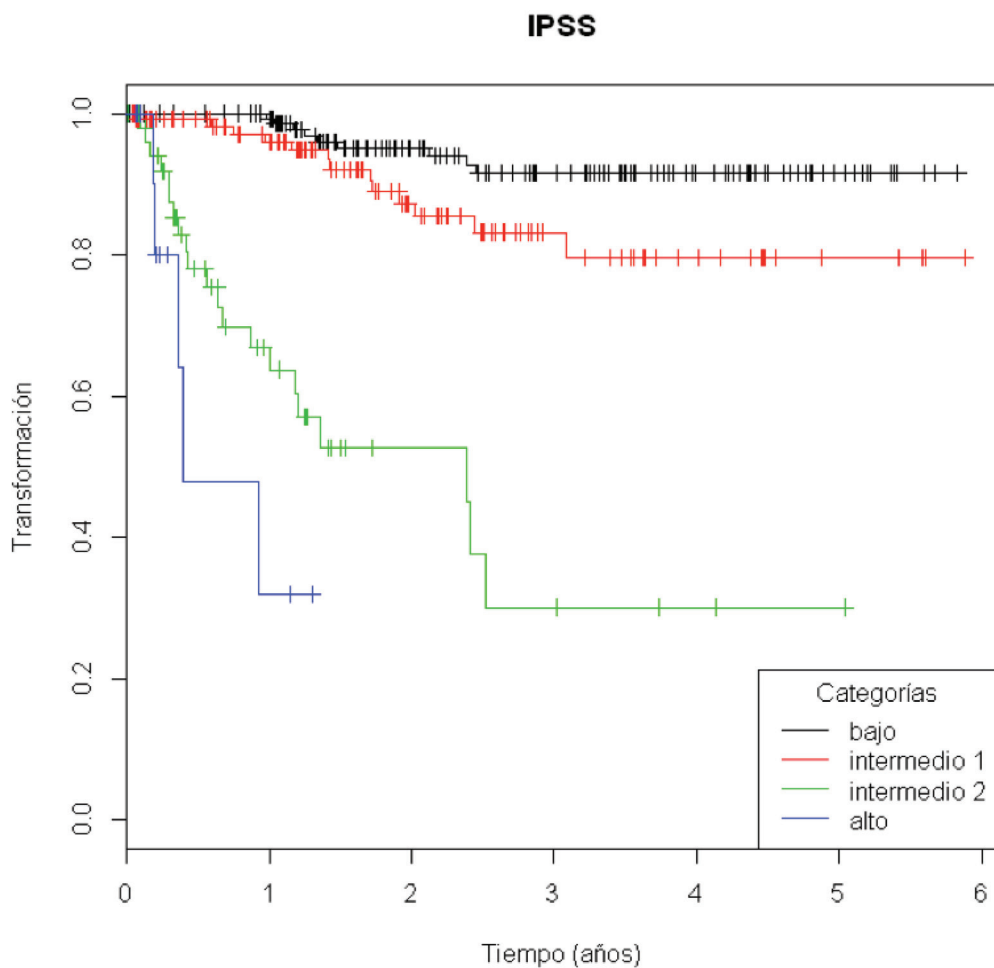
*Hazard Ratios e intervalos de confianza al 95% para los scores IPSS e IPSS-R en relación con la supervivencia.*

#### 4.2.6. ANÁLISIS DEL RIESGO DE TRANSFORMACIÓN A LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA

##### A. IPSS

A continuación, se muestran los datos de transformación a LMA de los pacientes con SMD de nuestra población a estudio en relación con los grupos de riesgo del IPSS.

Figura 20.



*Evolución a LMA de los pacientes con SMD en relación con los grupos de riesgo del IPSS.*

El tiempo a transformación a LMA en el 25% de los individuos de cada grupo es el siguiente:

- Bajo riesgo: no alcanzado.
- Riesgo intermedio-1: no alcanzado.
- Riesgo intermedio-2: 235 días (0,64 años).
- Alto riesgo: 133 días (0,36 años).

La tasa de incidencia para transformación a LMA / año es:

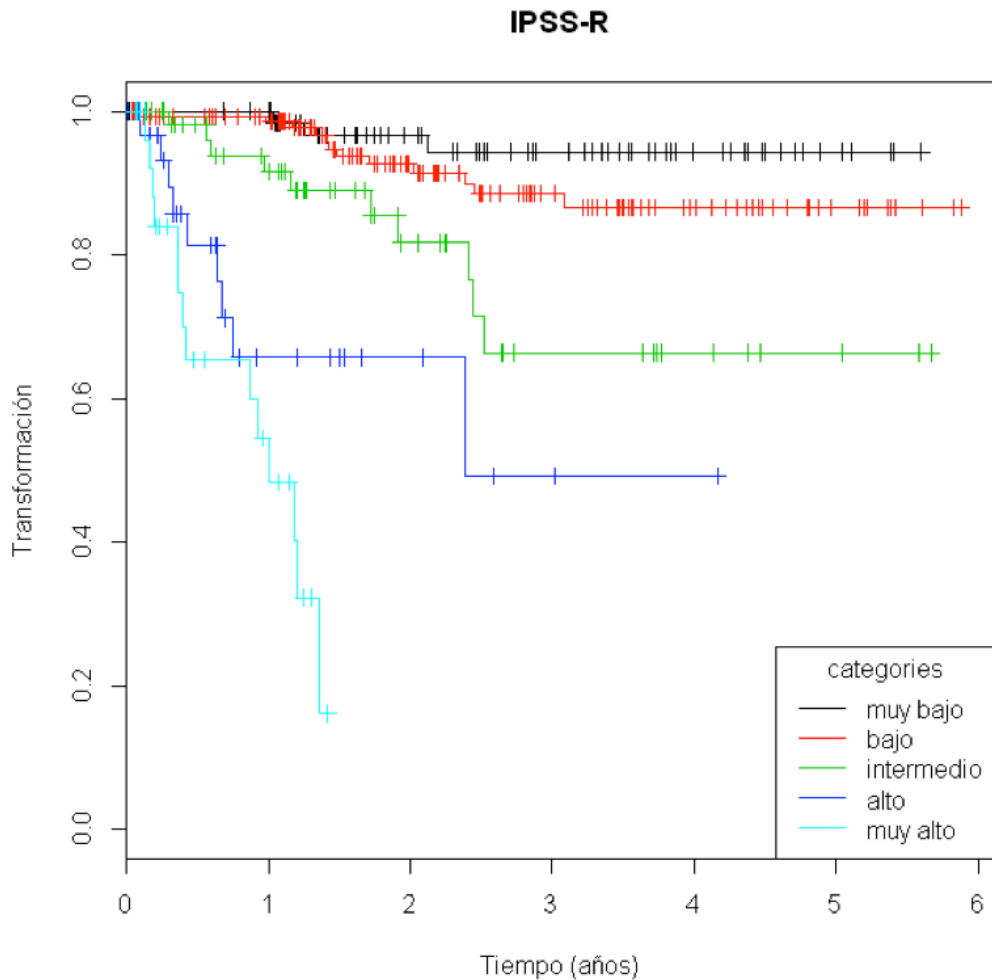
- Bajo riesgo: 2% anual.
- Riesgo intermedio-1: 6% anual.
- Riesgo intermedio-2: 39% anual.
- Alto riesgo: 91% anual.



## B. IPSS-R

A continuación, se muestran los datos de transformación a LMA de los pacientes con SMD de nuestra población a estudio en relación con los grupos de riesgo del IPSS-R.

Figura 21.



*Evolución a LMA de los pacientes con SMD en relación con los grupos de riesgo del IPSS-R.*

El tiempo a transformación a LMA en el 25% de los individuos de cada grupo es el siguiente:

- Muy Bajo riesgo: no alcanzado.
- Bajo riesgo: no alcanzado.
- Riesgo intermedio: 910 días (2,4 años).
- Alto riesgo: 244 días (0,7 años).
- Muy alto riesgo: 134 días (0,4 años).

La tasa de incidencia para transformación a LMA / año es:

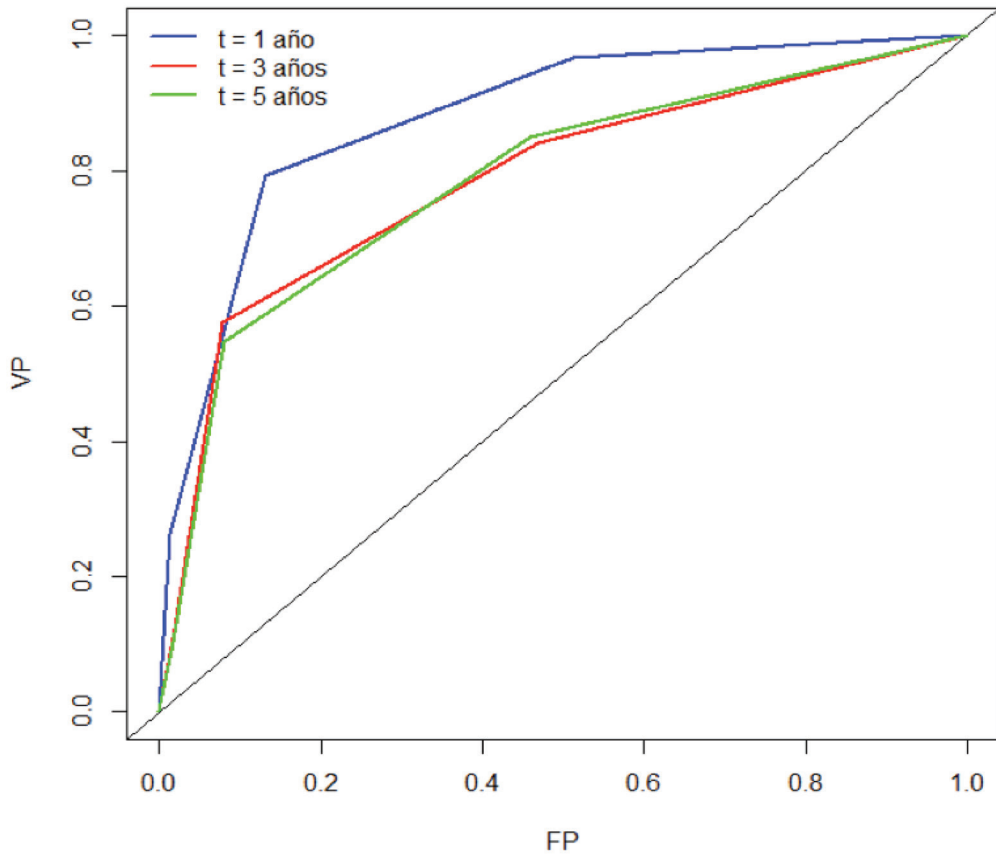
- Muy Bajo riesgo: 2 % anual.
- Bajo riesgo: 3% anual.
- Riesgo intermedio: 10% anual.
- Alto riesgo: 29% anual.
- Muy alto riesgo: 77% anual.



## C. CURVAS ROC. TRANSFORMACIÓN A LMA

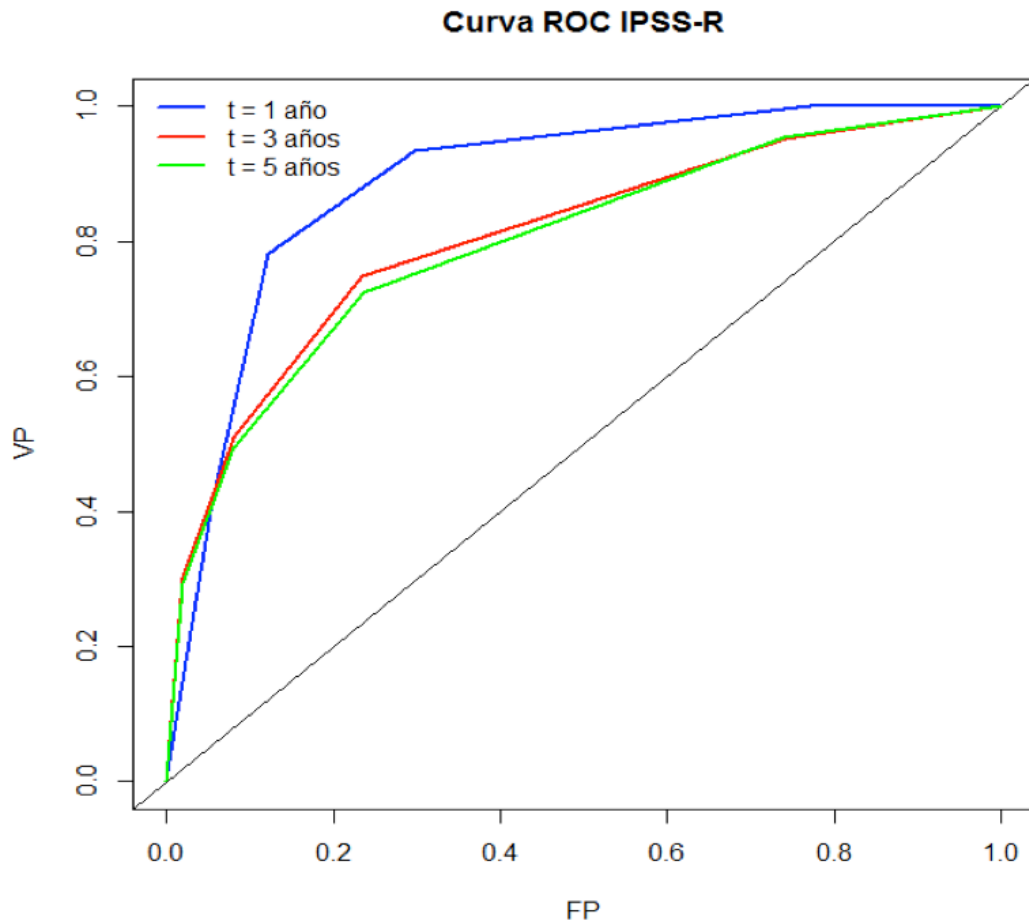
A continuación se representan las curvas ROC de transformación a LMA ( a 1, 3 y 5 años de seguimiento) para ambos índices y la AUC temporal (Figuras 22, 23 y 24).

**Figura 22. Curvas ROC IPSS . Transformación a LMA**



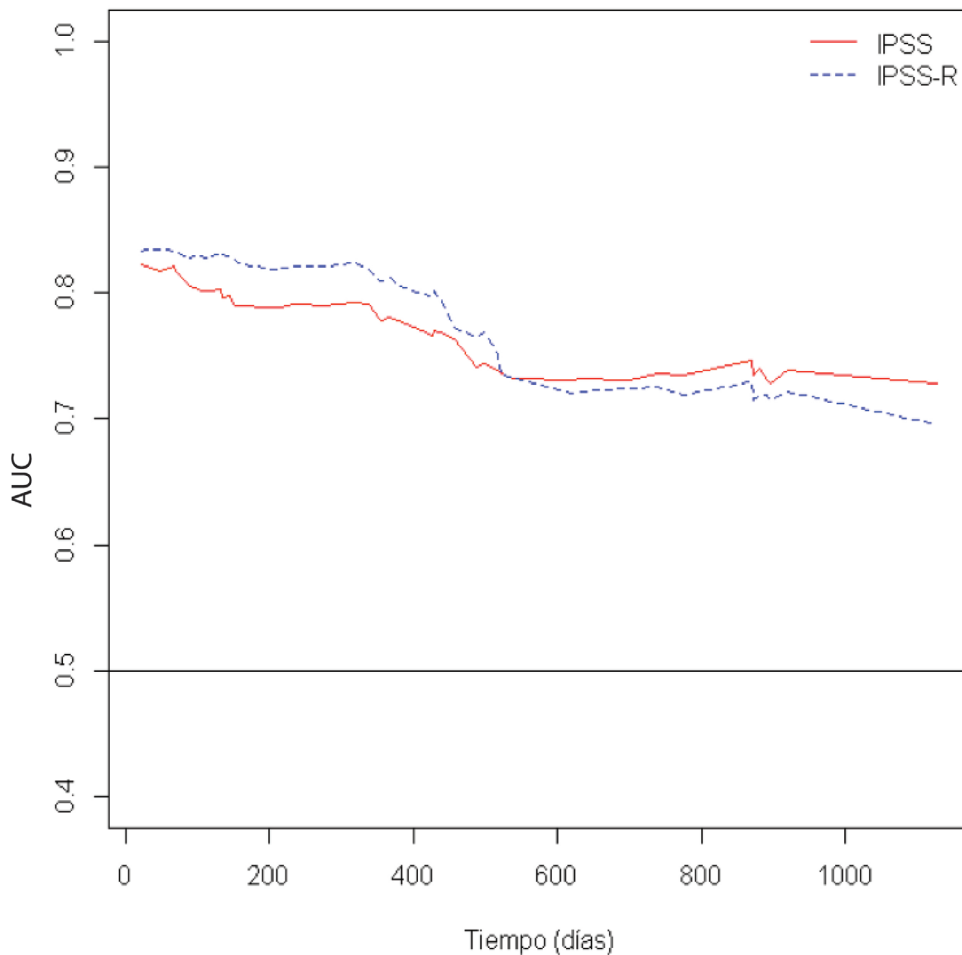
Curvas ROC de transformación a LMA a 1, 3 y 5 años de seguimiento, respectivamente, para el score IPSS. (modelo de riesgos proporcionales de Cox). VP: verdaderos positivos (sensibilidad). FP: falsos positivos (1-especificidad).

Figura 23. Curva ROC IPSS-R. Transformación a LMA



Curvas ROC de transformación a LMA a 1, 3 y 5 años de seguimiento, respectivamente, para el score IPSS-R. (modelo de riesgos proporcionales de Cox). VP: verdaderos positivos (sensibilidad). FP: falsos positivos (1-especificidad).

Figura 24. AUC temporal para IPSS e IPSS-R. Transformación a LMA



Representación de la AUC temporal para IPSS y IPSS-R, siguiendo modelos de regresión de Cox.

Los resultados muestran que, durante el primer año y medio, el índice revisado mejora al IPSS en la predicción del riesgo de transformación a LMA. A medida que avanza el tiempo de seguimiento, la capacidad discriminativa del nuevo índice se sitúa, como se aprecia en la curva temporal (figura 24) por debajo del IPSS. A largo plazo, la nueva propuesta no evidencia ninguna ventaja respecto a la existente (IPSS). El valor de las AUC con su significación estadística se indican en la tabla 27.

Tabla 27.

Tiempo	AUC IPSS	AUC IPSS-R	significación
t = 1 año	0,832	0,862	<0,001
t = 3 años	0,830	0,821	<0,001
t = 5 años	0,818	0,807	<0,001

AUC temporal (1,3,5 años) para el IPSS e IPSS-R con su significación estadística y R<sup>2</sup>. Transformación a LMA.

En la tabla 28 se muestran las tasas de incidencia anual de LMA y el tiempo a transformación para el 25% de los pacientes de cada grupo de riesgo de IPSS e IPSS-R. En ella se puede observar como, a medida que cambiamos de grupo de riesgo, la incidencia se incrementa hasta superar el 75% en tasa anual para los grupos de alto riesgo de IPSS y muy alto riesgo de IPSS-R. En estos grupos, el tiempo a transformación del 25% de los pacientes es aproximadamente de medio año.

**Tabla 28.**

<b>Grupo de riesgo</b>	<b>T.transformación 25% (Años)</b>	<b>Tasa de incidencia (Anual)</b>
<b>IPSS</b>		
Bajo	NA	2%
Int-1	NA	6%
Int-2	0,6	40%
Alto	0,4	91%
<b>IPSS-R</b>		
Muy bajo	NA	2%
Bajo	NA	4%
Intermedio	2,4	10%
Alto	0,8	29%
Muy alto	0,4	77%

*Transformación a LMA. Tiempo a la transformación para el 25% de los sujetos de cada grupo. Tasas de incidencia para los grupos pronósticos del IPSS e IPSS-R.*

En la tabla 29 se refleja el riesgo relativo de transformación a LMA y la significación estadística para cada uno de los grupos de riesgo de ambos índices, tomando como referencia el grupo de bajo riesgo del IPSS y el grupo de muy bajo riesgo del IPSS-R.

**Tabla 29.**

		HR (IC 95%)	p-valor
IPSS	2	2,6 (0,4-2,2)	0,0287
	3	16,1 (7,2-35,8)	<0,001
	4	43,5 (13,7-138,4)	<0,001
IPSS-R	2	2,2 (0,6-7,8)	0,221
	3	6,0 (1,7-22)	0,063
	4	19,9 (5,4-73,3)	<0,001
	5	55,6 (15-205,3)	<0,001
		IPSS	R-IPSS
<b>R<sup>2</sup></b>		0.178	0.191

*Hazard Ratios de transformación a LMA para los grupos pronósticos de IPSS e IPSS-R.*



### 4.3. CAPACIDAD DE PREDICCIÓN DE NUEVOS FACTORES PRONÓSTICOS

Para verificar nuestra hipótesis, que la incorporación de nuevas variables pueden aportar información pronóstica adicional al IPSS-R, hemos realizado el análisis estadístico añadiendo los valores al diagnóstico de las variables: ferritina, LDH, transfusiones previas e índice de comorbilidades MDS-CI.

#### 4.3.1. VARIABLES

##### A. LDH

Disponibles 323 pacientes

- Media 327,2 U/L.
- Mediana 314 U/L.
- Rango 72 – 1380 U/L.
- Percentiles.
  - P25: 215 U/L.
  - P50: 314 U/L.
  - P75: 393 U/L.

##### B. FERRITINA

Disponibles 327 pacientes

- Media 436,57 ng/dl.
- Mediana 299 ng/dl.
- Rango 5 – 4920 ng/dl.
- Percentiles.
  - P25: 128 ng/dl.
  - P50: 299 ng/dl.
  - P75: 528 ng/dl.

### C. TRANSFUSIONES PREVIAS

Disponibles 327 pacientes.

- Transfundidos: 46 pacientes (14%). El 91% cumplieron criterios de dependencia transfusional según los criterios contemplados en el WPSS [52].
- No transfundidos: 280 pacientes (82%).
- Estado transfusional no conocido: 13 pacientes (4%).

### D. MDS-CI

Disponibles 339 pacientes.

- Grupo riesgo 1: 138 pacientes (41%).
- Grupo riesgo 2: 147 pacientes (43%).
- Grupo riesgo 3: 54 pacientes (16%).

### E. ANÁLISIS UNIVARIADO DE SUPERVIVENCIA

En la tabla 30 se muestran los resultados del análisis univariado de las variables a estudio.

**Tabla 30.**

Variable	HR (IC 95%)	p-valor
<b>MDS-CI</b>		
grupo 1	Referencia	
grupo 2	1.28 (0.89 - 1.83)	0.0179
grupo 3	2.11 (1.38 - 3.23)	0.0005
<b>Ferritina</b>	1.0005 (0.9995 - 1.001)	<0.001
<b>LDH</b>	1.001 (0.99 - 1.00)	0.140
<b>Transfusión previa (TP)</b>	2.7 (1.84 - 3.93)	<0.001

*Análisis univariado de nuevos factores pronósticos.*

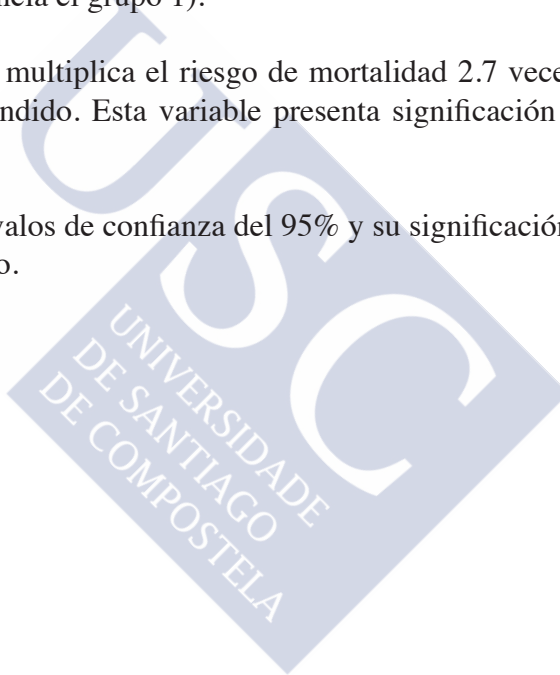
La única de las variables que no alcanzó significación estadística en el análisis univariado, fue la LDH con un valor de  $p=0,140$ . En nuestro estudio, el valor de dicha variable no se asocia a peor pronóstico.

En el caso de la ferritina, en el análisis univariado, se puede observar asociada al pronóstico. Su posterior inclusión en un modelo multivariado, no mostrará asociación significativa con la supervivencia.

En el índice de comorbilidades MDS-CI se observa significación estadística en el grupo de alto riesgo (grupo 3), no así en el de riesgo intermedio (grupo 2). Los riesgos relativos de mortalidad son 1.28 para el grupo 2 y 2.1 para el grupo 3 (tomado, como referencia el grupo 1).

La transfusión previa multiplica el riesgo de mortalidad 2.7 veces con respecto a no haber sido transfundido. Esta variable presenta significación estadística en el análisis univariado.

Se muestran los intervalos de confianza del 95% y su significación estadística para cada variable a estudio.



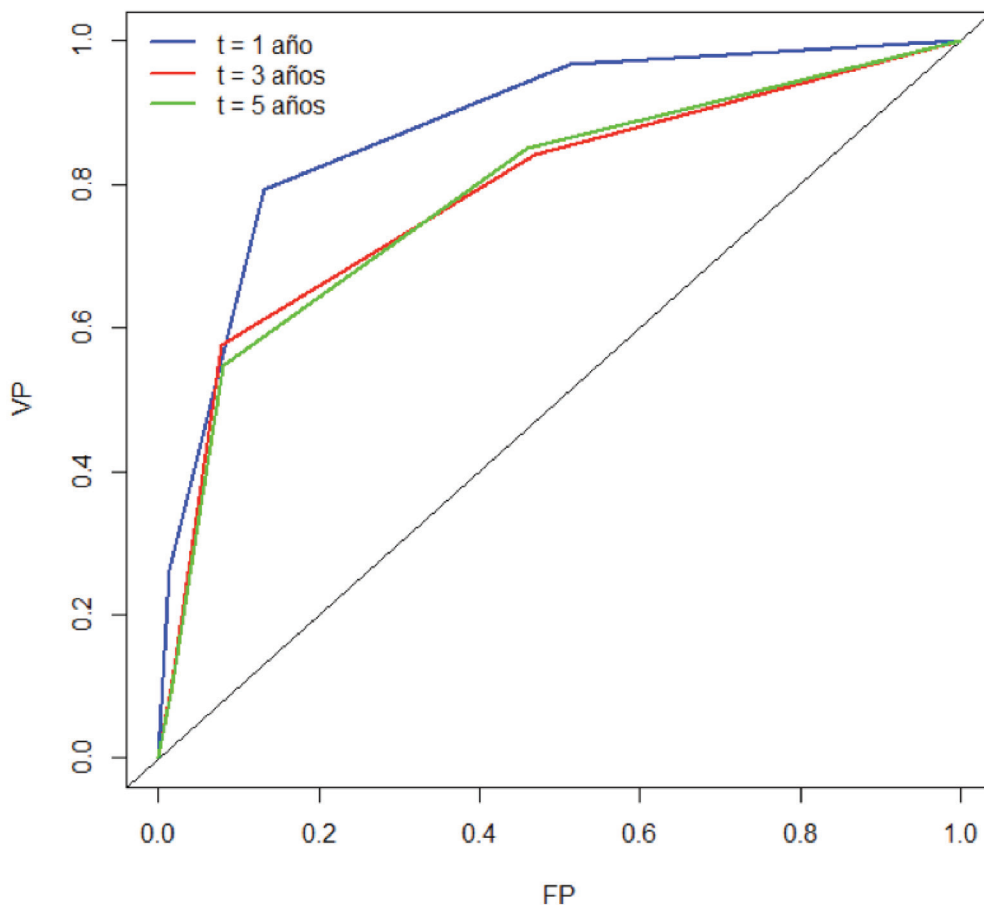


### 4.3.2. AJUSTE DEL MODELO. INCORPORACIÓN DE LAS NUEVAS VARIABLES AL IPSS-R

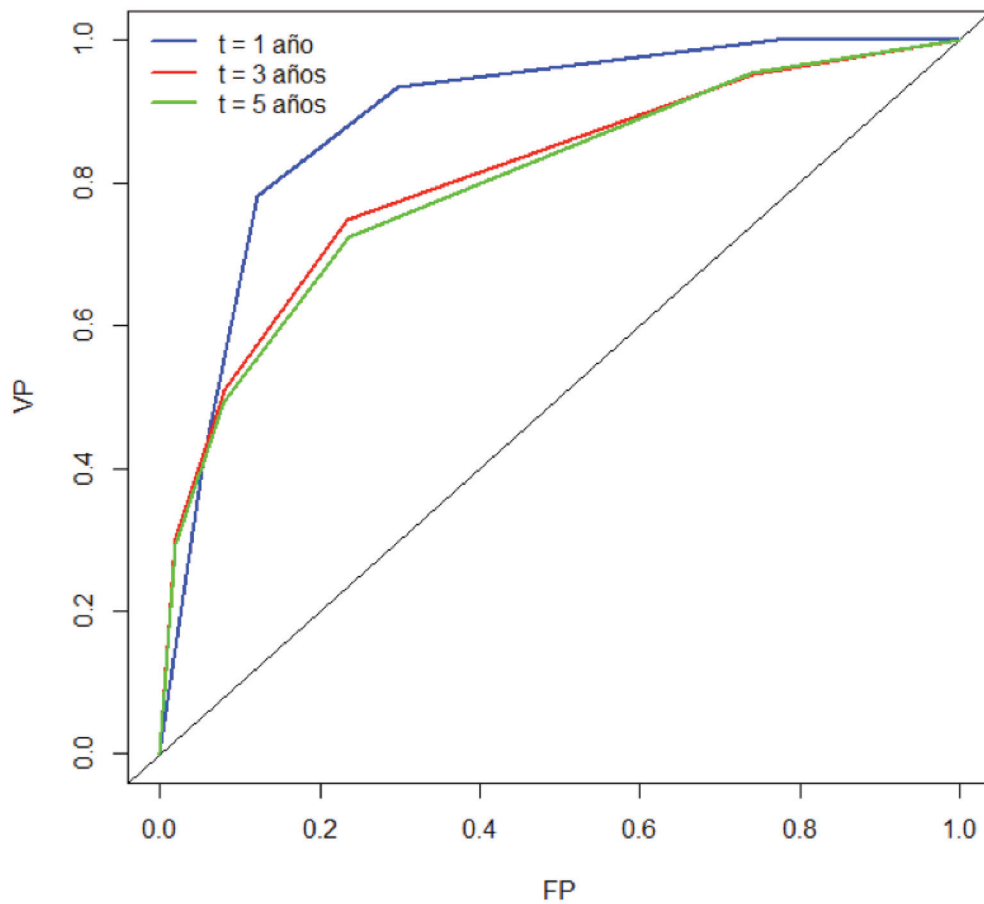
#### A. IPSS-R + TP

A continuación se representan las curvas ROC en las que se evalúa la capacidad pronóstica a 1, 3 y 5 años del score IPSS-R y tras añadir la transfusión previa en el modelo de predicción de la supervivencia (modelo de riesgos proporcionales de Cox) y la AUC temporal (figuras 25, 26 y 27).

Figura 25. Curvas ROC IPSS-R. Supervivencia

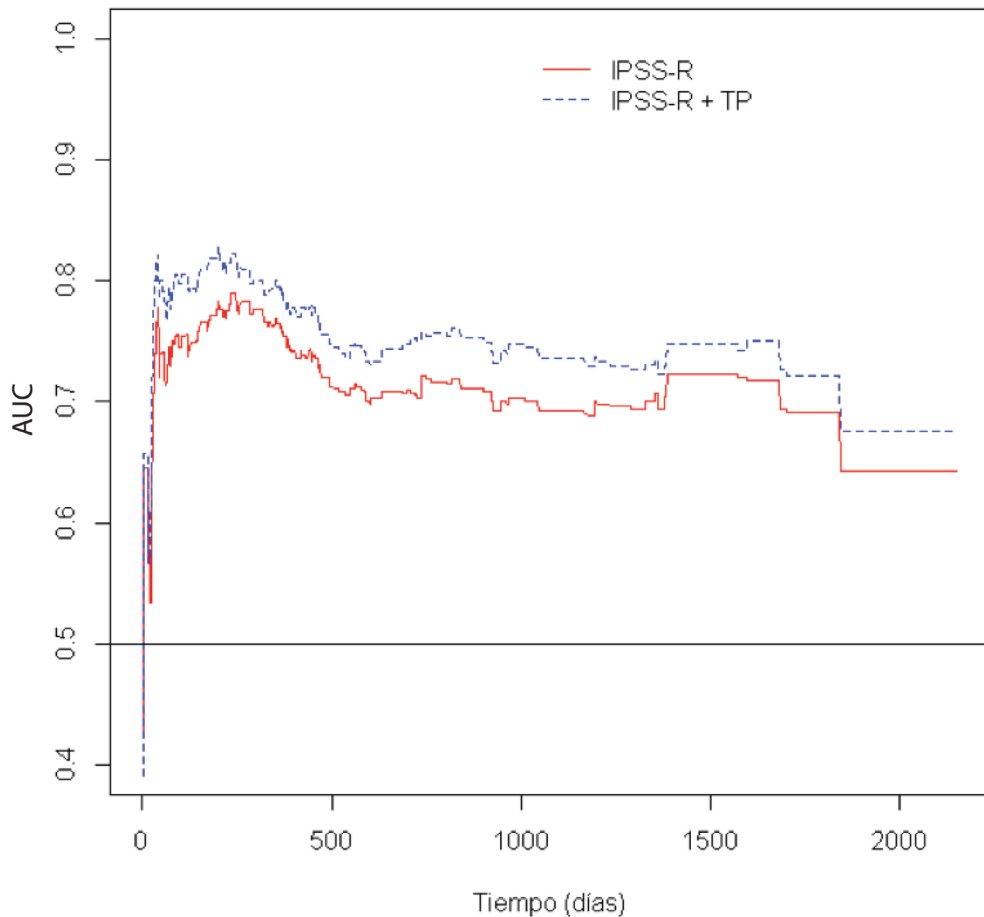


Curvas ROC de supervivencia a 1, 3 y 5 años de seguimiento, respectivamente, para el score IPSS-R. (modelo de riesgos proporcionales de Cox). VP: verdaderos positivos (sensibilidad). FP: falsos positivos (1-especificidad).

**Figura 26. Curvas ROC IPSS-R + TP . Supervivencia**

Curvas ROC de supervivencia a 1, 3 y 5 años de seguimiento, respectivamente, para el score IPSS-R y transfusión previa. (modelo de riesgos proporcionales de Cox). VP: verdaderos positivos (sensibilidad). FP: falsos positivos (1- especificidad).

Figura 27. AUC temporal para IPSS-R e IPSS-R + TP. Supervivencia



Representación de la AUC temporal para IPSS-R e IPSS-R con transfusión previa, siguiendo modelos de regresión de Cox.

Observando el área bajo la curva ROC para cada tiempo  $t$  y la AUC temporal, para cada caso, se aprecia un ligero aumento al incorporar la covariable transfusión previa. Este aumento se ve reflejado en el resultado del p-valor para la AUC, el cual nos dice que es significativo para cada tiempo  $t$  (tabla 31).

Tabla 31.

Tiempo	AUC IPSS-R	AUC IPSS-R + TP	significación
t = 1 año	0,75	0,79	p <0,001
t = 3 años	0,73	0,76	p <0,001
t = 5 años	0,72	0,75	p <0,001
$R^2$	IPSS-R: 0,20	IPSS-R + TP: 0,22	

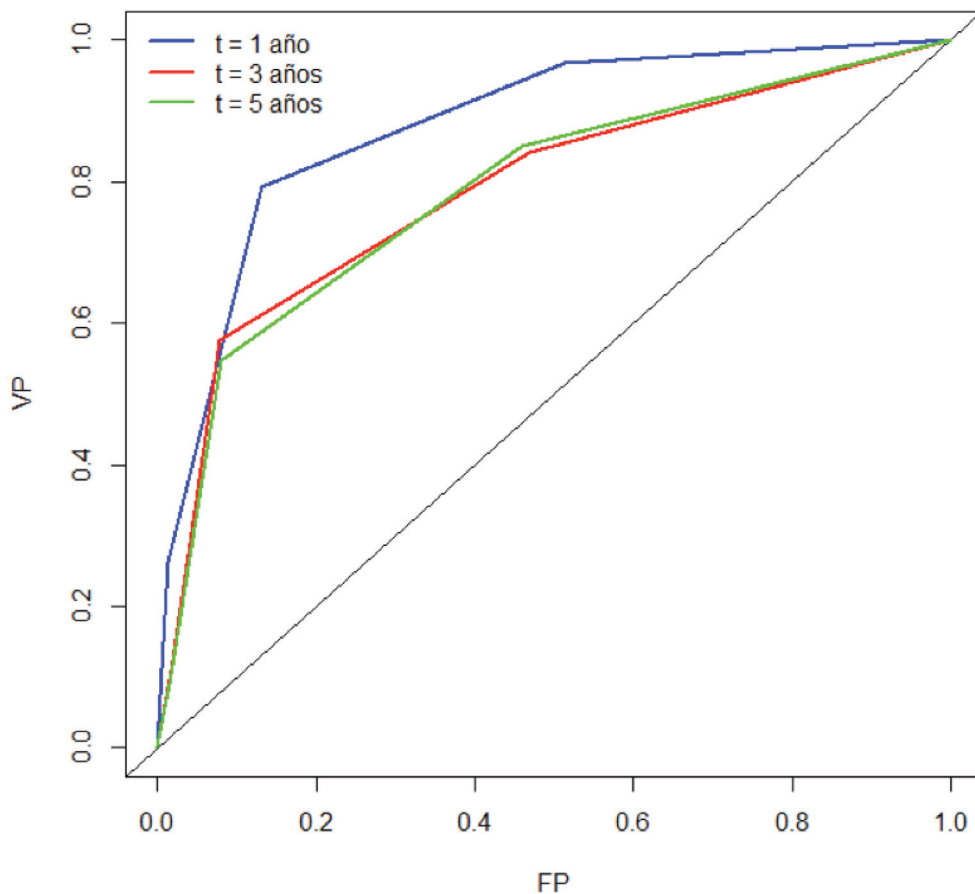
AUC Temporal (1,3, 5 años) para el IPSS-R e IPSS-R + TP con su significación estadística y  $R^2$ .

Las transfusiones previas multiplican por 2 el riesgo de mortalidad para cada grupo del IPSS-R. El hazard ratio para TP (transfusiones previas) ajustado al IPSS-R es 2.1 con el siguiente intervalo de confianza del 95%: (1.4 – 3.1). Se evidencia significación estadística  $P < 0,001$ .

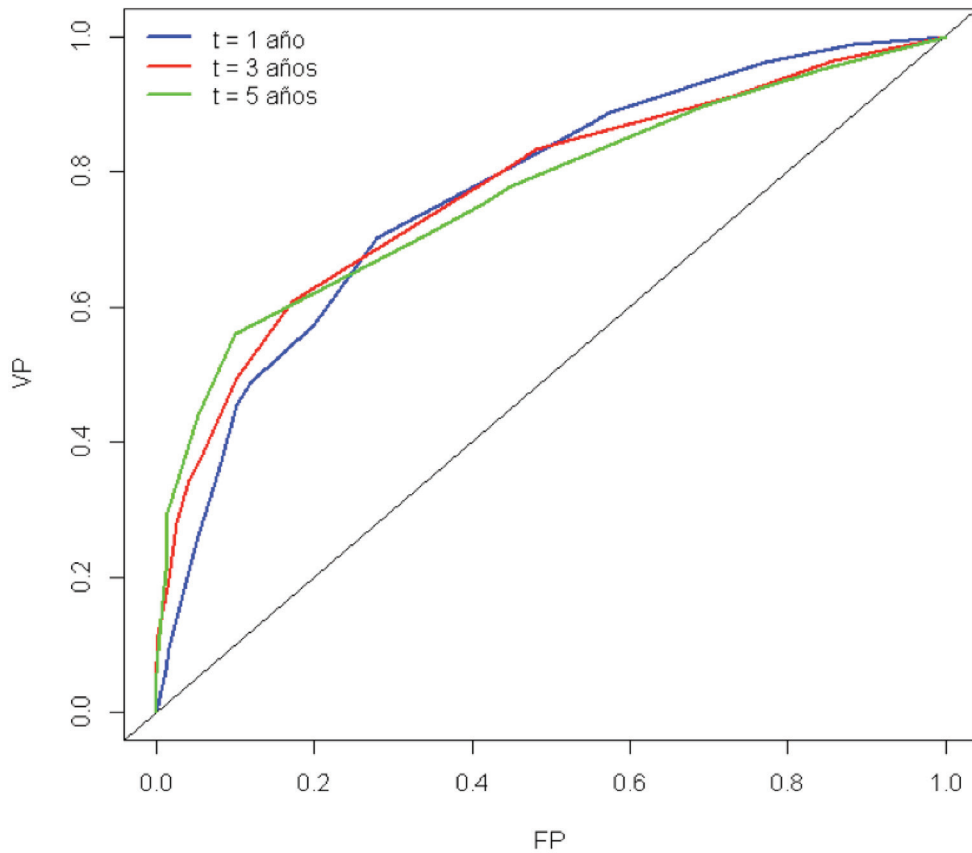
## B. IPSS-R + MDS-CI

A continuación se representan las curvas ROC en las que se evalúa la capacidad pronóstica a 1, 3 y 5 años del score IPSS-R y tras añadir el índice de comorbilidades MDS-CI en el modelo de predicción de la supervivencia (modelo de riesgos proporcionales de Cox) y la AUC temporal (figuras 28, 29 y 30).

**Figura 28. Curvas ROC IPSS-R . Supervivencia**

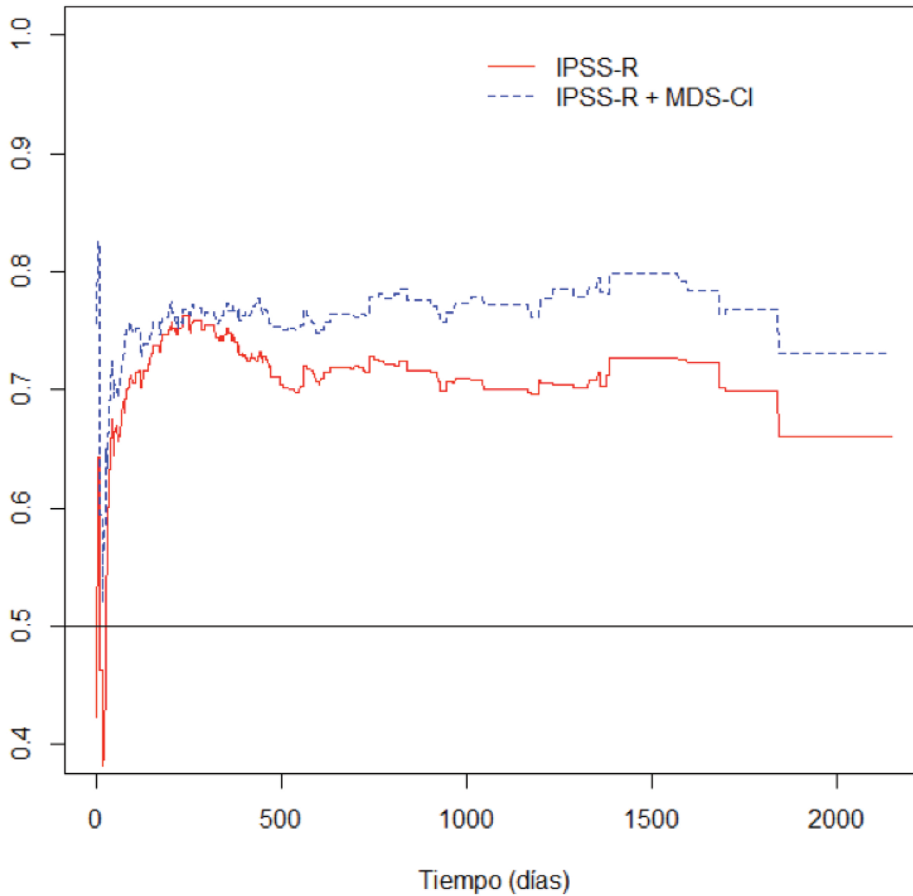


Curvas ROC de supervivencia a 1, 3 y 5 años de seguimiento, respectivamente, para el score IPSS-R. (modelo de riesgos proporcionales de Cox). VP: verdaderos positivos (sensibilidad). FP: falsos positivos (1- especificidad).

**Figura 29. Curvas ROC IPSS-R + MDS-CI . Supervivencia**

Curvas ROC de supervivencia a 1, 3 y 5 años de seguimiento, respectivamente, para el score IPSS-R y MDS-CI. (modelo de riesgos proporcionales de Cox). VP: verdaderos positivos (sensibilidad). FP: falsos positivos (1-especificidad).

Figura 30. AUC temporal. IPSS-R e IPSS-R + MDS-CI. Supervivencia



Representación de la AUC temporal para IPSS-R e IPSS-R con MDS-CI, siguiendo modelos de regresión de Cox.

Si observamos la evolución de las curvas a lo largo del tiempo (figura 30), vemos que existen diferencias entre ambos sistemas al añadir las comorbilidades medidas por el MDS-CI. La AUC (tabla 32) demuestra que la capacidad predictiva del riesgo de mortalidad del IPSS-R, es mejorada desde el primer año de seguimiento al añadir las comorbilidades. Esta superioridad, se mantiene durante el tiempo de seguimiento.

Tabla 32.

Tiempo	AUC IPSS-R	AUC IPSS-R + MDS-CI	significación
t = 1 año	0,75	0,77	p <0,001
t = 3 años	0,71	0,75	p <0,001
t = 5 años	0,71	0,75	p <0,001
R <sup>2</sup>	IPSS-R: 0,20	IPSS-R + MDS-CI: 0,21	

AUC Temporal (1,3, 5 años) para el IPSS-R e IPSS-R + MDS-CI con su significación estadística y R<sup>2</sup>.

El índice de comorbilidades de Malcovatti añade información pronóstica al IPSS-R. Un paciente que pertenezca al grupo 2 multiplica por 1,38 el riesgo de mortalidad respecto al grupo de bajo riesgo del MDS-CI (estadísticamente no significativo. p= 0.083, IC 95%: 0.95 – 1.97). La inclusión de un paciente en el grupo 3 multiplica por dos (2,1) el riesgo de mortalidad (p <0.001, IC 95% 1.4 – 3.2). Concluimos por tanto que la inclusión de esta variable al IPSS-R mejora su capacidad predictiva de la mortalidad.

### C. IPSS-R + FERRITINA. Análisis multivariado

Como se aprecia en la tabla 33, la ferritina no ha mostrado significación estadística en el análisis multivariado. Por lo tanto, concluimos que su adición al índice (en nuestro estudio), no mejora la capacidad predictiva de la mortalidad respecto al IPSS-R, y la desestimamos.

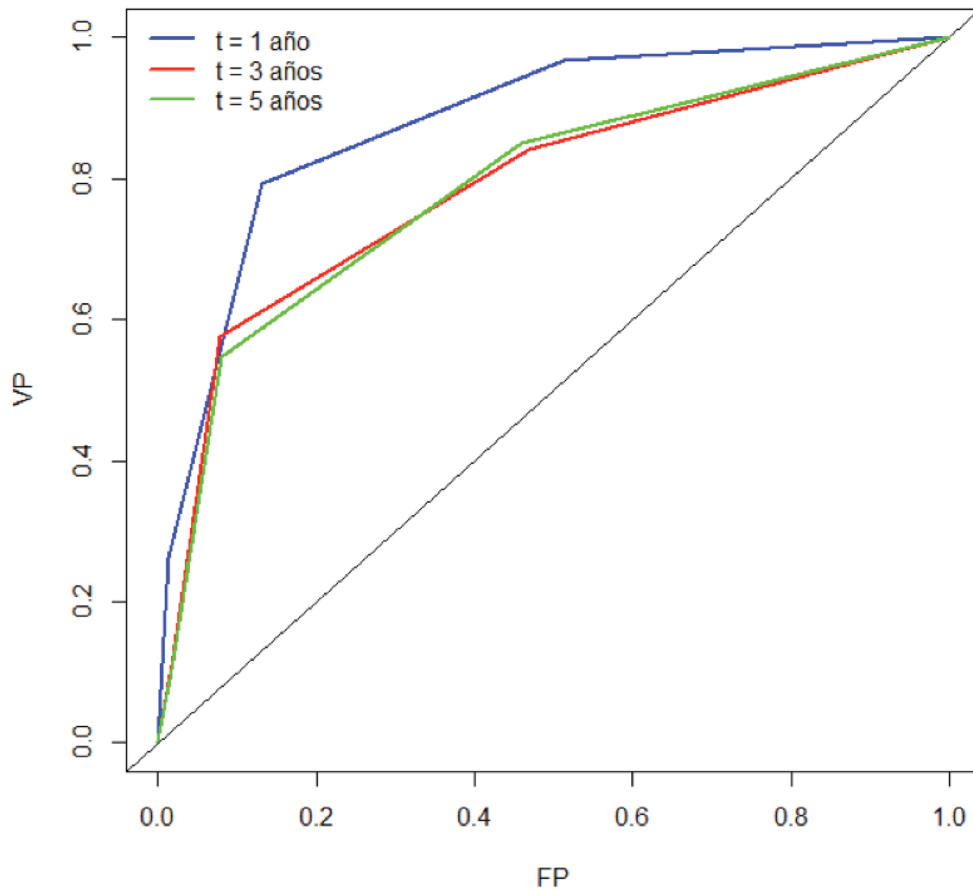
Tabla 33.

Tiempo	AUC IPSS-R	AUC IPSS-R + fer	significación
t = 1 año	0,75	0,76	NS
t = 3 años	0,73	0,73	NS
t = 5 años	0,72	0,72	NS
R <sup>2</sup>	IPSS-R: 0,20	IPSS-R + MDS-CI: 0,21	

AUC Temporal (1,3,5 años) para el IPSS-R e IPSS-R + ferritina con su significación estadística y R<sup>2</sup>.

**D. IPSS-R + TP + MDS-CI**

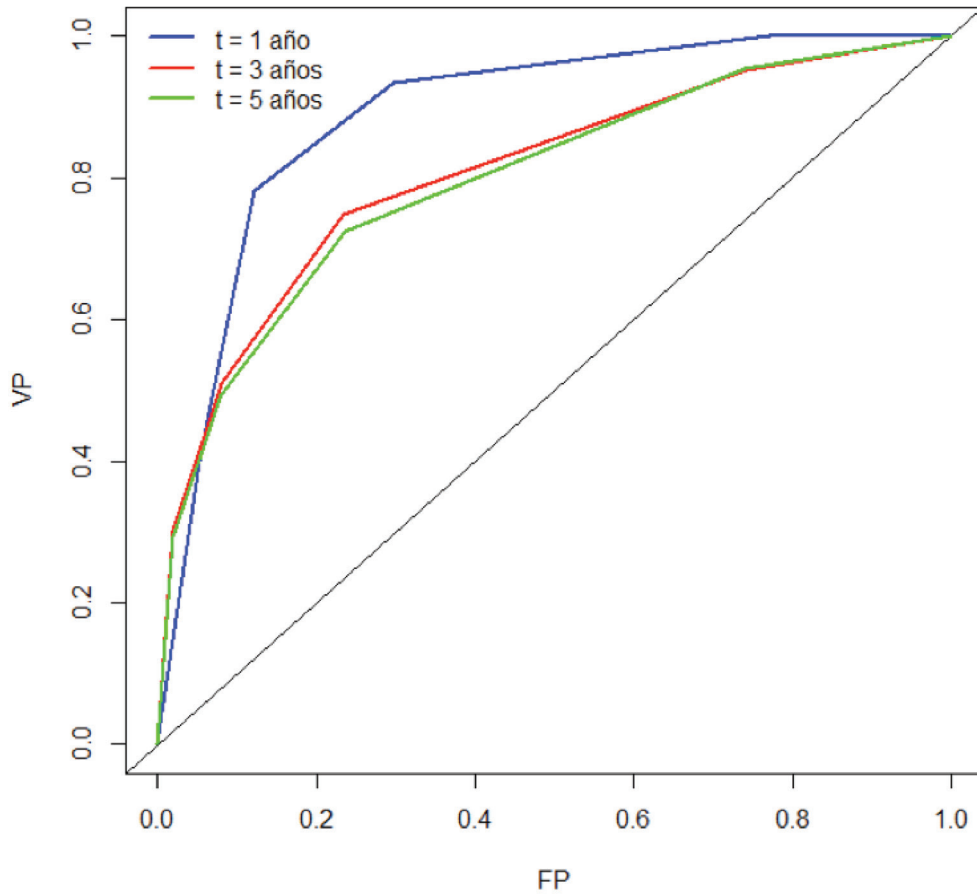
A continuación se representan las curvas ROC en las que se evalúa la capacidad pronóstica a 1, 3 y 5 años del score IPSS-R y tras añadir las transfusiones previas y el índice de comorbilidades MDS-CI en el modelo de predicción de la supervivencia (modelo de riesgos proporcionales de Cox) y la AUC temporal (figuras 31, 32 y 33).

**Figura 31- Curvas ROC IPSS-R. Supervivencia**

Curvas ROC de supervivencia a 1, 3 y 5 años de seguimiento, respectivamente, para el score IPSS-R. (modelo de riesgos proporcionales de Cox). VP: verdaderos positivos (sensibilidad). FP: falsos positivos (1-especificidad).

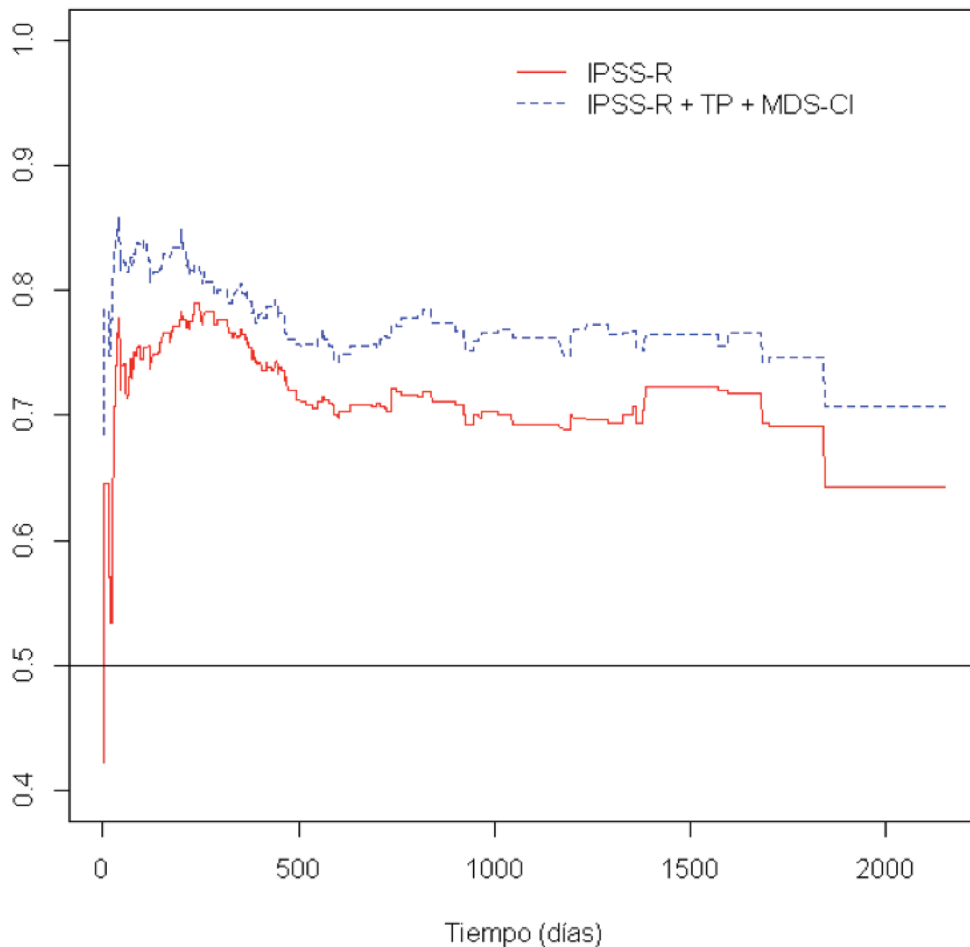


Figura 32. Curvas ROC IPSS-R + TP + MDS-CI. Supervivencia



Curvas ROC de supervivencia a 1, 3 y 5 años de seguimiento, respectivamente, para el score IPSS-R con transfusión previa y MDS-CI transfusión previa. (modelo de riesgos proporcionales de Cox). VP: verdaderos positivos (sensibilidad). FP: falsos positivos (1- especificidad).

Figura 33. AUC temporal. IPSS-R e IPSS-R + TP + MDS-CI. Supervivencia



Representación de la AUC temporal para IPSS-R e IPSS-R con transfusión previa y MDS-CI, siguiendo modelos de regresión de Cox.

Las figuras 31, 32 y 33 muestran las curvas ROC a 1, 3 y 5 años y la AUC dependiente del tiempo para IPSS-R e IPSS-R con la variable transfusión previa y el índice de comorbilidades de Malcovatti añadidos al mismo simultáneamente. Tal y como indica el valor de la AUC, la incorporación de las variables TP y MDS-CI simultáneamente al IPSS-R mejora la capacidad predictiva de la supervivencia del IPSS-R solo, y esta capacidad es mayor que la observada al añadir las citadas variables de forma individual al IPSS-R. Esta mejora de la capacidad predictiva de la supervivencia se mantiene estable a lo largo del tiempo, con una discreta disminución en la AUC a 3 y 5 años (tabla 34). Estos resultados son estadísticamente significativos.

Tabla 34.

Tiempo	AUC IPSS-R	AUC IPSS-R +TP + MDS-CI	significación
t = 1 año	0,75	0,82	p <0,001
t = 3 años	0,72	0,79	p <0,001
t = 5 años	0,72	0,77	p <0,001
R <sup>2</sup>	IPSS-R: 0,20	IPSS-R + MDS-CI: 0,21	

AUC Temporal (1,3,5 años) para el IPSS-R e IPSS-R + TP + MDS-CI con su significación estadística y R<sup>2</sup>.





## **5. DISCUSIÓN**

## 5. DISCUSIÓN

Los SMD son un grupo de enfermedades clonales de las células progenitoras de médula ósea de gran heterogeneidad. Se caracterizan por una hematopoyesis ineficaz que se traduce en una médula ósea normo o hiperclular, citopenias en sangre periférica, alteraciones morfológicas (dishemopoyesis) y riesgo aumentado de evolución a LMA.

Existen diversos índices pronósticos basados en variables clínico – biológicas que tratan de estratificar el riesgo de evolución a LMA y la supervivencia. El más utilizado, el IPSS, ha sido recientemente revisado tratando de mejorar su capacidad predictiva (IPSS-R). La identificación de nuevas alteraciones citogenéticas y su valor, y la introducción de la profundidad de las citopenias, da como resultado 5 grupos pronósticos en lugar de los cuatro anteriores, con mayor capacidad de estratificación del riesgo.

Nuestro trabajo describe, en primer lugar, las características demográficas de los SMD en la población gallega. En segundo lugar, las variables que componen ambos índices pronósticos en nuestra población, tratando de validar la mayor capacidad de predicción de la supervivencia y riesgo de transformación a LMA del IPSS-R. Y, en tercer y último lugar, buscamos nuevas variables que aún puedan mejorar la capacidad predictiva del IPSS-R.

### 5.1. Distribución poblacional. Edad y sexo

La población de Galicia, en enero de 2009 (según refleja la memoria del SERGAS de ese año) era de 2.796.089 habitantes de derecho. En su distribución por edad, se observa que el 22,8% es mayor de 65 años [90]. En base a estos datos, la incidencia de SMD en nuestra población a estudio es de 3,1 casos por cada 100000 habitantes /año.

La distribución por edad de los SMD en la población gallega estudiada, muestra una mediana de 78 años, con una media de 75,5 años. El 92% de los SMD en Galicia tienen una edad superior a los 60 años. A lo largo de nuestra discusión, vamos a comparar nuestra población con las dos mayores poblaciones de pacientes con SMD publicadas. La primera de ellas, la población utilizada por Greenberg et al. para la creación del IPSS-R[56], incluye 7012 pacientes recogidos de la base de datos del International Working Group for Prognosis in MDS (IWG-PM) Project. En esta población, la mediana de edad fue de 71 años y el 77% de los pacientes eran mayores de 60 años. La segunda población, analizada por Neukirchen et al. está formada por 1314 pacientes (recogidos de centros de Italia y Alemania) y fue utilizada por este grupo para la

validación del IPSS-R [84]. En esta segunda población, la mediana de edad es de 65 años (no han publicado el porcentaje de pacientes mayores de 60 años). Tanto la mediana de edad como el porcentaje de pacientes con más de 60 años es mayor en la población de nuestro estudio.

La distribución territorial de la población en Galicia presenta, en comparación con el resto de España, dos características singulares: la densidad de población (94,50 habs./ km<sup>2</sup>) es superior a la media española (92,38 habs./km<sup>2</sup>), pero los desequilibrios en su distribución territorial son evidentes, situándose entre los 213,54 habs./km<sup>2</sup> en Pontevedra y los 36,04 habs./km<sup>2</sup> en Lugo. Además, el porcentaje de habitantes mayores de 65 años es superior al de España (21,88% y 16,65% respectivamente).

Esta distribución dispersa, y además mayoritariamente rural, puede hacer que el diagnóstico inicial se retrase respecto a otras poblaciones de localización más urbana. Nuestra menor incidencia puede explicarse por el mismo criterio demográfico al tratarse de población más reacia a desplazarse a centros de atención especializada.

La edad de nuestros pacientes condiciona posteriores análisis del estudio, tanto de supervivencia como de transformación a LMA. En las poblaciones antes citadas, y publicadas (Greenberg et al y Neukirchen et al.), el análisis de la supervivencia se realizó de forma global en toda la población, e independientemente, en pacientes de edad menor o igual y mayor de 60 años, con diferentes resultados. El bajo número de pacientes menores de 60 años en nuestra población no permitió realizar dicho análisis estadístico en dos grupos diferenciados.

Respecto a la distribución por sexo de los SMD en nuestro estudio, vemos una ratio de 1,3 hombres por cada mujer. Esta distribución es similar a las publicadas por Greenberg et al. y Neukirchen et al. de 1,5 hombres por cada mujer.

## 5.2. Subgrupos diagnósticos de SMD según la clasificación de la OMS 2008 y 2001. Distribución poblacional

Tabla 35. Subgrupos diagnósticos OMS 2008. SMD. Distribución poblacional

	Galicia	Neukirchen et al.
CRDU		
- NR / TR	1%	
- AR	13%	9%
ARSA	11%	6%
CRDM / CRDMSA	39% (CRDM31% / CRDMSA 8%)	39%
Síndrome 5q	8%	7%
AREB-1	12%	17%
AREB-2	12%	22%
SMD-U	1%	
SMD fibrosis	1%	
SMD hipoplásico	2%	

CRDU: Citopenia Refractaria con displasia Unilínea (AR: Anemia Refractaria, NR: Neutropenia refractaria, TR: Trombopenia Refractaria) ARSA: Anemia Refractaria con Sideroblastos en Anillo. CRDM: Citopenia Refractaria con Displasia Multilínea. CRDMSA: Citopenia Refractaria con Displasia Multilínea y Sideroblastos en Anillo. Síndrome 5q: SMD asociado con delección aislada del brazo largo del cromosoma 5. AREB-1: Anemia Refractaria con Exceso de Blastos tipo 1. AREB-2: Anemia Refractaria con Exceso de Blastos tipo 2. SMD-U: Síndrome Mielodisplásico Inclasificable.

La población descrita por Greenberg et al. fue incluida en su estudio siguiendo los criterios de la clasificación de la FAB y la OMS 2001 [43]. Los datos no han sido publicados, por lo que no podemos establecer comparaciones en este aspecto con este grupo.

Los distintos subgrupos de diagnóstico en la población descrita por Neukirchen et al. fueron clasificados según los criterios de la OMS 2008 incluyendo además LMMC y AREB-t. Nosotros excluimos de su población estas dos entidades y recalculamos sus porcentajes, haciéndola entonces comparable a nuestra población a estudio. Encontramos la siguiente distribución por diagnóstico (tabla 35): AR, 13% en nuestra población y 9% en la descrita por Neukirchen et al.; ARSA, 11% y 6% ; CRDM / CRDMSA ,39% en ambas poblaciones; Síndrome 5q, 8% y 7% ; AREB-1, 12% y 17%; AREB-2, 12% y 22%. Ambas poblaciones son similares excepto para la AREB-2 en las que se aprecia una diferencia de un 10% mayor en el grupo de Neukirchen et al. Cabe destacar que en el estudio de este grupo no se describen otras formas de CRDU como (NR, TR), SMD inclasificable, SMD con fibrosis o SMD hipoplásico que en nuestra población supone globalmente un 5% del total de pacientes.

**Tabla 36. Subgrupos diagnósticos OMS 2001. SMD. Distribución poblacional**

	<b>Galicia</b>	<b>Malcovatti (WPSS) et al.</b>
AR	14%	20%
ARSA	11%	10%
CRDM	31%	27%
CRDMSA	8%	4%
Síndrome 5q	8%	8%
AREB-1	12%	14%
AREB-2	12%	17%
SMD-U	1%	
SMD fibrosis	1%	
SMD hipoplásico	2%	

AR: Anemia Refractaria. ARSA: Anemia Refractaria con Sideroblastos en Anillo. CRDM: Citopenia Refractaria con Displasia Multilinea. CRDMSA: Citopenia Refractaria con Displasia Multilinea y Sideroblastos en Anillo. Síndrome 5q: SMD asociado con delección aislada del brazo largo del cromosoma 5. AREB-1: Anemia Refractaria con Exceso de Blastos tipo 1. AREB-2: Anemia Refractaria con Exceso de Blastos tipo 2. Síndrome SMD-U: Síndrome Mielodisplásico Inclasificable.

Dado que no existen estudios con amplias poblaciones analizando la distribución para los SMD según la clasificación de la OMS 2008, hemos comparado nuestra población con la descrita por Malcovatti et al. para la elaboración del WPSS [52](426 pacientes diagnosticados en el Hospital San Matteo, Pavia, Italia) (tabla 36) según los criterios para SMD de la clasificación de la OMS 2001. Los datos, comparando nuestra población con la de Malcovatti et al. son los siguientes: AR, 14% y 20% respectivamente; ARSA, 11% y 10%; CRDM, 31% y 27%; CRDMSA, 8% y 4%; AREB-1, 12% y 14%; AREB-2, 12% y 17%; Síndrome 5q, 8% en ambas poblaciones. En nuestra descripción incluimos SMD con fibrosis y SMD hipoplásico (4% del total), no contemplados en dicha clasificación.

Nuestra población de pacientes con SMD se distribuye por tanto, en subgrupos diagnósticos de forma similar según las grandes series publicadas tomando como referencia las clasificaciones de la OMS 2008 y 2001.



### 5.3. IPSS aplicado a nuestra población de SMD

Tabla 37. Distribución poblacional. Grupos de riesgo IPSS

IPSS (Grupos de riesgo)	G1 (Bajo)	G2 (Intermedio-1)	G3 (Intermedio-2)	G4 (Alto)
Población Galicia (n=339)	43% (n=145)	37% (n=127)	16% (n=54)	4% (n=13)
Población Neukirchen et al. (n=1314)	20% (n=268)	39% (n=517)	26% (n=336)	15% (n=193)
Población Greenberg et al. (n=7012)	37% (n=2625)	40% (n=2778)	16% (n=1126)	7% (n=479)

Como base para la validación del IPSS-R en nuestra población, analizamos y comparamos, en primer lugar, los datos obtenidos aplicando el IPSS frente a las poblaciones de referencia.

A la vista de los datos, nuestra población es similar a la publicada por Greenberg et al. y difiere de la población de Neukirchen et al. En esta última, los pacientes de alto riesgo (sumando los grupos G3 y G4) son el 41%, frente al 20% en nuestra población y el 23% en la de Greenberg et al. Probablemente, esta diferencia sea debida a la inclusión en su estudio de las entidades diagnósticas AREB-t y LMMC (256 pacientes, 19,5% del total de su muestra) que no están contemplados en la clasificación de la OMS 2001 y 2008 para SMD.

### 5.4. IPSS-R aplicado a nuestra población de SMD

El IPSS-R describe 5 grupos pronósticos que discriminan con más efectividad que el IPSS la capacidad de predecir la supervivencia y el riesgo de evolución a LMA de los SMD. Está basado en las variables ya presentes en el IPSS pero modifica los valores asignados a cada una de ellas. Se establecen distintos puntos de corte para cada una de las citopenias y el porcentaje de blastos, y se reevalúa el valor de las alteraciones citogenéticas aumentando el peso de las mismas dentro del score.

### 5.4.1. Descripción del valor que toman las variables del IPSS-R

Nuestra población de estudio muestra los siguientes valores para cada una de las variables incluidas en el IPSS-R.

Citogenética: según el score propuesto por Schanz et al. que clasifica en 5 subgrupos a los pacientes con SMD, las categorías de riesgo citogenético que hallamos en nuestra población se distribuyen como se indica en la tabla 38.

La distribución que obtenemos de nuestra población para esta variable, citogenética coincide con la publicada por el grupo de Greenberg et al. Sin embargo, sí encontramos una diferencia significativa cuando la comparamos con la población estudiada por el grupo de Neukirchen et al. Observamos que en nuestra población, al igual que la descrita por Greenberg et al., el porcentaje de pacientes dentro de los grupos de pobre y muy pobre pronóstico suponen un 11%, la mitad que los descritos por el grupo de Neukirchen et al. que son un 20%. La inclusión de las AREB-t de la clasificación FAB y las LMMC en la población de Neukirchen et al. parece justificar las diferencias encontradas para esta variable.

**Tabla 38. Distribución poblacional. Grupos de riesgo citogenético SMD. (Score de Schanz et al.)**

<b>Citogenética (Grupos)</b>	<b>G0 (Muy Bueno)</b>	<b>G1 (Bueno)</b>	<b>G2 (Intermedio)</b>	<b>G3 (Pobre)</b>	<b>G4 (Muy Pobre)</b>
Población Galicia (n=339)	3%	74%	12%	4%	7%
Población Neukirchen et al. (n=1314)	3.4%	60.6%	15.1%	9.5%	11.5%
Población Greenberg et al. (n=7012)	4%	72%	13%	4%	7%

**Hemoglobina:** En nuestra población de estudio de pacientes con SMD los valores que toma esta variable son los que se describen en la tabla 39.

Nuestra población de pacientes con SMD presenta valores de hemoglobina similares a los descritos por los grupos de Greenberg et al. y Neukirchen et al.

**Tabla 39. Distribución poblacional. Hemoglobina**

Hemoglobina	<8 g/dl	8-10 g/dl	>10 g/dl
Población Galicia (n=339)	23%	36%	41%
Población Neukirchen et al. (n=1314)	20.5%	38.4%	41.2%
Población Greenberg et al. (n=7012)	17%	35%	48%

**Plaquetas:** La valores que toma esta variable en nuestra población de estudio se muestra en la tabla 40.

Nuestra población y la descrita por el grupo de Greenberg et al. muestran valores similares. Sin embargo, se observan valores menores de 50000 plaquetas ( $\times 10^9/L$ ) en un 12% en nuestros pacientes vs 25,3% en la población de Neukirchen et al.

**Tabla 40. Distribución poblacional. Plaquetas**

Plaquetas	>100 x 10 <sup>9</sup>	50-100 x 10 <sup>9</sup>	<50 x 10 <sup>9</sup>
Población Galicia (n=339)	65%	23%	12%
Población Neukirchen et al. (n=1314)	49.9%	24.9%	25.3%
Población Greenberg et al. (n=7012)	60%	21%	19%

**Neutrófilos:** Según el IPSS-R que clasifica en dos grupos a los pacientes en función de esta variable, nuestra población a estudio se agrupó como se indica en la tabla 41.

Comparando nuestra población con las descritas por ambos grupos, Greenberg et al. y Neukirchen et al., podemos afirmar que para esta variable, neutrófilos, es similar a las poblaciones de referencia.

**Tabla 41. Distribución poblacional. Neutrófilos**

Neutrófilos	< 800 x 10 <sup>9</sup>	≥ 800 x 10 <sup>9</sup>
Población Galicia (n=339)	22%	78%
Población Neukirchen et al. (n=1314)	23.6%	76.4%
Población Greenberg et al. (n=7012)	18%	82%

**Blastos:** Nuestra población, en función de la variable número de blastos en médula ósea, se distribuye como se indica en la tabla 42.

Si comparamos nuestra población con la del grupo de Greenberg et al. ambas son similares, con una pequeña discrepancia en el número de pacientes en los grupos con un 2% o menos de blastos en médula ósea y entre un 5-10%. Sin embargo, los datos de la población de Neukirchen et al. para esta variable no puede ser comparada con nuestro estudio ni con el estudio del grupo de Greenberg et al., dado que establece grupos de corte para el porcentaje de blastos en médula ósea no contemplados en el IPSS-R.

**Tabla 42. Distribución poblacional. Blastos**

Blastos	≤2%	2-5%	5-10%	>10%
Población Galicia (n=339)	57%	21%	11%	11%
Población Greenberg et al. (n=7012)	48%	19%	20%	13%

En conclusión, nuestra población de SMD en pacientes gallegos, es equivalente para las variables contempladas en el IPSS-R (grupos citogenéticos, hemoglobina,

plaquetas, neutrófilos y blastos), con la población del grupo de Greenberg et al. y difiere de la población de Neukirchen et al., en que esta última presenta un mayor porcentaje de pacientes con trombopenia menor de  $50000 \times 10^9 / L$  y con citogenética de pobre y muy pobre pronóstico.

#### 5.4.2. Nuevos grupos de riesgo según el IPSS-R

La distribución de nuestra población para los grupos de riesgo del IPSS-R es la que se describe en la tabla 43.

Los datos muestran que nuestra población es similar a la publicada por el grupo de Greenberg et al. y difiere de la población del grupo de Neukirchen et al. En esta última población los pacientes de alto y muy alto riesgo suponen el 39% del total de la muestra, frente al 19% de nuestra población y el 23% de la de Greenberg et al. Del mismo modo que sucede con el IPSS, la desviación de los datos de Neukirchen et al. se podría explicar por la inclusión en su población de SMD tipo AREB-t y LMMC ( 256 pacientes, el 19,5% del total de pacientes incluidos en su estudio).

**Tabla 43. Distribución poblacional. Grupos de riesgo pronóstico IPSS-R**

Grupos de Riesgo	G1	G2	G3	G4	G5
	(Muy bajo)	(Bajo)	(Intermedio)	(Alto)	(Muy alto)
Población Galicia (n=339)	21% (n=70)	43% (n=146)	17% (n=59)	10% (n=35)	9% (n=29)
Población Neukirchen et al. (n=1314)	10% (n=130)	25% (n=334)	26% (n=337)	21% (n=281)	18% (n=232)
Población Greenberg et al. (n=7012)	19% (n=1313)	38% (n=2646)	20% (n=1433)	13% (n=898)	10% (n=722)

### 5.4.3. Redistribución de los grupos del IPSS en los grupos del IPSS-R

Los pacientes incluidos en nuestro estudio y clasificados según el IPSS los hemos reclasificado en nuevos grupos, según el IPSS-R como se indica en la tabla 44. Este nuevo índice los clasifica con más precisión respecto a la predicción de la supervivencia, y este hecho es más evidenciable en el grupo de riesgo intermedio-1 del IPSS (figuras 15 y 16).

Los pacientes del grupo de bajo riesgo del IPSS fueron 145 pacientes (43%), con una mediana de supervivencia de 5 años. Se reclasifican en 3 nuevos grupos de riesgo con distintas supervivencias según el IPSS-R: a) Grupo de muy bajo riesgo (63 pacientes, 43%) con una mediana de supervivencia no alcanzada. b) Grupo de bajo riesgo (77 pacientes, 53%) con una supervivencia de 4,3 años, y c) Grupo de riesgo intermedio (5 pacientes, 4%) con una supervivencia de 3,6 años.

De forma similar, los pacientes incluidos en el grupo de riesgo intermedio-1 del IPSS, 127 pacientes (37%), con una mediana de supervivencia de 3,2 años, se redistribuyen en los cinco grupos de riesgo del IPSS-R: a) Grupo de muy bajo riesgo (7 pacientes, 6%) con medianas de supervivencia no alcanzada. b) Grupo de bajo riesgo (69 pacientes, 54%) con una supervivencia de 4,3 años. c) Grupo de riesgo intermedio (40 pacientes, 31%) con una supervivencia de 3,6 años. d) Grupo de riesgo alto (10 pacientes, 8%) con una mediana de supervivencia de 0,9 años y e) Grupo de muy alto riesgo (1 paciente, 1%) con una mediana de supervivencia para dicho grupo de 0,6 años.

Los pacientes incluidos en el grupo de riesgo intermedio-2 del IPSS con una mediana de supervivencia de 1 año, se redistribuyen en tres grupos según el IPSS-R: a) Grupo de riesgo intermedio (14 pacientes, 26%), b) Grupo de alto riesgo (25 pacientes, 46%) c) Grupo de muy alto riesgo (15 pacientes, 28%) con medianas de supervivencia de 3,6 años, 0,9 años y 0,6 años, respectivamente.

Los pacientes del grupo de alto riesgo del IPSS (13 pacientes, 4%), con una mediana de supervivencia de 0,3 meses, se reclasifican el 100% de los mismos en el grupo de muy alto riesgo del IPSS-R, sin observar distribución de pacientes en otros grupos, con una mediana de supervivencia de 0,6 meses. Probablemente el pequeño número de pacientes en este grupo haya influido en este hecho.

Por lo tanto, al aplicar el IPSS-R a nuestra población evidenciamos mayor capacidad para identificar grupos de riesgo con diferente supervivencia a la obtenida con el IPSS. Este hecho es más evidente en los grupos de bajo riesgo e intermedio-1 del IPSS.

Tabla 44. Redistribución de grupos de riesgo

IPSS	IPSS-R				
<u>Bajo</u>	<u>Muy Bajo</u>	<u>Bajo</u>	<u>Intermedio</u>	<u>Alto</u>	<u>Muy Alto</u>
n=145	n=63(43%)	n=77(53%)	n=5(4%)		
<u>Intermedio-1</u>	n=7 (6%)	n=69(54%)	n=40(31%)	n=10(8%)	n=1(1%)
n=127					
<u>Intermedio-2</u>			n=14(26%)	n=25(46%)	n=15(28%)
n=54					
<u>Alto</u>					n=13(100%)
n=13					
Total 339	n=70	n=146	n=59	n=35	n=29



#### 5.4.4. Análisis de la supervivencia

La mediana de supervivencia global de nuestra población de pacientes con SMD es de 3,5 años. Para cada uno de los grupos de riesgo del IPSS-R (figura 16) la mediana de supervivencia que se obtuvo es la que se muestra en la tabla 45.

Cuando comparamos la mediana de supervivencia de los grupos de nuestra población de estudio de SMD con las obtenidas y publicadas por los estudios de Greenberg et al. y Neukirchen et al., obtenemos los siguientes resultados:

- En el grupo de muy bajo riesgo, el tiempo de seguimiento de nuestro estudio no ha permitido obtener datos definitivos, por lo que no podemos establecer una mediana de supervivencia y por lo tanto compararlos.
- En el grupo de bajo riesgo, nuestra población presenta una mediana de supervivencia acortada respecto a las dos cohortes con que las que la hemos comparado: 4,3 años en nuestra población frente a los 5,3 del grupo de Greenberg et al. y 5,6 del grupo de Neukirchen et al. Podemos explicar este dato porque nuestra población está más envejecida que las de referencia. Si comparamos la mediana de supervivencia de nuestra población con la población mayor de 60 años en el grupo de Greenberg et al. que es de 4,7 años, vemos que es igual que la nuestra. Este dato no ha sido publicado explícitamente en la población de Neukirchen et al., aunque de las gráficas publicadas por dicho grupo para la supervivencia de su población, ajustadas por la edad, también se puede inferir esta semejanza.
- El grupo de riesgo intermedio, incluye una población con una supervivencia definida que el IPSS no identifica. Presenta una supervivencia de 3,6 años que es ligeramente superior que la publicada por los grupos de Greenberg et al. y Neukirchen et al., 3,0 años y 2,6 ,respectivamente. En nuestra población el 60% de los pacientes son transfundidos o tratados con factores de crecimiento eritropoyéticos o granulocíticos. Sólo el 27% recibe 5-Azacitidina y, un 3% son trasplantados, el 10% restante recibe otros tratamientos como quimioterapias de inducción tipo LMA, lenalidomida, etc. Aunque estos datos no están disponibles de forma detallada en los dos grupos de comparación, sí se ha descrito en la población analizada por el grupo de Neurkirchen et al. que un 33% de los pacientes son tratados con quimioterapia de inducción y/o aloTPH. En nuestra población, la edad (92% mayores de 60 años), y la presencia de comorbilidades (66% de los pacientes incluidos en los grupos 2 o 3 del MDS-CI –tabla 14-), limitan aproximaciones terapéuticas mas agresivas como las aplicadas en el grupo de Neurkirchen et al. Esta peculiaridad de nuestra población



podría explicar que, un grupo de pacientes no incluidos en el alto riesgo pero de edad avanzada y frágiles se pueden haber beneficiado ligeramente de un manejo más conservador.

- El análisis de la supervivencia en nuestra población, en los grupos de alto y muy alto riesgo, sin embargo, no revela diferencias significativas comparadas con los estudios de Greenberg et al. y de Neukirchen et al. Las medianas de supervivencia para el grupo de alto riesgo y de muy alto riesgo son de 0,9 y de 0,6 años, respectivamente, en nuestra población. La población de Greenberg et al. presenta una mediana de supervivencia de 1,6 años en el grupo de alto riesgo (1,5 años cuando se ajusta a mayores de 60 años) y de 0,8 años en el grupo de muy alto riesgo (0,7 cuando se ajusta a la población mayor de 60 años). La población de Neukirchen et al. presenta una mediana de supervivencia de 1,2 años en el grupo de alto riesgo y de 0,8 años en el grupo de muy alto riesgo, sin mostrar los datos ajustados por la edad.

**Tabla 45. Supervivencia (mediana, años). Grupos de riesgo pronóstico IPSS-R**

Grupos de Riesgo	G1	G2	G3	G4	G5
	(Muy bajo)	(Bajo)	(Intermedio)	(Alto)	(Muy alto)
<b>Población Galicia</b>	NA	4.3	3.6	0.9	0.6
<b>Población Neukirchen et al.</b>	9.0	5.6	2.6	1.2	0.8
<b>Población Greenberg et al.</b>	8.8	5.3	3.0	1.6 (1.5 >60A)	0.8 (0.7 >60A)

### 5.4.5. Transformación a LMA

En nuestra población de estudio de SMD, la aplicación del IPSS-R también muestra una mayor capacidad discriminativa del riesgo de transformación a LMA que el IPSS. Identifica a un nuevo grupo, el intermedio según el IPSS-R, con una alta tasa de transformación a LMA, que antes no era diferenciado por IPSS.

**Tabla 46. Transformación a LMA. Población SMD de Galicia**

Grupos de Riesgo	T. transformación 25% (Años)	Tasa de incidencia (Anual)
<b>IPSS</b>		
Bajo	NA	2%
Int-1	NA	6%
Int-2	0.7	40%
Alto	0.4	91%
<b>IPSS-R</b>		
Muy bajo	NA	2%
Bajo	NA	4%
Intermedio	2.4	10%
Alto	0.8	29%
Muy alto	0.4	77%

*Tiempo a la transformación para el 25% de los sujetos de cada grupo. Tasas de incidencia para los grupos pronósticos del IPSS e IPSS-R.*

El tiempo de transformación a LMA en el 25% de los pacientes y la tasa de incidencia anual de LMA para cada grupo del IPSS y del IPSS-R en nuestra población se muestra en la tabla 46.

Cuando comparamos el tiempo de transformación a LMA entre los grupos de riesgo bajo/intermedio-1 del IPSS y los grupos de bajo/muy bajo riesgo del IPSS-R, así como, entre los grupos intermedio-2/alto del IPSS y el alto/muy alto del IPSS-R son similares. Con la aplicación del IPSS-R surge un nuevo grupo de riesgo, el intermedio, con un tiempo de transformación a LMA de 2,4 años, no identificado por el IPSS.

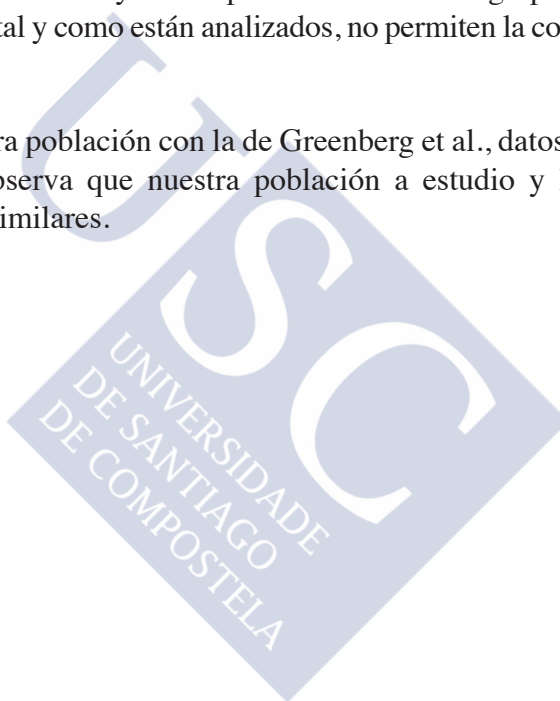
Por lo tanto, identificamos un nuevo grupo de pacientes con un riesgo de transformación a LMA, que el IPSS no es capaz de discriminar. Al igual que sucede con la supervivencia, tras reclasificar a los pacientes incluidos en nuestro estudio según el IPSS-R, observamos que este clasifica con más precisión.

Tabla 47. Tiempo a transformación a LMA del 25% de la población de SMD. Comparativa.

Grupos de Riesgo	Población Galicia	Población Greenberg et al.
<b>IPSS-R</b>		
Muy bajo	NA	NA
Bajo	NA	10.8
Intermedio	2.4	3.2
Alto	0.8	1.4
Muy alto	0.4	0.7

El tiempo de transformación a LMA en la población de Neukirchen et al. se describe como riesgo acumulado a los 2 y 5 años para cada uno de los grupos del IPSS-R, por lo que nuestros datos, tal y como están analizados, no permiten la comparativa directa con esta población.

Si comparamos nuestra población con la de Greenberg et al., datos que se muestran en la tabla 47, se observa que nuestra población a estudio y la publicada por Greenberg et al. son similares.



### 5.5. Análisis de la mortalidad

Cuando comparamos la mortalidad en nuestra población clasificada en grupos de riesgo según el IPSS y el IPSS-R (con / sin transformación a LMA) observamos que el IPSS-R clasifica a los pacientes con más precisión (tabla 48).

Si bien, el IPSS muestra dos grandes grupos respecto a mortalidad con transformación a LMA, que son los grupos bajo/intermedio-1 e intermedio-2/alto (15/13% vs 46/33%), el IPSS-R identifica un nuevo grupo intermedio de pacientes que se sitúa entre ambos, con una mortalidad con transformación a LMA de 21%.

**Tabla 48. Mortalidad de los pacientes con SMD de Galicia con / sin evolución a LMA.**

Grupo de Riesgo	Nº pacientes	Éxitus nº. (%)	Éxitus con LMA nº. (%)	Éxitus sin LMA nº. (%)
<b><u>P. Galicia. IPSS-R</u></b>				
Muy bajo	70	18 (26%)	2 (11%)	16 (89%)
Bajo	146	59 (40%)	10 (17%)	49 (83%)
Intermedio	59	29 (49%)	6 (21%)	23 (79%)
Alto	35	28 (80%)	8 (29%)	20 (71%)
Muy alto	29	25 (86%)	12 (48%)	13 (52%)
Total	339	159 (47%)	38 (24%)	121 (76%)
<b><u>P. Galicia IPSS</u></b>				
Bajo	145	46 (32%)	7(15%)	39(85%)
Intermedio-1	127	60(47%)	8(13%)	52(87%)
Intermedio-2	54	41(76%)	19(46%)	22(54%)
Alto	13	12(85%)	4(33%)	8(67%)
Total	339	159 (47%)	38 (24%)	121 (76%)

Tabla 49. Mortalidad de los pacientes con SMD con / sin evolución a LMA. Comparativa

Grupo de Riesgo IPSS-R	Nº pacientes	Éxito nº. (%)	Éxito con LMA nº. (%)	Éxito sin LMA nº. (%)
<b>P. Galicia.</b>				
Muy bajo	70	18 (26%)	2 (11%)	16 (89%)
Bajo	146	59 (40%)	10 (17%)	49 (83%)
Intermedio	59	29 (49%)	6 (21%)	23 (79%)
Alto	35	28 (80%)	8 (29%)	20 (71%)
Muy alto	29	25 (86%)	12 (48%)	13 (52%)
Total	339	159 (47%)	38 (24%)	121 (76%)
<b><u>P. Greenberg et al. IPSS-R</u></b>				
Muy bajo	1313	350(27%)	46(13%)	304(87%)
Bajo	2646	1053(40%)	174(17%)	861(83%)
Intermedio	1433	782(55%)	205(26%)	568(74%)
Alto	898	633(71%)	207(33%)	421(67%)
Muy alto	722	619(86%)	193(31%)	422(69%)
Total	7012	3437(49%)	825(24%)	2576(76%)

Al analizar la mortalidad de los pacientes de nuestra población y compararla con la publicada por el grupo de Greenberg et al., tanto globalmente como por grupos de riesgo según el IPSS-R, y tanto, con transformación o no a LMA, ambas poblaciones son similares excepto en el grupo de muy alto riesgo. En nuestra población, en este grupo de muy alto riesgo, la mortalidad con transformación a LMA es superior aunque la comparación es difícil debido al pequeño número de pacientes en nuestra muestra. Los datos se muestran en la tabla 49. A diferencia del grupo de Greenberg et al., con los datos obtenidos de nuestra población no podemos concluir que el grupo de riesgo intermedio tenga una supervivencia más próxima a los grupos de riesgo bajo y una mortalidad con transformación a LMA similar a los grupos de riesgo alto. El grupo de Neukirchen et al. no describe este dato por lo que no podemos hacer una comparativa con esta población.

### 5.6. Análisis de nuevas variables que mejoran el IPSS-R

El último objetivo de nuestro estudio fue incorporar nuevas variables al IPSS-R para intentar mejorar su capacidad predictiva de la supervivencia. Se han sugerido numerosas variables, además de las clásicas incluidas en el IPSS e IPSS-R, que proporcionen nueva información pronóstica en los pacientes con SMD. Entre estas variables se incluyen la dependencia transfusional [51, 52], la fibrosis de médula ósea [56, 64, 65, 66], la ferritina [67, 68], la LDH [76, 77, 78], la beta-2 microglobulina [79, 80] y las comorbilidades [69-75]. Nosotros estudiamos el impacto que sobre la predicción de la supervivencia del IPSS-R tienen las transfusiones previas, la LDH, la ferritina y las comorbilidades (medidas según el índice MDS-CI).

Como antecedente, podemos citar al Austrian MDS study group [91] que ha evaluado, de forma similar a nuestro estudio, diversas variables en una población de 400 pacientes con SMD. Realizaron un análisis multivariado que incluyó la ferritina, la edad, las comorbilidades (medidas según el índice de Sorrow) y las variables que componen el IPSS, hallando que todas ellas se encuentran asociadas de forma significativa a la supervivencia, con la excepción de la LDH, que lo hace únicamente en un análisis univariado. Con todas estas variables, han elaborado una nueva propuesta de índice pronóstico que sirva de ayuda en la toma de decisiones terapéuticas.

Nosotros hemos añadido al IPSS-R aplicado a los pacientes diagnosticados de SMD en Galicia, entre los años 2007 y 2011 e incluídos en este estudio, las siguientes variables: comorbilidades, transfusiones previas, LDH y niveles de ferritina para intentar mejorar su capacidad predictiva sobre la supervivencia.

#### 5.6.1. Análisis univariado de las nuevas variables

En primer lugar, la variable comorbilidades, ya ha sido estudiada por diversos grupos como un factor importante en la supervivencia. El índice de comorbilidades elaborado por Della Porta et al, específico para pacientes con SMD, ha sido el que nosotros hemos utilizado en este estudio y ha mostrado capacidad pronóstica estadísticamente significativa en un análisis univariado en nuestra población. La pertenencia de un paciente al grupo 2 del MDS-CI multiplica por 1,4 el riesgo de mortalidad, independiente del grupo de riesgo del IPSS-R. Aquellos pacientes que se clasifican en el grupo 3 del MDS-CI (tabla 14) tienen el doble de riesgo de fallecer, también independiente del grupo de riesgo del IPSS-R al que pertenezcan. Debemos resaltar, no obstante, que este factor, está relacionado con la edad de la población a estudio (muy envejecida en nuestra cohorte) por lo que su valor puede estar sobreestimado.

En segundo lugar, y de igual manera que las comorbilidades, la variable transfusiones previas (ya incluida en otros índices pronósticos como el WPSS [51]), se ha mostrado estadísticamente significativo en un análisis univariado como factor predictivo para el tiempo de supervivencia en nuestra población de SMD. Las transfusiones previas incrementan la mortalidad de un paciente al doble, independientemente del grupo pronóstico del IPSS-R al que pertenece.

De igual forma que en el análisis univariado, ambas variables, se muestran asociadas estadísticamente significativas en el análisis multivariado.

En tercer lugar, los niveles de ferritina han resultado ser un factor adverso en la supervivencia estadísticamente significativa, pero con un valor mucho menor que las variables antes citadas. El significado de este dato podría estar relacionado con el estado transfusional previo, que contribuye a la sobrecarga férrica y a las complicaciones derivadas del mismo. También puede ser reflejo de la actividad inflamatoria de las citocinas en los SMD, o relacionarse con el grado de eritropoyesis ineficaz que acompaña a estos pacientes y que puede deberse a la severidad de la anemia. No obstante, la ferritina no alcanza significación estadística en el análisis multivariado.

En cuarto lugar y por último, la LDH, en nuestra población de estudio, no ha resultado estar asociada estadísticamente significativa en el análisis univariado.

### **5.6.2. Análisis multivariado y performance del nuevo IPSS-R propuesto**

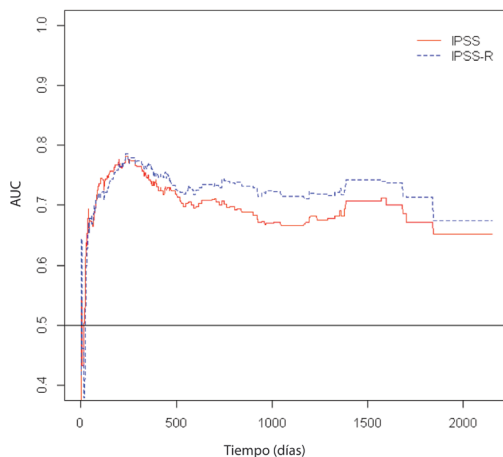
Al añadir las dos nuevas variables estudiadas (estadísticamente significativas en el análisis multivariado : índice de comorbilidades y transfusiones previas) al IPSS-R, observamos que la capacidad de este nuevo índice para predecir la supervivencia se ve notablemente mejorada desde el diagnóstico y a lo largo del periodo de seguimiento, como muestran las curvas ROC y la AUC temporal (figuras 31, 32 y 33).

Podemos concluir, que al igual que el IPSS-R mejora al sistema tradicional (IPSS), la adición del índice de comorbilidades de Malcovatti y el estado transfusional previo, mejoran el IPSS-R.

Dado que, al añadir estas dos nuevas variables al IPSS-R, demostramos que la capacidad de predicción de la supervivencia se ve mejorada, proponemos, la necesidad de modificarlo incluyéndolas, y estableciendo para cada una de ellas una puntuación acorde a su peso en el índice resultante.

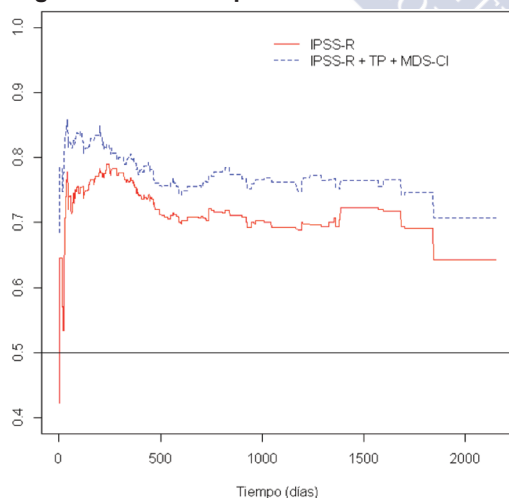
Del mismo modo, nos proponemos desarrollar un índice espacio-temporal que mejore el manejo de estos pacientes a lo largo del tiempo acorde a la situación clínica y biológica de la patología. Esto permitiría establecer la clasificación del riesgo de mortalidad y de transformación a LMA adaptada a cada paciente de forma individual, teniendo en cuenta todos los factores que influyen en la historia natural de la enfermedad.

**Figura 19. AUC temporal para IPSS e IPSS-R. Supervivencia**



Representación de la AUC temporal para IPSS y IPSS-R, siguiendo modelos de regresión de Cox.

**Figura 33. AUC temporal. IPSS-R e IPSS-R + TP + MDS-CI. Supervivencia**



Representación de la AUC temporal para IPSS-R e IPSS-R con transfusión previa y MDS-CI, siguiendo modelos de regresión de Cox.



## **6. CONCLUSIONES**



1. Los SMD en la población de Galicia estudiada presentan una incidencia de 3,1 casos/100000 habitantes/año. La mediana de edad es de 78 años, y un 92% de pacientes es mayor de 60 años. La distribución por sexo es de 1,3 hombres por cada mujer. La población de SMD gallega estudiada presenta una incidencia menor, una edad mayor y la misma distribución por sexo que las grandes series publicadas.
2. La población de SMD de Galicia estudiada, se distribuye en subgrupos de diagnóstico según la clasificación de la OMS 2001 y 2008 de forma similar a las grandes poblaciones publicadas.
3. La población de SMD de Galicia estudiada, presenta unos valores para las variables contempladas en el IPSS y en el IPSS-R (grupos citogenéticos, hemoglobina, plaquetas y neutrófilos) equivalente a las publicadas, por lo que es posible la posterior comparación de poblaciones, y la validación del IPSS-R en nuestra muestra.
4. En la población de SMD de Galicia estudiada, los resultados obtenidos de la reclasificación, aplicando el IPSS-R evidencia una mayor capacidad de predecir la supervivencia de estos pacientes que el IPSS. Cada uno de los grupos del IPSS es redistribuido con el IPSS-R en grupos de riesgo más ajustados a la supervivencia real de los pacientes. Este hecho es más evidente en el grupo intermedio-1 del IPSS.
5. En la población de SMD de Galicia a estudio, la aplicación del nuevo índice (IPSS-R) no aumenta la capacidad de predicción del riesgo de transformación a LMA respecto al IPSS a partir de los 18 meses de seguimiento.
6. En la población de SMD de Galicia estudiada, observamos que la utilización del IPSS-R identifica un nuevo grupo, el grupo de riesgo intermedio, con una supervivencia y un riesgo de evolución a LMA claramente diferenciado de los grupos de muy bajo y bajo riesgo, y de los grupos de alto y muy alto riesgo del IPSS-R, que no era identificado por el IPSS.
7. En la población de SMD de Galicia estudiada, al añadir las dos nuevas variables por nosotros propuestas (índice de comorbilidades y transfusiones previas) al IPSS-R, observamos que la capacidad de este nuevo índice, para predecir la supervivencia, se ve mejorada, de forma estadísticamente significativa.

## **7. BIBLIOGRAFÍA**



1. Bennet JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C .Proposals for the classification of the myelodysplastic síndromes. Br J Haematol 1982; 51: 189-199.
2. Cazzola M, Malcovatti L. Myelodysplastic Syndromes – coping with ineffective hematopoiesis. N Engl J Med 2005; 352: 536-538.
3. Vardiman JW. The new World Health Organization classification of myeloid neoplasms: QandA with James W. Wardiman, MD. Clin Adv Hematol Oncol 2003 Jan;1(1): 18,21.
4. Mario Cazzola, Matteo G. Della Porta, Erica Tavaglino, and Luca Malcovati. Classification and prognostic Evaluation of Myelodysplastic Syndromes. Seminars in Oncology 38 (5), October 2011, pp 627-634.
5. Goldberg SL, Chen E, Corral M, Guo A, Mody-Patel N, Pecora AL, et al. Incidence and clinical complications of myelodysplastic síndromes among United States Medicare beneficiaries. J Clin Oncol. 2010;28:2847-52.
6. Guías españolas de diagnóstico y tratamiento de los síndromes mielodisplásicos y la leucemia mielomonocítica crónica. Haematológica. Volumen 97, suplemento 5, abril 2012.
7. Daniel J. De angelo and Richard M Stone. Myelodysplastic síndromes: Biology and treatment. Haematology, basic principles and practice. Fifth edition. Chapter 67. 1051-72.
8. Williamson P.J, Kruger A.R, Reynolds P.J, Hamblin T.J and Oscier D.G. Establishing the incidence of myelodysplastic síndrome. Br. J. Haematol.1994; 87, 743 – 745.
9. Aul C, Gattermann N, Schneider W. Age related incidence and other epidemiological aspects of myelodysplastic síndromes.Br J Haematology 1992; 82 (2): 358-367.
10. Catenacci, D.V. and Schiller, G.J Myelodysplastic Syndromes: a comprehensive review. Blood Rev. 2005; 19(6), 301-19.
11. Strom SS, Gu Y, Gruschkus SK, Pierce SA, Estey EH Risk factors of myelodysplastic síndromes: a case-control study. Leukemia 2005;19: 1912-1918.

12. Owen CJ, Toze CL, Koochin A et al. Five new pedigrees with inherited RUNX1 mutations causing familial platelet disorder with propensity to myeloid malignancy. *Blood* 2008;112(12):4639-4645.
13. La citología óptica en el diagnóstico hematológico. S. Woessner Casas. L. Florensa Brichs. Capítulo 7. P 285-346.
14. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein SH, Thiele J, Vardiman JW. WHO classification of tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. P. 18-30. IARC, Lyon.
15. Valent P, Horny HP, Bennet JM, Fonatsch C, Germing U, Greenberg P, et al. Definitions and standars in the diagnosis and treatment of the myelodysplastic síndromes: Consensus statements and report from a working conference. *Leuk Res* 2007; 31 (6): 727-36.
16. Vallespi T, Imbert M, Mecucci C, Preudhomme c, Fenaux P. Diagnosis, classification, and cytogenetics of myelodisplastic síndromes. *Haematologica* 1998; 83, 258-275.
17. Lai JL, Preudhomme C, Zandecki M, Flactif M, Vanrumbeke M, Lepelley P, Wattel E, Fenaux p. Myelodysplastic Syndromes and acute myeloid leukemia with 17p deletion. An entity characterized by specific dysgranulopoiesis and high incidence of p53 mutations. *Leukemia* 1995;9: 370-381.
18. Van de Loosdrecht AA, Westers TM, Westra AH, et al. Identification of distinct prognosis subgroups in low and intermediate-1 risk myelodysplastic síndromes by flow cytometry. *Blood* 2008; 111 (3): 1067-77.
19. Del Canizo MC, Fernandez ME, Lopez A et al. Immunophenotypic analysis of myelodysplastic síndromes. *Haematologica* 2003;88(4):402-407.
20. Della Porta MG, Malcovati L, Invernizzi R, Travaglino E, Pascutto C, Maffioli M, Galli A, Boggi S, Pietra D, Vanelli L, Marseglia C, Levi S, Arosio P, Lazzarino M, Cazaola M, (2006). Flow Cytometry evaluation of erithroid displasia in patients with myelodysplastic síndrome. *Leukemia* 2006 Apr;20: 549-555.
21. Kussic SJ, Wood BL. Four-color flow cytometry identifies virtually all cytogenetically abnormal bone marrow samples in the workup of non-CML myeloproliferative disorders. *Am J Clin Pathol* 2003;120: 854-865.

22. TM Westers, R Ireland, W Kern, C Alhan, JS Balleisen, P Bettelheim, et al. Standardization of flow cytometry in myelodysplastic síndromes: a report from an international consortium and the European LeukemiaNet Working Group. *Leukemia* 2012; 26, 1730-1741.
23. Onley HJ, Le beau MM (2007). Evaluation of recurring cytogenetic abnormalities in the treatment of myelodysplastic síndromes. *Leuk Res* 31: 427-434.
24. Wong AK, Fang B, Zhang L, Guo X, Lee S, Schreck R. Loss of the Y chromosome: an age related or clonal phenomenon in acute myelogenous leukemia/myelodysplastic síndrome? *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132:1329-1332.
25. Bernasconi, P et al. World Health Organization classification in combination with cytogenetic markers improves the prognostic stratification of patients with the novo primary myelodysplastic síndromes. *Br. J Haematol.*2007; 137, 193-205.
26. Haase D, Gerning U, Schanz J, et al. New insights into the the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients. *Blood* 2007; 110: 4385-4395.
27. Sole F, Luño E, Sanzo C, et al. Identification of novel cytogenetic markers with prognostic significance in a series of 968 patients with primary myelodysplastic síndromes. *Haematologica* 2005; 90:1168-1178.
28. Pozdnyakova O, Miron PM, Tang G, et al. Cytogenetic abnormalities in a series of 1029 patients with myelodysplastic síndromes: a report from the the US with a focus on some undefined single chromosomal abnormalities. *Cancer* 2008; 113:3331-3340.
29. Jean-Pierre J. Issa The myelodysplastic síndrome as a prototypical epigenetic disease. *Blood* 2013;121(19):3811-3817.
30. Boulwood J, Pellagatti A, Cattani H et al. Gene expression profiling of CD34+ cells in patients with the 5q- síndrome. *Br J Hematol* 2007; 139: 578-589.
31. Jiang Y, Dunbar A, Gondek LP, et al. Aberrant DNA methylation is a dominant mechanism in MDS progression to AML. *Blood* 2009; 113: 1315-1325.
32. Timothy Graubert and Matthew J. Walter. Genetics of Myelodysplastic Syndromes: New Insights. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2011; 2011:543-9. Doi 10.1182/ASH education-2011.1.543.

33. Rafael Bejar, Kristen Stevenson, M.S., Omar Abdel-Wahab, Naomi Galili, Björn Nilsson, Guillermo Garcia-Manero, Hagop Kantarjian, Azra Raza, Ross L. Levine, Donna Neuberg, Benjamin L. Ebert. Clinical Effect of Point Mutations in Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med* 2011; 364:26 2496-506.
34. Langemeijer SM, Kuiper RP, Berends M, et al. Acquired mutation in TET2 are common in myelodysplastic síndromes. *Nat Genet* 2009;41:838-842.
35. Kordasti SY, Afzali B, Lim Z, et al. IL-17-producing CD4 (+) T cells, pro-inflammatory cytokines and apoptosis are increased in low risk myelodysplastic síndrome. *Br J Haematol* 2009; 145: 64-72.
36. Chamuleau, M.E. et al. Immune mediated autologous cytotoxicity against hematopoietic precursor cells in patients with myelodysplastic síndrome. *Haematologica* 2009; 94, 496-506.
37. Fozza C, Contini S, Galleu A, et al. Patients with myelodysplastic síndrome display several T-cell expansions which are mostly polyclonal in the (CD4+) subset and oligoclonal in the (CD8+) subset. *Exp Hematol* 2009; 37: 947-955.
38. Kochenderfer JN, Kobayashi S, Wieder ED, Su C, Molldrem JJ. Loss of T-lymphocyte clonal dominance in patients with myelodysplastic síndrome responsive to immunosuppression. *Blood* 2002; 100: 3639-3645.
39. Josanova, A. Et al. Cyclosporin A therapy in hypoplastic MDS patients and certain refractory anaemias without hypoplastic bone marrow. *Br. J. Haematol.* 1998; 100, 304-309.
40. Molldrem JJ, Leifer E, Bahceci E, et al. Antithymocyte globulin for treatment of the bone marrow failure associated with myelodysplastic síndromes. *Ann. Intern. Med.* 2002. Aug 6;137(3):156-163.
41. Keith T, Araki Y, Ohyagi M et al. Regulation of angiogenesis in the bone marrow of myelodysplastic síndromes transforming to overt leukaemia. *Br J Haematol* 2007; 137 : 206-15.
42. Aguayo, A et al. Angiogenesis in acute and chronic leukemias and myelodysplastic syndromes. *Blood* 2000; 96, 2240-2245.
43. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD,. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002; 100(7): 2292-302.

44. Vardiman J.W. et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009;114, 937-951.
45. Cazzola M. Risk assessment in myelodysplastic síndromes and myelodisplastic/myloproliferative neoplasms. *Haematologica* 2011; 96: 349-52.
46. Sanz GF, Sanz MA, Greenberg PL. Prognostic factors and scoring systems in myelodysplastic síndromes. *Haematologica* 1998; 83 (4):358-68.
47. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, Sanz M, Vallespi T, Hamblin T, Oscier D, Ohyashiki K, Toyama K, Aul C, Mufti G, Bennet J. International Scoring System for evaluating prognosis in myelodysplastic Syndromes. *Blood* 1997 89(6):2079-88.
48. Sanz GF, Sanz MA, Vallespi T, CanizoMC, Torrabadella M, García S et al. Two regresión models and a scoring system for predicting survival and planning treatment in myelodysplastic síndromes: a multivariate analysis of prognostic factors in 370 patients. *Blood* 1989 (74):395-408.
49. García – Manero G, Shan J, Faderl S, et al. A prognostic score for patients with lower risk myelodysplastic síndrome. *Leukemia* 2008; 22: 538-543.
50. Kantarjian H, O’Brien S, Ravandi F, et al. Proposal for a new risk model in myelodysplastic síndrome that accounts for events not considered in the original International Prognostic Scoring System. *Cancer*. 2008; 113:1351-61.
51. Malcovati L, Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, Boni M, Travaglini E, et al. Prognostic factors and live expentancy in myelodysplastic síndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decisi3n making. *J Clin Oncol* 2005; 23 (30): 7594-603.
52. Malcovatti L, Germing U, Kuendgen A, et Al. Time dependent prognostic Score System for predicting survival and leukemic evolution in myelodisplastic síndromes. *J Clin Oncol* 2007; 25:3503-3510.
53. Alessandrino EP, Della Porta MG, Bacigalupo a, Van Lint MT, Falda M, Onida F, et al. WHO classification and WPSS predict posttransplantation outcome in patients with myelodysplastic síndrome: a study from the grupo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). *Blood* 2008; 112 (3): 895-902.



54. Assemisen AM, Giagounidis A. If ain't broke, don't fix it!. *Haematologica* 2011; 96: e44.
55. Tong WG, Quintás-Cardama A, Kadia T, Borthakur G, Jabbour E, Ravandi F, Faderl S, Wierda W, Pierce s, Shan J, Bueso-Ramos C, Kantarjian H, Garcia-Manero G. Predicting survival of patients with hypocellular myelodysplastic síndrome: development of a disease-specific prognostic soring system. *Cancer* 2012. Volume 118, Issue 18 4462-4470.
56. Greenberg, P.L. et al. Revised international Prognostic scoring system for Myelodysplastic Syndromes. *Blood* 2012;120, 2454-2465.
57. Córdoba I, González-Porras JR, Such E, Nomdedeu B, Luno E, de Paz R, et al. The degree of neutropenia has a prognostic impact in low risk myelodysplastic síndrome. *Leuk Res* 2012; 36(3): 287-92.
58. Massimo Breccia, Giuseppina Loglisci, Adriano Salaroli, Paola Finsinger, Alessandra Serrao, Luigi Petrucci, Giuliana Alimena. Neutropenia at baseline could indicate por prognosis in low/intermediate risk myelodysplastic síndrome patients. *Leuk Res* 2012;36 : 546-7.
59. Malcovatti L, Della Porta MG, Strupp C, Ambaglio I, Kuendgen A, Natchkamp K, et al. Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplatic Syndrome and its integration into the810 WHO classification-based Prognostic Score SYSTEM (WPSS). *Haematologica*. 2011; 96 (10):1433-40.
60. Massimo Breccia, Giuseppina Loglisci, Paola Finsinger, Adriano Salaroli, Alessandra serrao, Giuliana Alimena. The degree of anemia has an impact on survival in myelodisplastic syndrome patients classified with WPSS. *Haematologica* 2011;96(12):e45.
61. González-Porras JR, Córdoba I, Such E, Nomdedeu B, Vallespi T, Carbonell F, et al. Prognostic impact of severe thrombocytopenia in low risk myelodysplastic síndrome. *Cancer* 2011; 117(24):5529-37.
62. Schanz J, Steidl C, Fonatsch C, Pfeilstocker M, Nosslinger T, Tuechler H, et al. Coalesced multicentric analysis of 2351 patients with myelodysplastic síndromes indicates an underestimation of poor-risk cytogenetics of myelodysplastic síndromes in the international prognostic scoring system. *J.Clin Oncol* 2011; 29(15):1963-70.

63. Schanz j, Tuchler H, Sole F, Mallo M, Luno E, Cervera J, et al. New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic síndromes and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. *J. Clin Oncol* 2012; 30 (8) :820-9.
64. Verburgh E, Achten R, Maes B., et al. Additional prognostic value of bone marrow histology in patients subclassified according to the International Prognostic Scoring System for myelodysplastic síndromes. *J Clin Oncol.* 2003;21(2):273-282.
65. Buesche G, Teoman H, Wilczak W et al. Marrow fibrosis predicts early fatal marrow failure in patients with myelodysplastic síndromes. *Leukemia* 2008;22(2):313-322.
66. Della Porta MG, Malcovati L, Boveri E, et al. Clinical relevance of bone marrow fibrosis and CD34-positive cell clusters in Primary Myelodysplastic síndromes. *J Clin Oncol.* 2009;27(5):754-762.
67. Sanz G, Nomdedeu B, Such E, Bernal T, Belkaid M, Ardanaz MT, et al. Independent impact of iron overload and transfusión dependency on survival and leukemic evolution in patients with myelodysplastic síndrome. *ASH Annual Meeting Abstracts.* *Blood* 2008; 112 (11): 640.
68. Kikuchi S, Kobune M, Iyama S, Sato T, Murase K, Kawano Y, Takada K, Ono K, Hayashi T, Miyanishi K, Sato Y, Takimoto R, Kato J. Prognostic significance of serum ferritin level at diagnosis in myelodysplastic síndrome. *Int J Hematol.* 2012 May;95(5):527-34.
69. Matteo G. Della Porta, LLaria Ambaglio, Marta Ubezio, Erica Travaglino, Cristiana Pascutto, and Luca Malcovati. Clinical evaluation of extrahematological comorbidity in myelodysplastic síndromes: ready-to-wear versus made-to-measure tool. *Haematologica* 2012; 97(4).
70. Massimo Brescia, Vincenzo Federico, Roberto Latagliata, Caterina Mercanti, Gianna Maria DÉlia, Laura Cannella, Giuseppina Loglisci, Adriano Salaroli, Michelina Santopietro, Giuliana Alimena. Evaluation of comorbidities at diagnosis predicts putcome in myelodysplastic síndrome patients. *Leukemia Research* 2011; (35) 159-162.

71. Sorror ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT) specific specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* 2005; 106 (8): 2912-9.
72. Lee SJ, Lindquist K, Segal MR, Covinsky KE. Development and validation of a prognostic index for 4-year mortality in older adults. *JAMA* 2006; 295 (7): 801-8.
73. Ramos F, Pedro C, de Paz R, Insunza A, Tormo M, Díez-Campelo M, Xicoy B, Salido E, Sánchez del Real J, Arenillas L, Florensa L, Solé F, Sanz GF. Prognostic impact of performance status and comorbidity on the overall survival of patients with myelodysplastic Syndromes: A prospective evaluation. *Leuk Res* 2011; 35 (Suppl. 1): Abstract 315. P. S126.
74. Della Porta MG, Malcovatti 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 síndrome. *Haematologica* 2011; 96(3): 441-9.
75. Breccia M, Federico V, Loglisci G, Salaroli A, Serrao A, Alimena G, . Evaluation of overall survival according to myelodysplastic síndrome-specific comorbidity index in a large series of myelodysplastic síndromes. *Haematologica* 2011;96 (10): e41-2.
76. Wimazal F, Sperr WR, Kundi M, et al. Prognostic value of lactate dehydrogenase activity in myelodysplastic síndromes. *Leuk res.* 2001;25(4):287-294.
77. Germing U, Hildebrandt B, Pfeilstocker M, et al. Refinement of the international prognostic scoring system (IPSS) by including LDH as an additional prognostic variable to improve risk assessment in patients with myelodysplastic síndromes. *Leukemia.* 2005;19(12):2223-31.
78. Wizamal F, Sperr WR, Kundi M, et al. Prognostic significance of serial determinations of lactate dehydrogenase (LDH) in the follow-up of patients with myelodysplastic síndromes. *ANN Oncol.* 2008;19(5):970-976.
79. Gatto S, Ball G, Onida F, et al. Contribution of beta-2 microglobulin levels to the prognostic stratification of survival in patients with myelodysplastic syndrome (MDS). *Blood.* 2003 sep 1;102(5): 1622-5.

80. Neumann F, Gattermann N, Barthelmes HU, et al. Levels of beta 2 microglobulin have a prognostic relevance for patients with myelodysplastic síndrome with regard to survival and the risk of transformation into acute myelogenous leukemia. *Leuk Res.* 2009 feb;33(2):232-6.
81. Kao JM, McMillan A, Greenberg PI, International MDS Risk analysis workshop (IMRAW)/IPSS reanalyzed: impact of cytopenias on clinical outcomes in myelodysplastic síndromes. *Am J Hematol* 2008; 83:765-70.
82. Pomeroy C, Oken MM, Rydell RE, et al. Infection in the myelodysplastic síndromes. *Am J Med* 1991; 90:338-344.
83. Neukirchen J, Blum S, Kuendgen A, et al. Platelet counts and hemorrhagic diathesis in patients with myelodysplastic síndromes. *Eur J Haematol.* 2009 Nov; 83(5):477-82.
84. Kantarjian H, Giles F, List A, et al. The incidence and impact of thrombocytopenia in myelodysplastic síndromes. *Cancer* 2007 May 1;109(9):1705-14.
85. Ulrich Germing, Guido Kobbe, Rainer Haas, Norbert Gattermann. Myelodysplastic Syndromes: Diagnosis, Prognosis, and Treatment. *Deutsches Arzteblatt International* 2013;110(46):783-90.
86. Terry M. Therneau and Patricia M. Grambsch. *Modeling Survival Data: Extending the Cox Model.* Springer, New York, 2000. ISBN 0-387-98784-3.
87. Therneau T (2014). A Package for Survival Analysis in S. R package version 2.37-7, <http://CRAN.R-project.org/package=survival>.
88. Heagerty PJ, Lumley T, Pepe MS Time-dependent ROC curves for censored survival data and a diagnostic marker. *Biometrics* 2000;56:337-344.
89. Schroeder MS, Culhane AC, Quackenbush J, Haibe-Kains B. survcomp: an R/Bioconductor package for performance assessment and comparison of survival models. *Bioinformatics* 2011;27: 3206-3208.
90. Memoria 2009. Sistema Público de Saúde de Galicia. SERGAS. Xunta de Galicia.

91. Wolfgang R. Sperr, Michael Kundi, Friedrich Wimazal, Thomas Nöslinger, Anabel Schönmetzler-Makrai, Reinhard Stauder, Otto Krieger, Judith Neukirchen, Ulrich Germing, Michael Pfeilstöcker. Proposed score for survival of patients with myelodysplastic síndromes. Eur J Clin Invest 2013; 43(11): 1120-1128.

