

**TRABAJO DE FIN DE GRADO**

**“REEVALUACIÓN DE 54 CASOS DE  
SMD SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DE  
LA OMS 2016”**



---

**Universidad de Valladolid**

FACULTAD DE MEDICINA

PRESENTADO POR: RAQUEL GARCÍA ABREUT

TUTORIZADO POR: JAVIER GARCÍA FRADE

Valladolid, junio de 2019

## RESUMEN

---

El Síndrome Mielodisplásico es una entidad que cobra cada vez más importancia dada su relación con la edad avanzada y el aumento progresivo de la esperanza de vida. Aparece como la alteración de un clon de células madre de la médula ósea produciendo anomalías en la funcionalidad y morfología de las tres líneas hematopoyéticas. Suelen debutar por hematemetría alterada como anemia, leucocitopenia y/o plaquetopenia, por tanto producirán síndromes anémicos, infecciosos y/o hemorrágicos.

El diagnóstico se lleva a cabo a través del estudio de la sangre periférica y la médula ósea y en cuanto al tratamiento, este se fundamenta en terapias de soporte, quimioterapia y trasplante. Por otro lado, se diferencian varios subtipos en la clasificación de la OMS 2016 que sigue como criterios el porcentaje de blastos en sangre periférica y médula, citogenética, líneas con displasia y porcentaje de sideroblastos en anillo. La clasificación pronóstica IPSS es también de elevada importancia a la hora de plantear el manejo y el tratamiento del enfermo.

A partir de una muestra de 54 pacientes tratados en el servicio de hematología del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid durante enero de 2014 a enero de 2018, se lleva a cabo un estudio retrospectivo cuyo objetivo es determinar la supervivencia de los individuos de la muestra así como, hacer un retrato descriptivo de la misma. Para ello, se recogen una serie de variables de las historias clínicas de los pacientes, que posteriormente se analizan utilizando estadística descriptiva en el programa SPSS Statistics.

Se estudian las variables edad, sexo, citopenias al diagnóstico, evolución a LMA, dependencia transfusional, tratamiento empleado, proporción de subtipos de SMD y relación con algunas de las variables anteriores, índice pronóstico IPSS y la supervivencia.

Al final del estudio se concluye que la muestra sigue casi rigurosamente la epidemiología ya conocida de la enfermedad (edad media, citopenias al diagnóstico etc.) exceptuando el sexo, que no existe aumento de prevalencia en varones, siendo la proporción entre hombre y mujeres de 1:1. La supervivencia media fue de 67 meses, muy alta para el SMD, ello se debe a la gran proporción de pacientes con bajo riesgo. En función del IPSS, la mediana de supervivencia para bajo riesgo es de sesenta y ocho meses, para intermedio-1 sesenta y siete, intermedio-2 siete meses y alto veintidós meses.

## ÍNDICE

---

I. INTRODUCCIÓN.....	4
Epidemiología .....	4
Clínica.....	4
Diagnóstico .....	5
Diagnóstico diferencial .....	6
Clasificación .....	6
Tratamiento.....	7
Pronóstico.....	8
II. OBJETIVOS.....	10
III. MATERIAL Y MÉTODOS.....	10
IV. RESULTADOS .....	12
V. DISCUSIÓN .....	18
VI. CONCLUSIONES.....	19
VII. BIBLIOGRAFÍA .....	20
VIII. ANEXO.....	21

## I. INTRODUCCIÓN

---

Bajo la denominación de “Síndrome Mielodisplásico” se engloban varias enfermedades hematológicas que comparten características comunes, pero que a su vez, cada una de ellas está conferida de aspectos diferenciales que requieren un manejo diferente y especializado. El fundamento patológico principal es la aparición de un clon celular displásico de células madre hematopoyéticas en la médula ósea, que condiciona la producción de células sanguíneas anormales. Este hecho implica una alteración en la proliferación y diferenciación celular que conlleva apoptosis intramedulares y éstas a su vez, a citopenias de las líneas hematopoyéticas en diferente grado y afectación; a pesar de objetivarse paradójicamente, una médula ósea normo o hiper celular. Los pacientes afectados de esta entidad presentarán más riesgo de sufrir síndrome anémico, sangrados y/o infecciones dependiendo de las líneas alteradas. Por otra parte, también es frecuente la evolución a leucemia mieloide aguda (LMA) que se asocia a un pronóstico infausto.

### **Epidemiología:**

Es la neoplasia hematológica más frecuente y afecta predominantemente a población de edad avanzada, aunque también puede cursar en jóvenes (<10% en menores de 50 años). Esto explica por qué la incidencia se incrementa conforme aumenta la edad de la población llegando a cifras de 32 casos por 100.000 personas al año en mayores de 80 años, sin embargo, la incidencia en la población general es de 2-4 casos por 100.000 personas al año.(1) Debido a esta relación con la edad y teniendo en cuenta que la esperanza de vida aumenta, se prevé que esta enfermedad sea cada vez más frecuente. Otro dato de interés es que se aprecia un ligero predominio en el sexo masculino.

Existen factores ambientales relacionados con su aparición, tales como exposición a químicos (principalmente el benceno), la radiación y la quimioterapia. También se ha asociado a enfermedades genéticas (trisomía 21, anemia de Fanconi, ataxia telangiectásica...), otras enfermedades hematológicas (anemia paroxística nocturna y neutropenia congénita) y alteraciones del sistema conectivo (polimialgia reumática, pioderma gangrenoso, enfermedad de Behçet...)(2).

### **Clínica:**

No es muy específica. En muchas ocasiones son diagnosticados al ser derivados al hematólogo por su médico de atención primaria, al objetivarse citopenias en un análisis sanguíneo de rutina. La sintomatología más frecuente es el síndrome anémico: astenia,

palpitaciones, intolerancia al ejercicio, disnea etc., lo siguiente en frecuencia son las infecciones y por último las hemorragias. La exploración física, en caso de existir algo destacable, es concordante con la sintomatología del paciente: palidez (6%), signos de infección, hematomas o petequias (26%). La hepatoesplenomegalia o adenopatías no son frecuentes(2).

### **Diagnóstico:**

El diagnóstico se fundamenta en la clínica y el estudio de la sangre periférica y la médula ósea. En cuanto a la sangre periférica, primero se lleva a cabo un recuento de células sanguíneas para determinar las citopenias que existen y posteriormente y un frotis donde se evalúa la morfología celular. Las alteraciones pueden ser varias y afectar a las tres líneas. Eritrocitos: anisocitosis, esquistocitos, poiquilocitosis, punteado basófilo, eritroblastos circulantes; Leucocitos: hipogranulación, segmentación nuclear anormal, vacuolización citoplasmática, formas pseudo-pelger; Plaquetas: anisocitosis, plaquetas gigantes, micromegacariocitos circulantes. También es importante la bioquímica sanguínea, donde pueden aparecer aumento de la LDH, hiperbilirrubinemia (por el incremento de apoptosis intramedular por eritropoyesis ineficaz), e hiper o hipogammaglobulinemia(1).

El estudio de médula ósea se puede realizar por dos vías, aspiración y biopsia. Si bien las dos técnicas son igual de buenas para determinar displasia celular, la estructura de la médula sólo se puede determinar por la biopsia, siendo esta por tanto indicada especialmente para SMD con fibrosis medular o los que cursan con hipoplasia medular.

Es importante reparar en tres aspectos, la displasia (si existe diseritropoyesis, disgranulopoyesis y/o distrombopoyesis), el porcentaje de blastos y si hay o no sideroblastos en anillo (mediante la tinción de hierro) y cuántos. Consideramos displasia relevante si las células afectas suponen un 10% o más del total, y en cuanto al porcentaje de blastos, este debe de ser inferior al 20%, puesto que si fuese mayor estaríamos ante una leucemia mieloide y no un síndrome mielodisplásico. La celularidad generalmente estará aumentada o será normal pero existen SMD que cursan con hipoplasia.

Por último, se realiza un estudio citogenético y de biología molecular para completar el diagnóstico. La citogenética se analiza con un cariotipo y es importante porque tiene implicación pronóstica. De entre las más frecuentes están la pérdida parcial o total del cromosoma 5 y el 7, la trisomía del 8, la delección del 17p y el 20q. Con toda esta información es suficiente para el diagnóstico y la distribución en subtipos según la clasificación de la OMS 2016(3).

## Diagnóstico diferencial:

Es importante realizar el diagnóstico diferencial con otras enfermedades, principalmente hematológicas, que puedan compartir síntomas y signos con el SMD y hacer el proceso diagnóstico más complejo. Importante descartar estas patologías antes de etiquetar incorrectamente de síndrome mielodisplásico: anemias sideroblásticas hereditarias, citopenias idiopáticas de significado incierto, leucemia mieloide aguda, leucemia mielomonocítica crónica, infección por VIH, síndromes mieloproliferativos/mielodisplásicos con trombocitosis y sideroblastos en anillo, aplasia medular, mielofibrosis, desnutrición y toma de medicamentos (micofenolato de mofetilo, ácido valproico, alemtuzumab...)(4).

Hay situaciones en las que el diagnóstico diferencial es aún más difícil, por ejemplo diferenciar convenientemente un SMD con mielofibrosis de una mielofibrosis idiopática, o un SMD hipocelular de una aplasia medular.

## Clasificación:

<b>CLASIFICACION OMS 2016</b>					
<b>Table 15. PB and BM findings and cytogenetics of MDS</b>					
Name	Dysplastic lineages	Cytopenias*	Ring sideroblasts as % of marrow erythroid elements	BM and PB blasts	Cytogenetics by conventional karyotype analysis
MDS with single lineage dysplasia (MDS-SLD)	1	1 or 2	<15% <sup>†</sup> <5% <sup>†</sup>	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any, unless fulfills all criteria for MDS with isolated del(5q)
MDS with multilineage dysplasia (MDS-MLD)	2 or 3	1-3	<15% <sup>†</sup> <5% <sup>†</sup>	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any, unless fulfills all criteria for MDS with isolated del(5q)
<b>MDS with ring sideroblasts (MDS-RS)</b>					
MDS-RS with single lineage dysplasia (MDS-RS-SLD)	1	1 or 2	≥15% <sup>†</sup> ≥5% <sup>†</sup>	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any, unless fulfills all criteria for MDS with isolated del(5q)
MDS-RS with multilineage dysplasia (MDS-RS-MLD)	2 or 3	1-3	≥15% <sup>†</sup> ≥5% <sup>†</sup>	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any, unless fulfills all criteria for MDS with isolated del(5q)
MDS with isolated del(5q)	1-3	1-2	None or any	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	del(5q) alone or with 1 additional abnormality except -7 or del(7q)
<b>MDS with excess blasts (MDS-EB)</b>					
MDS-EB-1	0-3	1-3	None or any	BM 5%-9% or PB 2%-4%, no Auer rods	Any
MDS-EB-2	0-3	1-3	None or any	BM 10%-19% or PB 5%-19% or Auer rods	Any
<b>MDS, unclassifiable (MDS-U)</b>					
with 1% blood blasts	1-3	1-3	None or any	BM <5%, PB = 1%, <sup>‡</sup> no Auer rods	Any
with single lineage dysplasia and pancytopenia	1	3	None or any	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any
based on defining cytogenetic abnormality	0	1-3	<15% <sup>§</sup>	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	MDS-defining abnormality
Refractory cytopenia of childhood	1-3	1-3	None	BM <5%, PB <2%	Any

\*Cytopenias defined as: hemoglobin, <10 g/dL; platelet count, <100 × 10<sup>9</sup>/L; and absolute neutrophil count, <1.8 × 10<sup>9</sup>/L. Rarely, MDS may present with mild anemia or thrombocytopenia above these levels. PB monocytes must be <1 × 10<sup>9</sup>/L.  
<sup>†</sup>If SF3B1 mutation is present.  
<sup>‡</sup>One percent PB blasts must be recorded on at least 2 separate occasions.  
<sup>§</sup>Cases with ≥15% ring sideroblasts by definition have significant erythroid dysplasia, and are classified as MDS-RS-SLD.

(5)

Originariamente los Síndromes Mielodisplásicos se denominaban “anemias refractarias” o “estados refractarios” dado que cursaban con anemias que no se podían revertir con la administración de hierro, vitamina B12 o ácido fólico. En los años 80 surge la primera clasificación, la de la FAB (France, American, Brittain), en la que se establecen cinco tipos: AR (anemia refractaria), ARSA (anemia refractaria con sideroblastos en anillo), AREB (anemia refractaria con exceso de blastos), AREBt (anemia refractaria con exceso de blastos en transformación) y LMMC (leucemia mielomonocítica crónica)(6).

Posteriormente surgió la clasificación de la OMS 1999, modificada en 2008. En este momento se toma como referencia la última actualización de la OMS de 2016. Este sistema de clasificación se basa en unos criterios de morfología celular, inmunofenotipo, alteraciones genéticas y características clínicas con la intención de no sólo facilitar su manejo sino también, de cara al futuro, esperar conocer las vías moleculares implicadas en la patogenia de la enfermedad y llevar a cabo tratamientos más dirigidos y específicos para cada entidad.

### **Tratamiento:**

Existen tres pilares fundamentales: el tratamiento de soporte, el trasplante y la quimioterapia. Está determinado mayormente por el pronóstico que presente el paciente, aunque no hay una guía de actuación establecida y estandarizada en este aspecto. El tratamiento se individualiza para cada paciente en función de la respuesta que presente al mismo, incluso en muchas ocasiones, quizá en la mayoría, no se precisa tratamiento y es suficiente con un seguimiento con consultas periódicas. En otras, sí que está indicado: en una anemia sintomática, trombocitopénica sintomática e infecciones reiteradas asociadas a un recuento de neutrófilos por debajo de 500(7).

Dentro de las medidas de soporte encontramos los factores de crecimiento (eritropoyetina y G-CSF) y las transfusiones, tanto de concentrado de hematíes como de plaquetas. Dado el carácter crónico de la enfermedad y su aparición en personas de edad avanzada, suelen presentar varias comorbilidades, el tratamiento de soporte adquiere un papel fundamental y más, si tenemos en cuenta la agresividad de otros tratamientos como el trasplante o la quimioterapia.

La aparición de la quimioterapia como tratamiento del SMD es relativamente reciente y la azacitidina, decitabina o lenalidomida son algunos de los fármacos más empleados; Además, se ha visto que tienen mejores resultados que el tratamiento de soporte en los casos seleccionados. Por último el trasplante es la opción más agresiva de todas pero también el único tratamiento curativo, se reserva para pacientes jóvenes y/o con

pronóstico de alto riesgo. El trasplante de elección es el alogénico de hermano HLA- idéntico(8).

En líneas muy generales nos podemos quedar con la idea de que los pacientes con un riesgo bajo (IPSS bajo o intermedio-1) se beneficiarán de tratamiento de soporte y de baja intensidad (azacitidina, decitabina, o terapia inmunosupresora). Sin embargo, los de riesgo intermedio-2 o alto según el índice pronóstico IPSS, son tratados en primera instancia con terapia agresiva, trasplante alogénico o combinación de quimioterápicos a dosis altas. En el caso de los pacientes que se encuentren entre ambos extremos, el tratamiento se vuelve menos estandarizado y la elección de este depende de varios factores que no entraremos a valorar. Por otra parte, en el SMD con delección de 5q- el abordaje terapéutico difiere de todo lo anteriormente expuesto y éste está basado en un fármaco que tiene unos resultados excelentes con una mejor respuesta que en el resto de los síndromes, la lenalidomida.

### **Pronóstico:**

La historia natural de la enfermedad es muy variable, algunos evolucionan a LMA (30-40% a los cinco años), otros acaban con una pancitopenia grave y otros muchos se mantienen estables durante años. Es por ello lógico que la principal causa de muerte sean las infecciones y las hemorragias(1).

El pronóstico está determinado por tres factores principales: el porcentaje de blastos (tanto en médula ósea como en sangre periférica), la citogenética y el número y grado de citopenias. Los casos con un porcentaje de blastos aumentado tienen más riesgo de evolucionar a LMA, y por tanto peor predicción; En cuanto a la citogenética existen alteraciones que confieren buen pronóstico como la pérdida aislada del cromosoma y, delección aislada del cromosoma 5q, 20q, 12q y del 11q, sin embargo la monosomía aislada del 7, la delección 7q, la trisomía del 8 y anomalías complejas incurren en una previsión más negativa y por último, un cariotipo normal u otras alteraciones citogenéticas las podríamos clasificar de pronóstico intermedio(9).

Además, existen otros determinantes que influyen en la supervivencia como la edad avanzada, las comorbilidades, la displasia multilineal, la dependencia transfusional, la mielofibrosis y la LDH aumentada. Haciendo un cómputo de todo, la mediana de supervivencia actuarial es de 18/-24 meses. Por otra parte es importante destacar que los SMD secundarios a radioterapia y/o quimioterapia tienen un pronóstico muy desfavorable.



Para determinar el pronóstico se han diseñado tres herramientas: IPPS (international prognostic scoring system), WPSS (WHO prognostic scoring system) y el MDACC (MD Anderson Cancer Center). El índice pronóstico IPSS es el más simple y el más comúnmente usado, nos regiremos por él en este trabajo. Se asigna una puntuación entre cero y dos puntos para cada una de las tres variables que intervienen: el porcentaje de blastos en médula ósea, cariotipo y número de citopenias; Con la suma de las tres se obtiene una puntuación entre 0 y 3.5 y se clasifican en cuatro categorías, low risk (0), intermediate-1 risk (0.5 a 1.0), intermediate-2 risk (1.5 a 2.0), high risk (2.5 a 3.5)(10).

Los años de supervivencia para cada grado son 5.7, 3.5,1.2 y 0.4 respectivamente, y en cuanto a la evolución a LMA, el tiempo requerido para que el 25% de los pacientes de cada grupo desarrolle una leucemia es 9.4, 3.3,1.1 y 0.2 correspondientemente(1).

**Table 1: The risk score IPSS (International prognostic scoring system)**

Prognostic variable	Score value				
	0	0,5	1	1,5	2,0
Bone marrow blasts (%)	<5	5-10	....	11-20	21-30
Karyotype <sup>1</sup>	Good	Intermediate	Poor		
Cytopenia <sup>2</sup>	0/1	2/3			

IPSS Group	IPSS Total Score	Survival (median; yrs)		25% AML evolution (yrs)	
		Age at diagnosis		Age at diagnosis	
		≤70yrs	>70yrs	≤70yrs	>70yrs
Low	0	9	3,9	>9,4 (NR)	>5,8 (NR)
Intermediate-1	0,5-1,0	4,4	2,4	5,5	2,2
Intermediate-2	1,5-2	1,3	1,2	1,0	1,4
High	≥2,5	0,4	0,4	0,2	0,4

**<sup>1</sup> Definition of karyotype**

Good Normal, Y-, 5q-, 20q-  
 Intermediate All other  
 Poor Chromosom 7 aberration and/or ≥ 3 Chromosomal aberrations.

**<sup>2</sup> Cytopenia**

Hemoglobin < 100 g/L (10 g/dL)  
 Neutrophil count < 1,8 G/L (1.800/μl)  
 Platelet count < 100 G/L (100.000/μl)

NR, not reached

## II. OBJETIVOS

---

El objetivo principal del estudio es determinar la supervivencia de los pacientes diagnosticados de Síndrome Mielodisplásico y que han sido tratados en el Hospital Río Hortega de Valladolid durante un periodo de cuatro años, desde el 2014 al 2018.

Paralelamente nos interesa hacer un retrato descriptivo de la población a estudio mediante el análisis de diferentes variables como características demográficas, dependencia transfusional, evolución a LMA, proporción de subtipos de SMD o número de citopenias al diagnóstico.

## III. MATERIAL Y MÉTODOS

---

Se trata de un estudio retrospectivo, tras la recogida de las variables se ha llevado a cabo un ejercicio de estadística descriptiva.

### Criterios de inclusión:

Se incluyen en el estudio todos los pacientes diagnosticados de SMD y que estén en tratamiento o en seguimiento en el Hospital Río Hortega en el intervalo de tiempo de enero de 2014 a enero de 2018.

### Criterios de exclusión:

- Pacientes diagnosticados en otro hospital y de los que no se disponía informe de médula ósea.
- Pacientes con diagnóstico de SMD/SLP o SMD/LMMC.
- Pacientes con informes de biopsia de médula contradictorios entre sí o que no estuviese claro el diagnóstico.
- En definitiva, cualquier sujeto del que no se dispusiera de toda la información requerida.

Primeramente, se realizó una lectura de material referente al tema obtenida de las principales bases de datos de información médica, como Uptodate o Pubmed, seleccionando artículos, como revisiones actualizadas del tratamiento de SMD, pronóstico de SMD en adultos o cambios citogenéticos y moleculares de los citados síndromes.

Posteriormente, se solicitó el manejo de información confidencial haciendo entrega de una carta de presentación y el protocolo del presente proyecto al Comité Ético de Investigación del HURH que aprobó la realización del TFG. El siguiente paso, la selección de los pacientes, se llevó a cabo con los criterios anteriormente expuestos. Paralelamente, se revisaron las historias y se obtuvieron las variables de interés para el estudio. De cada uno de los pacientes se cumplimentó una ficha de recogida de datos donde constaba toda la información extraída, siempre manteniendo la confidencialidad y el anonimato del paciente.

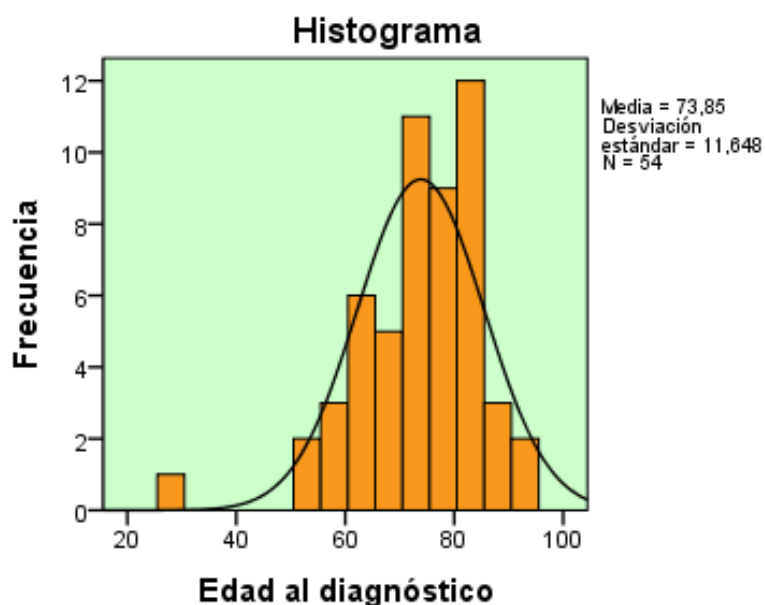
Las variables recopiladas fueron:

- 1) Características demográficas: fecha de nacimiento y género.
- 2) Subtipo de SMD y fecha del diagnóstico.
- 3) Antecedentes de neoplasia, quimioterapia, radioterapia y transfusión sanguínea previa.
- 4) Datos hematimétricos al diagnóstico: Hemoglobina, leucocitos, plaquetas, porcentaje de blastos en sangre periférica.
- 5) Estudio de médula: porcentaje de blastos, sideroblastos, proporción de sideroblastos en anillo, número de líneas con displasia y la existencia o ausencia de bastones de auer.
- 6) Citogenética.
- 7) IPSS
- 8) Tratamiento: de primera, segunda y tercera línea.
- 9) Dependencia transfusional y evolución a LMA.
- 10) Fecha y motivo de última visita.

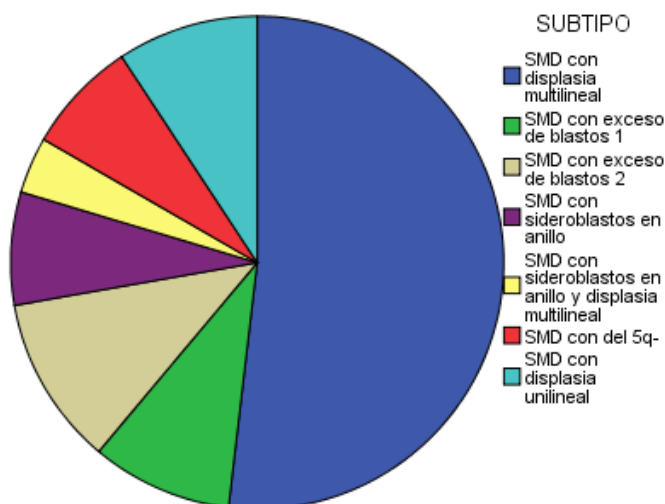
Toda la información se reflejó conjuntamente en una hoja excel de recogida de datos y con el programa IBM-SPSS Statistics 22 se efectuó el análisis estadístico.

#### IV. RESULTADOS

Tras el proceso de selección resulta una muestra de 54 pacientes, de los cuales 27 son mujeres y 27 hombres, justo el 50% del total. En cuanto a la edad al diagnóstico, el valor mínimo es de 28 años y el máximo de 93, mediana de 75, media de 73.85 y una desviación estándar de 11.6.

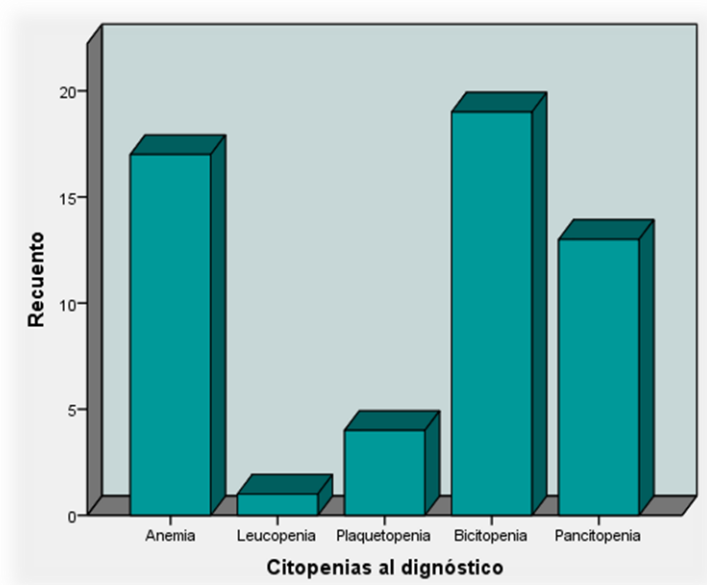


En la distribución por subtipo de SMD, se constata que el más prevalente es el SMD con displasia multilineal con un número total de 28 pacientes afectados (51.9%), el siguiente en frecuencia es el SMD con exceso de blastos-2 con seis (11.1%), luego SMD con displasia unilineal (9.3%) y SMD con exceso de blastos-1 (9.3%) con cinco cada uno, le siguen SMD con sideroblastos en anillo (7.4%) con y SMD con del 5q- (7.4%) con cuatro

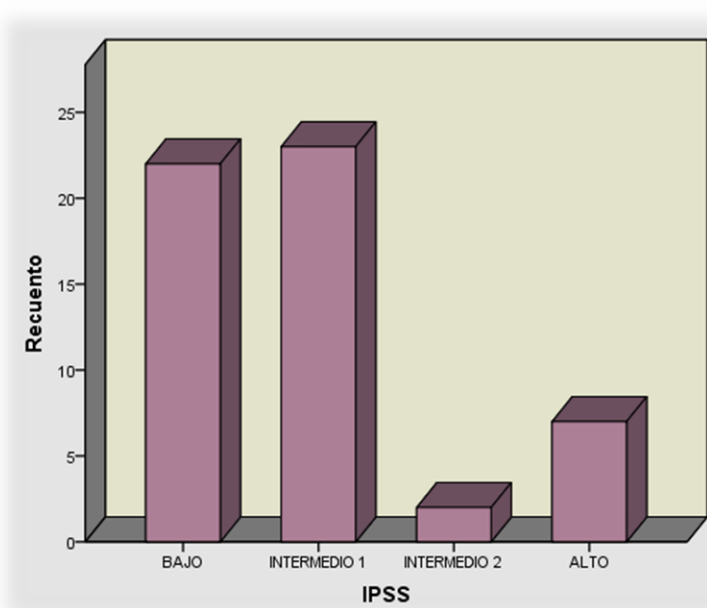


y, por último, SMD con sideroblastos en anillo y displasia multilineal con dos pacientes (3.7%).

Se consideró importante reflejar el número de citopenias al diagnóstico, puesto que tiene valor pronóstico. Tal y como se aprecia en el diagrama de barras abajo expuesto, la mayoría de los pacientes al diagnóstico presentaban una bicitopenia (35.2 %) o bien anemia (31.5%). La pancitopenia representó un 24.1% del total por delante de la plaquetopenia (7.4%) y la leucopenia (1.9%).

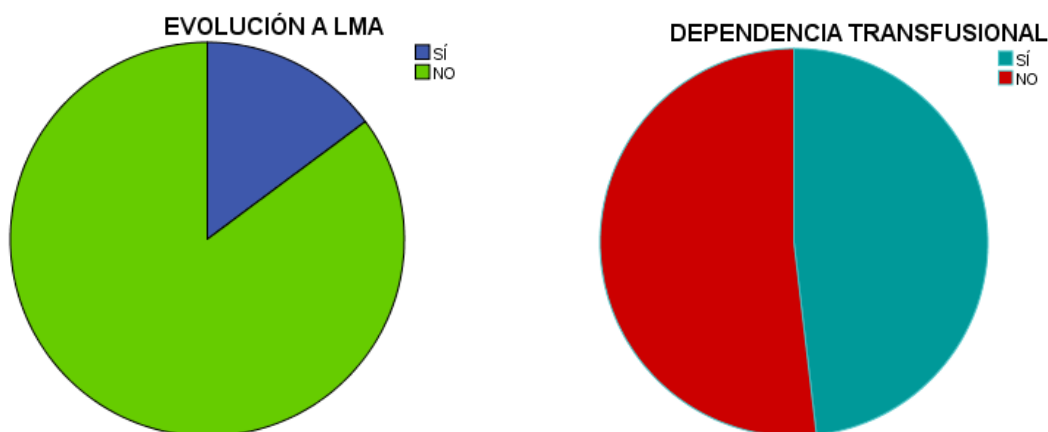


En cuanto al IPSS, los pacientes estudiados contaban mayoritariamente con un riesgo bajo e intermedio 1 con un 40.7% y 42.6% respectivamente. El grupo menos prevalente fue el intermedio 2 con un 3.7 %, mientras que el alto obtuvo un 13%.



Los subtipos con alto riesgo IPSS fueron SMD con exceso de blastos 2, con cinco personas y SDM con displasia multilineal con dos. El resto, se distribuye entre riesgo bajo e intermedio-1. Los SMD con exceso de blastos 1 y SMD con exceso de blastos 2 contribuyen al riesgo intermedio-2 con un paciente cada uno.

Por otra parte, también es interesante el estudio de la evolución a LMA y la dependencia transfusional. Son factores que al igual que el número de citopenias, intervienen en el pronóstico.

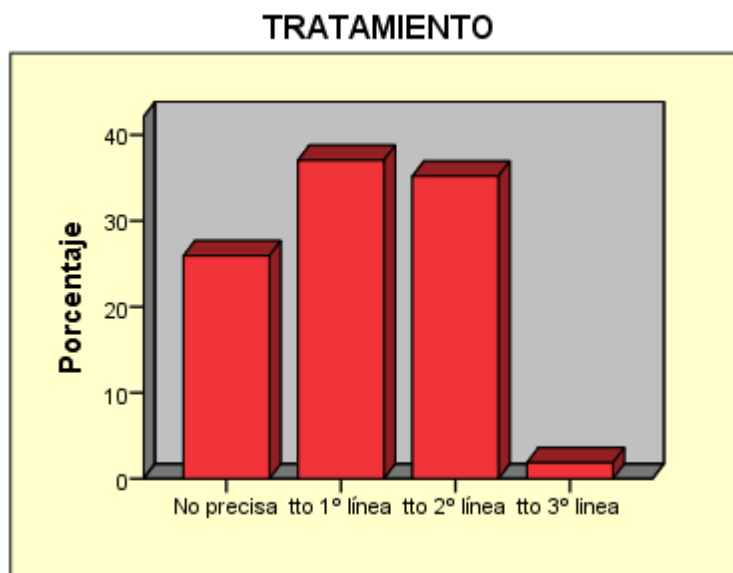


Un 48.1% de los pacientes sí que tenía dependencia transfusional en contraposición del 51.9% restante que no. De las 26 personas que sí tienen dependencia, doce eran SMD con displasia multilineal, cinco SMD con exceso de blastos-1, cuatro SMD con exceso de blastos-2, tres con SMD del 5q- y dos con SMD con sideroblastos en anillo.

En lo referente a transformación leucémica sólo ocho (14.8%) de los pacientes evolucionaron de tal forma. Tal y como era esperable, mayormente ocurrió en los pacientes con SMD con exceso de blastos-2 de los cuales cinco desarrolló leucemia frente a uno que no lo hizo, y de los tres restantes, dos son SMD con exceso de blastos-1 y uno SMD con displasia multilineal.

El análisis de la citogenética manifestó que 10 pacientes presentaban alteraciones en el cariotipo frente a los 44 en los que éste era normal. Tres de ellos tenían como única alteración la del 5q- que corresponde a los subtipos del mismo nombre, con buen pronóstico. En otro paciente se identificó una trisomía del cromosoma 8 (de mal pronóstico), también se encontraron dos individuos con más de tres alteraciones que, al igual que el anterior, presenta mal pronóstico. Los cuatro restantes consistían en anomalías de riesgo intermedio, 46, XX [9], 47, XX +8 [6], 45, XX [21], clonalidad en el 8 y 20q-, todos ellos con menos de tres alteraciones cada uno. No se estableció ninguna relación entre el subtipo y la citogenética a excepción de la del 5q-.

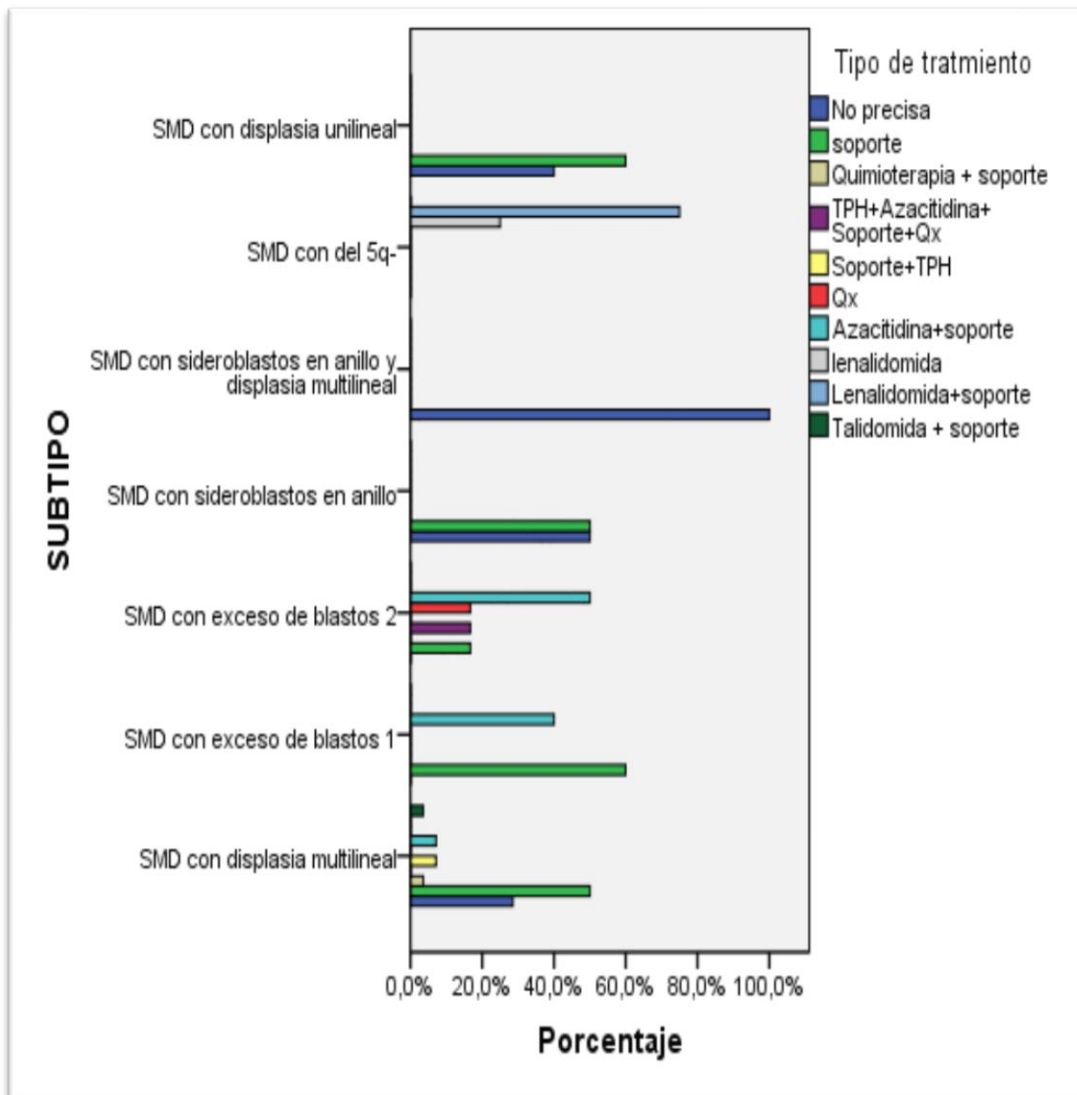
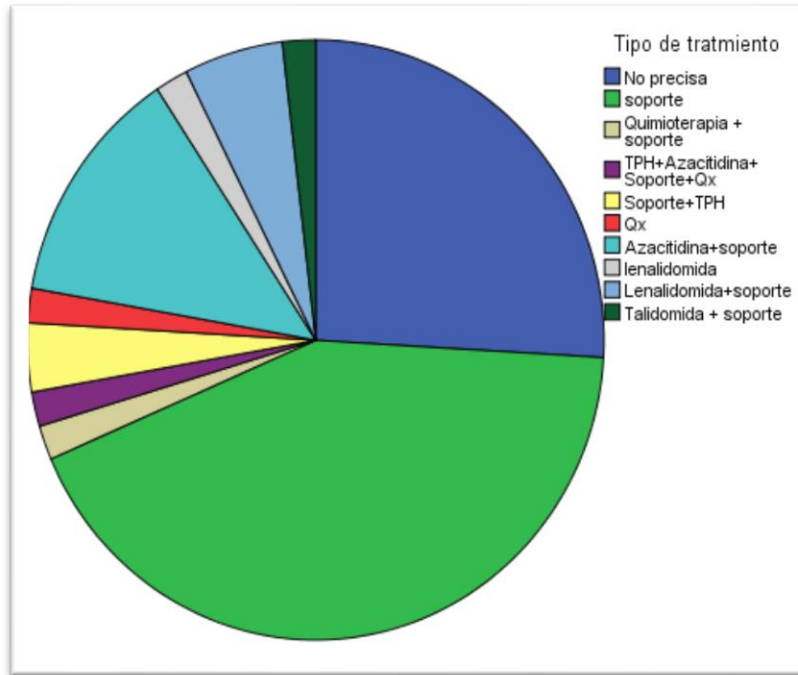
En relación al tratamiento, el 25.9% de los pacientes no ha precisado ninguno, en el 37% ha sido suficiente con el de primera línea, en el 35.2% de segunda línea y tan solo un 1.9% requirieron tratamiento de tercera línea.



Desde el diagnóstico hasta la fecha de la última visita, la estrategia terapéutica ha podido variar, de tal manera que se comienza con un tratamiento de primera línea que se modifica a uno de segunda y así sucesivamente; Por ello los pacientes que estén categorizados con varios tratamientos hace referencia al tratamiento global a lo largo del periodo de seguimiento, y tampoco obedece a un orden cronológico de administración.

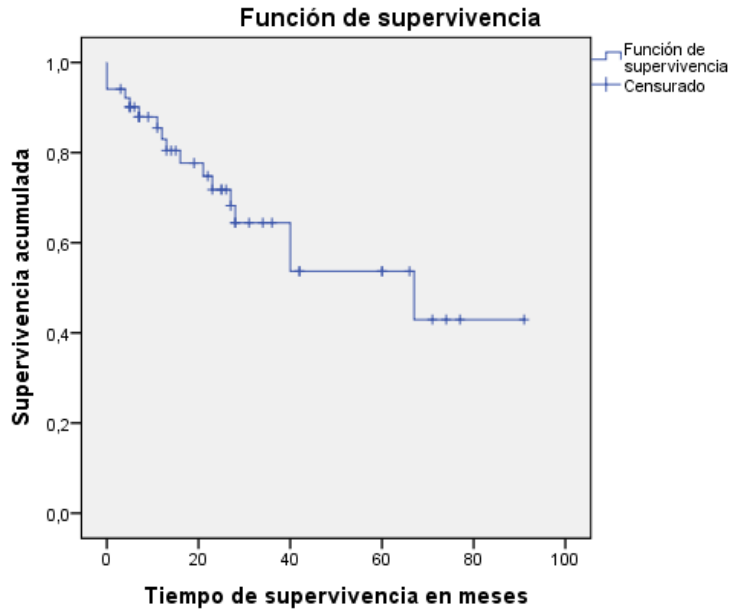
En el diagrama circular abajo expuesto, se clasifican los tipos de tratamiento en: No precisa (25.9%), soporte (42.6%), Azacitidina+soporte (13%), Lenalidomida+soporte (5.6%), Soporte+TPH (3.7%), Quimioterapia+soporte (1.9%), TPH+Azacitidina+soporte+Qx(1.9%), Qx (1.9%), Lenalidomida (1.9%) y Talidomida+ soporte (1.9%).

Por otra parte, también se representan en la gráfica contigua la distribución de tratamientos por subtipo de SMD. Como vemos, los subtipos con mejor índice de riesgo se tratan con medidas más conservadores como el soporte o directamente no requieren tratamiento, siendo del caso de los SMD con displasias unilineales o SMD con sideroblastos en anillo o algunos de las SMD con displasia multilineal. Los SMD del de 5q- se manejan con lenalidomida en monoterapia o bien asociada a soporte. En los subtipos con riesgo más elevado, se emplean terapias más agresivas.

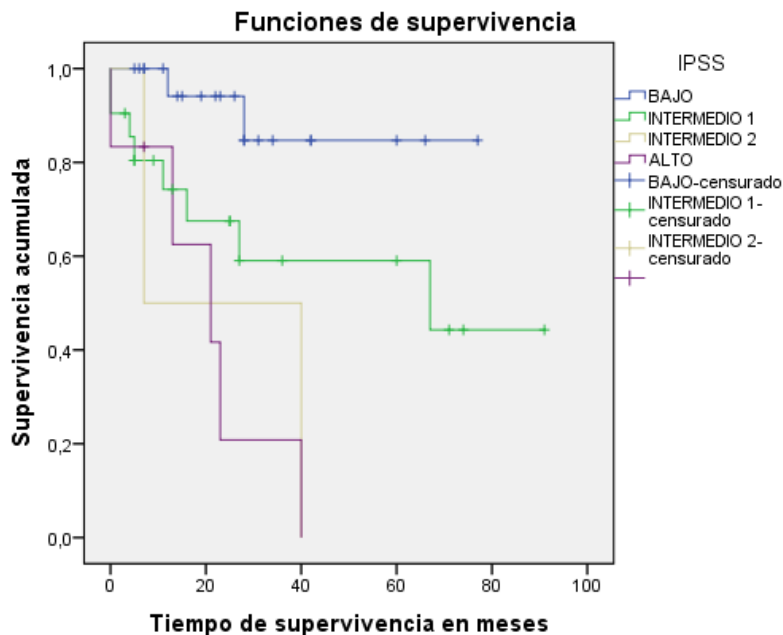




Por último, y más importante, la supervivencia. Como motivo de última visita, se clasifica la muestra en cuatro categorías: fallecimiento, en seguimiento, pérdida y fallecimiento por otra causa. El grupo más prevalente fueron los pacientes que permanecían en seguimiento representando un 46.3 % del total con 25 personas, del resto 18 habían fallecido (33.3%), 7 fallecidos por otra causa (13%) y 4 que se habían perdido (7.4%). Abajo se representa la ecuación de Kaplan y Meier donde se refleja el análisis de la supervivencia teniendo en cuenta la censura. Mediana de 67 meses.



También se ha desglosado en función del riesgo, mediante el índice IPSS, obteniendo una supervivencia más específica puesto que ya vemos que ésta está enormemente influenciada por el índice pronóstico IPSS.



## V. DISCUSIÓN

---

De los pacientes estudiados, la variable edad se correlaciona con la epidemiología conocida de la enfermedad, existiendo una mediana de 75, con un rango de edades desde 28 a 93 años; Sin embargo esto no sucede con el género, puesto que la proporción en la muestra es exactamente del 50%, no existiendo un aumento de prevalencia en el sexo masculino.

En cuanto al número de citopenias, ya se ha comentado que las más prevalentes son la anemia aislada y la bicitopenia, es importante destacar que la mayoría de los pacientes no presentaban síntomas al diagnóstico. Por otra parte, el índice de riesgo en función del IPSS y su distribución por subgrupos se corresponde con lo propio de la enfermedad: los de más alto riesgo serán los subtipos con exceso de blastos 1 y 2, y los de menos riesgo los que presentan del de 5q- y los de displasia unilineal.

Un tema que destacar es que de todos los pacientes de la muestra, 16 de ellos tenían antecedentes de neoplasia y a 9 se les había tratado con radio y/o quimioterapia. De ellos, 5 tenían SMD con displasia multilineal, 1 con SMD con exceso de blastos 1, 1 con SMD con exceso de blastos 2, otro con SMD con sideroblastos en anillo y displasia unilineal y por último, un paciente con SMD con displasia unilineal. Lo que representa un 16.6% de la muestra, un porcentaje nada desdeñable teniendo en cuenta el tamaño muestral, por lo tanto también vemos representado en este estudio la predisposición de padecer un síndrome mielodisplásico tras tratamiento oncológico.

La evolución a LMA fue del 14.8%, siendo el riesgo de evolución a los cinco años del 30-50% en el SMD(1); Si bien hay que tener en cuenta que el periodo de tiempo de estudio de los pacientes no fue igual en todos, pudiendo haber transcurrido menos de cinco años en mucho de ellos. Por otro lado, la dependencia transfusional también es un factor pronóstico, sabemos que de la muestra un 48.1% estaban en esta situación y que el uso de la misma se basa en criterios clínicos.

El estudio de la citogenética no aportó demasiada información más allá de la relación de sobra conocida, de la delección 5q- con el SMD del mismo nombre, y que aparece por primera vez como subgrupo en la clasificación de la OMS del 2016.

En lo referente al tratamiento, como vemos la mayor parte se trató con terapias de soporte (concentrado de hematíes, concentrado de plaquetas, eritropoyetina y CSF-G) o no precisó ninguno haciendo uso de un seguimiento en las consultas de hematología. Dentro del resto de pacientes, está muy establecido el manejo del SDM del 5q- con

Lenalidomida, de ellos fueron más los pacientes a los que se les complementó el tratamiento con medidas de soporte frente a aquellos que sólo requirieron lenalidomida en monoterapia. El resto de los pacientes, con un peor pronóstico, los podemos clasificar en tres grupos, los tratados con azacitidina, con quimioterapia, y con trasplante. En líneas generales, el uso del trasplante está limitado a un 10% de los pacientes y en este caso esto se lleva a cabo en un 5.5% de los pacientes (3 personas). Este uso restringido se debe a que es un tratamiento que conlleva un riesgo alto y sólo está indicado en ciertos casos seleccionados: pronóstico de alto riesgo (IPSS intermedio 2 o alto), menores de 60 años, sin comorbilidades y con un donante compatible; Lo mismo sucede con la quimioterapia: alto riesgo, menores de 65-70 años, sin enfermedades asociadas, con citogenética desfavorable... El resto de los casos que no cumplan los requisitos para los tratamientos anteriores serán tratados con vidaza (Azacitidina). Como ejemplo de lo anteriormente expuesto, uno de los pacientes tratados con trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico se trataba de un hombre de 65 años sin antecedentes de neoplasia ni radio ni quimioterapia y sin comorbilidades previas, debutó con una hemoglobina de 11.4 g/dl, leucocitos de 4500 y plaquetas de 124000, blastos en médula ósea de 17 % y con un diagnóstico de SMD con exceso de blastos 2 de alto riesgo. Se le practicó un trasplante como tratamiento de primera línea, posteriormente se cambió a azacitidina más tratamiento de soporte y por último nuevamente trasplante y ciclosporina falleciendo finalmente tres años más tarde del diagnóstico.

Y por último, observamos cómo está reflejada la supervivencia mediante la fórmula de Kaplan y Meier. En la ecuación están integrados los pacientes fallecidos, las pérdidas de seguimiento por distintas causas, el fallecimiento por otra enfermedad y los que se encontraban en seguimiento en el momento de cierre de recogida de datos. La mediana de supervivencia global fue de 67 meses frente a la mediana de supervivencia de la enfermedad que está estimada en 18-24 meses. Si lo desglosamos en función del IPSS, la mediana de supervivencia para bajo riesgo es de 68,5 meses, para intermedio-1 67, intermedio-2 7 meses y alto 21 meses.

## **VI. CONCLUSIONES**

---

La muestra en estudio se rige por la epidemiología y las características ya conocidas del SMD, a excepción de la distribución por sexo. Por otro parte, la supervivencia global es mayor de lo esperado para la enfermedad, lo cual está íntimamente relacionado con la gran proporción de pacientes con IPSS de bajo riesgo.

## VII. BIBLIOGRAFÍA

---

1. Rozman C. Farreras-Rozman: Medicina Interna. 17.<sup>a</sup> ed. Vol. II. Barcelo: Elsevier Health Science; 2012. 3111 p.
2. Clinical manifestations and diagnosis of the myelodysplastic syndromes - UpToDate [Internet]. [citado 15 de mayo de 2019]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-the-myelodysplastic-syndromes/print?search=sindrome%20mielodispl%C3%A1sico&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-the-myelodysplastic-syndromes/print?search=sindrome%20mielodispl%C3%A1sico&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
3. Babushok DV, Bessler M, Olson TS. Genetic predisposition to myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia in children and young adults. *Leuk Lymphoma*. marzo de 2016;57(3):520-36.
4. West AH, Churpek JE. Old and new tools in the clinical diagnosis of inherited bone marrow failure syndromes. *Hematology*. 8 de diciembre de 2017;2017(1):79-87.
5. Caracterización morfológica y fenotípica de los SMD en el contexto de la nueva clasificación OMS 2016 [Internet]. [citado 29 de mayo de 2019]. Disponible en: [https://congresos.grupoaran.com/DIAPOS/SINDROMES\\_MIELODISPLASICOS/DIAPO2/files/assets/basic-html/page40.html](https://congresos.grupoaran.com/DIAPOS/SINDROMES_MIELODISPLASICOS/DIAPO2/files/assets/basic-html/page40.html)
6. Classification and Risk Scoring in MDS | SIOG [Internet]. [citado 17 de mayo de 2019]. Disponible en: <http://siog.org/content/classification-and-risk-scoring-mds>
7. Overview of the treatment of myelodysplastic syndromes - UpToDate [Internet]. [citado 15 de mayo de 2019]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-myelodysplastic-syndromes?search=sindrome%20mielodispl%C3%A1sico&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-myelodysplastic-syndromes?search=sindrome%20mielodispl%C3%A1sico&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2)
8. Treatment of intermediate, low, or very low risk myelodysplastic syndromes - UpToDate [Internet]. [citado 15 de mayo de 2019]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-intermediate-low-or-very-low-risk-myelodysplastic-syndromes?search=sindrome%20mielodispl%C3%A1sico&source=search\\_result&selectedTitle=4~150&usage\\_type=default&display\\_rank=4](https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-intermediate-low-or-very-low-risk-myelodysplastic-syndromes?search=sindrome%20mielodispl%C3%A1sico&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4)
9. Nimer SD, Golde DW. The 5q- abnormality. *Blood*. 1 de diciembre de 1987;70(6):1705-12.
10. Prognosis of the myelodysplastic syndromes in adults - UpToDate [Internet]. [citado 15 de mayo de 2019]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/prognosis-of-the-myelodysplastic-syndromes-in-adults?search=sindrome%20mielodispl%C3%A1sico&source=search\\_result&selectedTitle=3~150&usage\\_type=default&display\\_rank=3](https://www.uptodate.com/contents/prognosis-of-the-myelodysplastic-syndromes-in-adults?search=sindrome%20mielodispl%C3%A1sico&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3)

## VIII. ANEXO

---

### HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

#### **FICHA DE PACIENTE "A"**

##### **NHC**

**Fecha nacimiento:** dd/mm/aaaa

**Sexo** hombre/mujer

##### **Diagnóstico:**

SMD con displasia de una línea (anemia refractaria con displasia unilineal, neutropenia refractaria, trombocitopenia refractaria)

SMD con sideroblastos (anemia refractaria con sideroblastos en anillo)

SMD con displasia multilineal (citopenia refractaria con displasia multilineal)

SMD con exceso de blastos (anemia refractaria con exceso de blastos) SMD-EB-1 y SMD-EB-2

SMD del 5q-

SMD inclasificado

**Fecha diagnóstico** dd/mm/aaaa

**AP de neoplasia** SI/NO

**AP de QT previa** SI/NO

**AP de RT previa** SI/NO

**AP de Transfusión previa** SI/NO

**Hb al diagnóstico**

**Leucocitos al diagnóstico**

**Plaquetas al diagnóstico**

**Blastos al diagnóstico** %

**MO Blastos** %

**MO Bastones Auer** SI/NO

**MO Sideroblastos %**

**MO Líneas con displasia (0-1-2-3)**

**Citogenética** anomalía cromosoma 7 o compleja  $\geq 3$

## **IPPS**

### **Tratamiento 1ª línea**

Transfusión hematíes

Transfusión plaquetas

Lenalidomida

Azacitidna

Decitabina

Ciclosporina

Epo

G-CSF

Dauno-ARA C

Trasplante

Paliativo

### **Tratamiento 2ª línea**

Transfusión hematíes

Transfusión plaquetas

Lenalidomida

Azacitidna

Decitabina

Ciclosporina

EPO

G-CSF

Dauno-ARA C

Trasplante

Paliativo

**Tratamiento 3ª línea**

Transfusión hematíes

Transfusión plaquetas

Lenalidomida

Azacitidna

Decitabina

Ciclosporina

Epo

G-CSF

Dauno-ARA C

Trasplante

Paliativo

**Dependencia transfusional** SI/NO.

**Transformación LMA** dd/mm/aaaa

**Fecha última visita** dd/mm/aaaa

**Motivo última visita** muerte por enfermedad de base, muerte por otra enfermedad, pérdida, en seguimiento.