

Respuesta al tratamiento con 5-azacitidina en pacientes con síndrome mielodisplásico

Response to 5-azacytidine treatment in myelodysplastic syndrome patient

Trabajo Integrador Final destacado del curso superior de hematología – año 2019

Del Castillo M
Hospital Néstor Kirchner

madelca85@hotmail.com

Fecha de recepción: 26/07/2019
Fecha de aprobación: 16/08/2019



ARTICULO
ORIGINAL

HEMATOLOGÍA
Volumen 23 n° 2: 31-37
Mayo - Agosto 2019

Palabras claves: síndrome mielodisplásico, 5-azacitidina, criterios de respuesta IWG 2006.

Keywords: myelodysplastic syndrome, 5-azacytidine, IWG 2006 response criteria.

Resumen

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un grupo muy heterogéneo de trastornos clonales, caracterizados por citopenias en sangre periférica y mayor riesgo de transformación a leucemia mieloide aguda. El manejo clínico actual está centrado en la estratificación de riesgo usando el Sistema Internacional de Puntaje Pronóstico Revisado (IPSS-R). El tratamiento con 5-azacitidina es uno de los pilares para los pacientes de riesgo alto, y en algunos de riesgo bajo. Para evaluar la respuesta se usan los criterios de respuesta del *International Working Group* 2006 (IWG 2006). **Material y métodos.** Se realizó un estudio analítico descriptivo de corte transversal desde junio de 2016 a mayo de 2018 en el Servicio de Hematología del Hospital Néstor Kirchner de Tucumán. Se incluyeron a todos los pacientes (N=22) con diagnóstico de SMD. Se valoró la respuesta en los que recibieron 5-azacitidina de acuerdo a los criterios del IWG 2006. **Resultados y conclusiones.** El grupo etario predominante fue el mayor de 60 años, con leve

predominio en el sexo masculino. Mayormente pertenecían al IPSS-R de riesgo muy bajo y presentaron un cariotipo normal. La mitad recibió tratamiento con 5-azacitidina. De éstos, 4 pacientes presentaron remisión completa, 2 enfermedad estable (EE), 1 mejoría hematológica (MH) y 4 fallo. Estos datos coinciden en general con lo reportado por la bibliografía nacional e internacional. Los resultados buscan convertirse en un referente estadístico. La principal limitación fue el número de sujetos evaluados. La posibilidad de llevar a cabo estudios de cooperación entre instituciones y grupos nacionales, permitirá resolver el número de pacientes analizados.

Summary

The myelodysplastic syndromes (MDS) are a very heterogeneous group of clonal disorders, characterized by cytopenia in peripheral blood and a higher risk of becoming acute myeloid leukemia. Today, clinical treatment is focused on the risk

classification using the Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R). The 5-azacytidine treatment is one of the pillars for high risk patients, and sometimes for low risk as well. In order to assess their response, the International Working Group 2006 (IWG 2006) criteria are used. **Material and methods.** A cross-section descriptive analytical study was carried out from June 2016 to May 2018 in the Hematology Service at Néstor Kirchner Hospital in Tucumán, Argentina. All patients with MDS diagnose (N=22) were included. Response was evaluated in those patients receiving 5-azacytidine according to the IWG 2006 criteria. **Results and conclusions.** The prevailing age group was over 60 years old, with a slight male prevalence. Most of the patients were of a very low IPSS-R risk and they had a standard karyotype. Half of them received a 5-azacytidine treatment, and from them, 4 patients had a complete remission, 2 stable disease, 1 hematology improvement and 4 failure. These data are in accordance with reports provided by national and international bibliography. Results intend to become a statistical reference. The main limitation was the number of evaluated individuals. The possibility to carry out studies under a cooperation agreement among institutions and national groups will make possible to solve the number of analyzed patients.

Introducción

Se define a los síndromes mielodisplásicos (SMD) como un grupo heterogéneo de enfermedades clonales adquiridas de las células progenitoras hematopoyéticas de la médula ósea (MO) que se caracterizan por presentar hematopoyesis ineficaz que afecta a una o más líneas celulares. Lo más frecuente en esta patología es encontrar una MO normo o hiper celular, con un amplio espectro de cambios displásicos en sus progenitores y en las células circulantes, citopenias periféricas y potencial de evolución a leucemia mieloide aguda (LMA)^(1,2). La incidencia de estos trastornos se encuentra en aumento, y se ha convertido en un hallazgo frecuente en los servicios de hematología⁽³⁾.

La mediana de edad al diagnóstico es de 70 años, con predominio en el sexo masculino. La incidencia es de 3,4 casos por 100.000 habitantes, aumentando a 15 - 50 casos por 100.000 personas en mayores de 70 años⁽⁴⁾.

El manejo clínico actual de los SMD está centrado

en la evaluación del riesgo de la enfermedad al momento del diagnóstico, utilizando esta información para guiar la terapéutica, pudiendo la estrategia ser la observación, el tratamiento de soporte para paliar los síntomas y signos de las citopenias, y aquéllos que alteran el curso de la enfermedad (quimioterapia y trasplante alogénico de MO). El Sistema Internacional de Puntaje Pronóstico Revisado (IPSS-R) es la clasificación actualmente utilizada. La misma contempla la profundidad de las citopenias, el porcentaje de blastos en MO y cinco categorías de riesgo citogenético, definiendo 5 grupos de riesgo en cuanto a sobrevida y probabilidad de transformación leucémica^(5,6).

La gran variabilidad pronóstica y la edad avanzada de la mayoría de los pacientes determinan que la elección del tratamiento sea difícil, siendo considerado el trasplante alogénico de médula ósea (TCPH) la única modalidad terapéutica con capacidad curativa, aunque aplicable sólo a una minoría de pacientes⁽⁷⁾.

La clase de fármacos más útiles en SMD, y aplicable a todos los subtipos, son los agentes hipometilantes (AHM): 5-azacitidina y decitabina. Los AHM son azanucleósidos. Su mecanismo de acción es la destrucción proteasómica de la ADN metiltransferasa-1 (DNMT1) y la descondensación de la cromatina, lo que resulta en el agotamiento de la enzima y, por lo tanto, en la inversión de la metilación aberrante que silencia los genes supresores de tumores, lo que es más común en los SMD de mayor riesgo⁽⁸⁾, siendo el tratamiento de elección en aquéllos no elegibles a TCPH, aunque también una opción como puente en los candidatos a este procedimiento^(9,10). Además, demostraron su eficacia en pacientes con SMD de riesgo bajo sin respuesta o ante el fracaso a los agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE), o en aquéllos con delección (5q) que no responden a lenalidomida^(11,12).

En nuestra región no se cuenta con registros de los pacientes con esta patología, por lo que en esta investigación se describirá parte de la situación actual de los pacientes con diagnóstico de SMD y el tipo de respuesta alcanzada con el tratamiento con 5-azacitidina.

Los objetivos principales del trabajo fueron determinar la proporción y evaluar la respuesta de los pacientes tratados con 5-azacitidina por SMD.

Material y métodos

Se realizó un estudio analítico descriptivo de corte transversal. Se registraron 22 pacientes con SMD asistidos en el Servicio de Hematología del Hospital Néstor Kirchner de San Miguel de Tucumán entre junio de 2016 y mayo de 2018.

Se evaluó el porcentaje de blastos en MO en medulograma, la profundidad de las citopenias (niveles de hemoglobina (Hb), recuento de plaquetas y de neutrófilos) y el riesgo citogenético de acuerdo a las definiciones del IPSS-R.

Con los datos de las variables recolectadas se definió el riesgo de los pacientes según el IPSS-R y se categorizaron en 5 grupos: riesgo muy bajo (0 - 1,5 puntos), riesgo bajo (> 1,5 - 3,0 puntos), riesgo intermedio (> 3,0 - 4,5 puntos), riesgo alto (> 4,5 - 6,0 puntos) y riesgo muy alto (> 6,0 puntos).

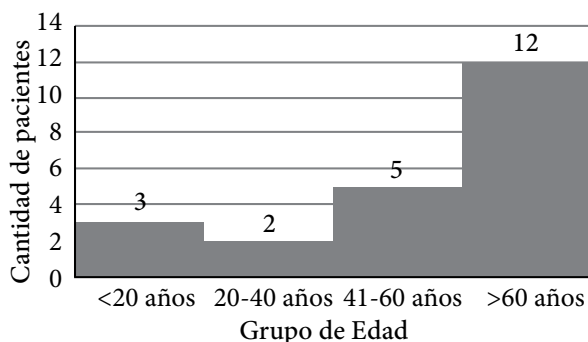
En quienes recibieron durante el periodo descripto al menos 6 ciclos de tratamiento con 5-azacitidina (dosis de 75 mg/m²/día por 7 días cada 28 días), se valoró la respuesta de acuerdo a los criterios del IWG 2006. La fuente de datos fueron las historias clínicas centralizadas, únicas e informatizadas del Sistema Provincial de Salud (SiProSa). Se realizó un análisis descriptivo de las variables bajo estudio y de asociación entre las que resultaron de interés mediante test exacto de Fisher.

Resultados

Se estudiaron 22 pacientes con diagnóstico de síndrome mielodisplásico que fueron atendidos durante el período mencionado.

Características generales: se observó que el 55% (12) de los pacientes pertenecieron al sexo masculino.

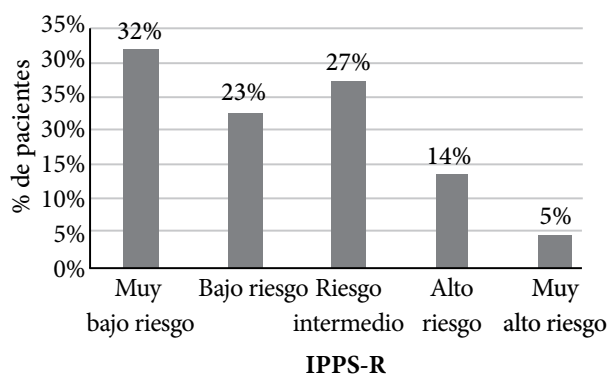
Gráfico 1. Distribución de los pacientes según edad (n=22).



Más de la mitad (55%) correspondían a mayores de 60 años y 3 pacientes eran menores de 20 años.

En cuanto al riesgo citogenético, 32%⁽⁷⁾ presentaba riesgo muy bajo, 27%⁽⁶⁾ fueron de riesgo intermedio, en tanto que 19%⁽⁴⁾ de riesgo alto/muy alto.

Gráfico 2. Riesgo de los pacientes según IPSS-R (n=22).



Entre los pacientes estudiados, el 32% (7) presentaba riesgo muy bajo, el riesgo intermedio fue del 27% (6), en tanto que el riesgo alto/muy alto fue del 19% (4).

La evaluación de la citomorfología de la médula ósea mostró que el 86% (19) de los pacientes tenía 0-2% de blastos.

En el análisis de la profundidad de las citopenias, el 45% (10) de los pacientes presentaba Hb ≥ 10 g/dL, en tanto que el 50% (11) < 8 g/dL. En la valoración del recuento plaquetario el 55% (12) de los pacientes tenía plaquetas por debajo de $50 \times 10^9/L$. Por último, el 68%⁽¹⁵⁾ de los pacientes tenía neutrófilos $\geq 0,8 \times 10^9/L$.

De los 22 pacientes con diagnóstico de síndrome mielodisplásico el 50% (11) fueron tratados con 5-azacitidina. La totalidad de los pacientes de riesgo alto y muy alto recibieron este tratamiento. De los 11 pacientes tratados, 4 cumplieron 6 ciclos, en tanto que el resto realizó más de 6, con un promedio de 12 ciclos.

Con respecto al tipo de respuesta, se pudo observar que 4 pacientes presentaron remisión completa, pertenecientes a la categoría de IPSS-R de riesgo intermedio, 2 pacientes EE, 1 paciente MH y 4 pacientes fallo.

De los 22 pacientes atendidos se observó que el 55% (12) fallecieron. Entre los pacientes que recibieron tratamiento, el 72% falleció, en tanto que

entre los que no recibieron tratamiento sólo en el 27% se produjo el óbito. Se encontró que estas diferencias fueron significativas según test exacto de Fisher ($p=0,03$).

Discusión

Los SMD representan el modelo para el estudio de una patología clonal, desde un inicio relativamente benigno, a la progresión a una fase leucémica agresiva y de difícil tratamiento debido a la gran diversidad genética⁽¹³⁾.

El estudio presente incluyó un grupo de pacientes con diagnóstico de SMD en Tucumán, y en concordancia con lo reportado en Estados Unidos y por el Grupo de Estudio de Síndromes Mielodisplásicos de la Sociedad Argentina de Hematología, el grupo etario predominante fue el mayor a 60 años, con ligero predominio del sexo masculino. Esta patología es poco frecuente antes de los 50 años. A pesar de todo, es cada vez más frecuente el diagnóstico en personas jóvenes e incluso en niños⁽⁴⁾. En este estudio 3 pacientes presentaron menos de 20 años de edad y correspondían a riesgo intermedio de IPSS-R.

Debido a la heterogeneidad clínica de los SMD, se utilizan diversos sistemas de estratificación de riesgo que estiman la supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión a LMA (SLP), entre ellos el IPSS-R, que permite distinguir dos amplias categorías: riesgo bajo y alto^(5,6). En esta investigación, el IPSS-R resultó simple de aplicar, ya que incluye variables accesibles con buena reproducibilidad en la diferenciación de grupos de riesgo. De los 22 pacientes admitidos, la mayoría perteneció al grupo IPSS-R de riesgo muy bajo, seguido por riesgo intermedio y luego por riesgo bajo, alto y muy alto. En Argentina, del total de pacientes incluidos en el registro, 373 correspondieron a SMD primario y, de acuerdo a la estratificación de riesgo por IPSS-R, predominó el grupo de riesgo bajo (40,48%), seguido por riesgo muy bajo, intermedio, alto y muy alto (29,5%, 10,9%, 10,7% y 8,3% respectivamente)^(6,12). El porcentaje de blastos en MO tiene un impacto pronóstico en la evolución a LMA y SG de acuerdo a distintas investigaciones, incluyendo lo publicado por el Grupo de Estudio de SMD de Argentina. En la población de Tucumán, la mayoría de los pacientes

Tabla N°1. Profundidad de las citopenias.

Profundidad de las citopenias		%
Hemoglobina (g/dL)	>10	45
	8-9,9	5
	<8	50
Recuento de neutrófilos ($\times 10^9/L$)	$\geq 0,8$	68
	<0,8	32
Recuento de plaquetas ($\times 10^9/L$)	≥ 100	27
	50-99	18
	<50	55

Tabla N° 2. Distribución de los pacientes según IPSS-R y tratamiento recibido.

Azacitidina	IPSS-R				
	Muy bajo riesgo	Bajo riesgo	Riesgo intermedio	Alto riesgo	Muy alto riesgo
Con tratamiento	1	2	4	3	1
Sin tratamiento	6	3	2	-	-

(86%) presentaron recuentos de blastos entre 0-2%, información que coincide con el Registro Argentino, estimando una SG de 82 meses aproximadamente para este grupo⁽¹²⁾. Se cree que el predominio de este subgrupo obedece a que la mayor parte de los pacientes bajo estudio pertenecen a la estratificación de IPSS-R de riesgo bajo y muy bajo. Para aquéllos que presentan un porcentaje de blastos en MO >10% la sobrevida disminuye a 14 meses. En este registro, dos pacientes presentaron valores mayores a 10% de blastos en MO y fallecieron al momento de la evaluación de los resultados, uno por progresión de la enfermedad y otro por complicaciones asociadas a las citopenias.

El cariotipo es un factor independiente para predecir el pronóstico en SMD, y en un subgrupo de pacientes permite, además, definir la terapia más efectiva^(1,14). En este análisis se obtuvo un cariotipo anormal en menos de la mitad de los pacientes. Uno solo presentó delección 7q, alteración citogenética típica de los SMD. Los restantes tuvieron citogenético normal (59%) y se incluyeron en el grupo de riesgo citogenético bajo.

La severidad de las citopenias demostró tener un pronóstico desfavorable en la sobrevida de los pacientes con SMD^(1,6). En la evaluación de la profundidad de las citopenias, el 60% de los pacientes evaluados en el estudio presentaron valores de Hb <10 g/dL. La anemia asociada al SMD es la citopenia periférica más frecuente y, según las estadísticas, más del 90% de los pacientes se encuentran anémicos al momento del diagnóstico, y de éstos 60% presenta una anemia moderada a severa. Este dato coincide con los resultados expuestos en los pacientes analizados⁽¹⁰⁾.

Según la experiencia argentina en SMD la estratificación según el nivel de Hb en tres grupos <8 g/dL (22%), de 8-9 g/dL (32%) y ≥10 g/dL (46%), mostró tener un impacto desfavorable en la sobrevida media de los pacientes, siendo de 17, 37 y 82 meses respectivamente con una $p < 0.001$ ⁽¹²⁾. Si bien en esta investigación no se evaluó la sobrevida, de 10 pacientes con Hb por debajo de 8 g/dL, 8 fallecieron.

Tanto la neutropenia como la trombocitopenia son menos frecuentes que la anemia. Un tercio del total de pacientes evaluados presentó recuento de neutrófilos por debajo de $0,8 \times 10^9/L$. El uso G-CSF pueden mejorar la neutropenia en 60% a 75% de esos casos. Su uso prolongado no ha demostrado un impacto

en la sobrevida, mientras que no ha sido excluido formalmente el riesgo de progresión a LMA. Se recomienda su administración durante períodos transitorios en pacientes con sepsis grave^(10,11).

Las plaquetas $<50 \times 10^9/L$ se observan en aproximadamente el 30% de los SMD de riesgo bajo, siendo grave en un 20% de los pacientes y responsable de los eventos mortales. La hemorragia es la tercera causa de muerte relacionada a SMD⁽¹¹⁾. El 55% de los pacientes incluidos en este estudio presentaron recuentos plaquetarios por debajo de $50 \times 10^9/L$, 6 pacientes pertenecían al grupo de riesgo alto y muy alto, 4 de riesgo intermedio y 3 al grupo de riesgo bajo. Estas cifras coinciden con lo informado en diversas publicaciones^(10,11). Los agonistas del receptor de trombopoyetina (TPO), romiplostim y eltrombopag, se diseñaron para tratar trombocitopenias de diferentes orígenes. Aunque prometedor, el uso de agonistas de TPO debe restringirse a ensayos clínicos hasta que existan datos adicionales disponibles^(1,8).

Con respecto al tratamiento con AHM, dos drogas se encuentran aprobadas para SMD: 5-azacitidina, aprobada para todos los grupos de riesgo, y decitabina para los pacientes de riesgo intermedio y alto⁽¹⁾. El tratamiento con 5-azacitidina se estudió en SMD en dos ensayos aleatorizados multicéntricos principales: CALGB 9221121 y AZA-001. Los resultados de este último estudio demostraron que el tratamiento alarga significativamente la SG (24,5 vs 15 meses) y cambia la historia natural del SMD en pacientes con enfermedad de riesgo alto⁽¹⁵⁾, aunque no modificó la historia natural de los pacientes con enfermedad de riesgo bajo.

Azacitidina es un análogo nucleósido de anillo de pirimidina sintetizado químicamente, con sustitución en el anillo del carbono 5 por nitrógeno. Se incorpora tanto al ARN como al ADN. En éste, se une a DNMT1, produciendo pérdida de su actividad de manera irreversible. El ADN no puede ser metilado, dando como resultado la desmetilación génica o hipometilación del ADN⁽⁹⁾.

Para evaluar la respuesta al tratamiento se utilizan los criterios de respuesta estandarizados del IWG 2006, que incluyen: remisión completa, remisión parcial, EE, MH, fallo, recaída, respuesta citogenética y progresión de la enfermedad⁽¹⁵⁾.

De la totalidad de los pacientes incluidos en esta investigación, la mitad de ellos recibieron tratamiento

con 5-azacitidina y pertenecían a las distintas categorías de estratificación de riesgo de IPSS-R, incluidos todos los de riesgo alto y muy alto. Si bien el uso de AHM se incrementa en función de la estratificación pronóstica según IPSS-R, en coincidencia por lo descripto por Arbelbide J. en su publicación de SMD en Argentina⁽¹²⁾, la elección del tratamiento con AHM no sólo se basa en dicha estratificación, sino también teniendo en cuenta otros aspectos, entre ellos la edad del paciente, la presencia de comorbilidades, el fallo a otras líneas terapéuticas, aspectos socioeconómicos y el acceso a la medicación⁽¹⁾. En pacientes con enfermedad de riesgo bajo con dependencia transfusional la mayoría de los pacientes tratados con AHM fallaron a AEE, no logrando respuestas duraderas^(10,11). Éste fue el caso de un paciente de riesgo bajo que formó parte del grupo tratado con 5-azacitidina, recibiendo 17 ciclos del tratamiento, logrando MH.

Cuatro pacientes sólo lograron completar 6 ciclos de 5-azacitidina, siendo categorizados según el IWG 2006 como fallo al tratamiento por diferentes causas: muerte en un paciente por sangrado en sistema nervioso central, shock séptico por neutropenia febril en dos personas y uno con progresión de la enfermedad. El resto realizó en promedio 12 ciclos. Cuatro pacientes alcanzaron remisión completa, todos ellos jóvenes (<35 años) y como puente a TCPH. Si bien el número de sujetos evaluados en este estudio fue bajo, este dato coincide con lo publicado en los resultados del estudio randomizado AZA-001 donde el 29% alcanzó esta respuesta^(1,9). Un solo paciente presentó MH y 2 se mantuvieron con EE. Estos datos se encuentran por debajo de lo documentado, 30% para MH y 41,9% para EE. La independencia transfusional se logró en 5 personas (50%), similar a lo observado en el ensayo AZA-001⁽¹⁵⁾.

Más de la mitad de los pacientes que fueron tratados con 5-azacitidina fallecieron. Esto obedece a diversas causas: la edad avanzada de la mayoría de los pacientes, la presencia de comorbilidades, la evolución propia de la enfermedad y al hecho de que la mayoría correspondían a la estratificación de

IPSS-R de riesgo alto y muy alto con una sobrevida corta de 8 a 18 meses⁽⁸⁾.

Conclusiones

Dada la ausencia de datos a nivel local, el presente estudio caracterizó a los pacientes con diagnóstico de SMD de Tucumán, centrándose en aquéllos que recibieron tratamiento con 5-azacitidina. La principal limitación de este estudio fue el número de personas evaluadas. Esto se debe a que se obtuvieron los datos a partir de las historias clínicas centralizadas, únicas e informatizadas disponibles desde el año 2016. En un futuro se podrá continuar con la evaluación de los pacientes y realizar un análisis de supervivencia que permitan comparar la SG y SLP, no sólo ante el tratamiento con AHM sino también con otras estrategias terapéuticas.

Como ya se describió anteriormente, el tratamiento se adapta según la estratificación de riesgo, aunque el análisis de las mutaciones podría ser útil para complementar las otras herramientas de diagnóstico, sobre todo en aquellos pacientes con un cariotipo normal, en donde la presencia de determinadas mutaciones favorecería el tratamiento con AHM, como ser la presencia de TET2 mutado, o por el contrario, ser predictor de una respuesta menos favorable, como es el caso de la mutación de ASXL1. Aunque ninguna de estas mutaciones forma parte de los criterios diagnósticos de SMD (sólo las mutaciones SF3B1 que definen SMD con sideroblastos en anillo en presencia de > 5% de sideroblastos en anillo), en un futuro próximo se podría utilizar una combinación de marcadores genéticos y clínicos para definir quién se puede beneficiar con el uso de AHM⁽¹⁾.

La terapia de HMA sigue siendo un pilar del tratamiento. El pronóstico de los que experimentan una falla a los AHM sigue siendo sombrío. Se encuentran en estudio nuevos enfoques terapéuticos que parecen prometedores.

Las características de los pacientes con SMD son comparables a lo reportado en la bibliografía nacional. La posibilidad de llevar a cabo estudios cooperativos entre instituciones locales y regionales permitirá resolver el número de pacientes analizados.

Conflictos de interés: El autor declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Montalban Bravo G, García Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2018 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol.* 2018; 93:129-147.
2. Alfonso G, Arbelbide J, Basquiera A et al. En: Síndromes mielodisplásicos y síndromes de superposición mielodisplasia/neoplasia mieloproliferativa. Guías SAH. Ed: Buenos Aires: Sociedad Argentina de Hematología; 2017, p. 611-638.
3. Rodak B. En: Síndromes mielodisplásicos. Hematología. Fundamentos y aplicaciones clínicas. 4ta ed. México: Ed: Panamericana; 2014, p 613-627.
4. Kornblihtt L, Arbelbide J. Síndromes Mielodisplásicos: Aspectos epidemiológicos. *Hematología.* 2010; 14 (3): 79-85.
5. Jonas B, Greenberg P. MDS Prognostic Scoring Systems - Past, Present, and Future. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2015; 28 (1): 3-13.
6. Greenberg P, Tuechler H, Schanz J et al. Revised International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. *Blood.* 2012; 120: 2454-2465.
7. Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood.* 2013; 122: 2943-2964.
8. Sekeres M, Cutler C. How we treat higher-risk myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2014; 123: 829-836.
9. Campestri R, Iastrebner C. Agentes hipometilantes. *Hematología.* 2010; 14 (3): 135-140.
10. Sekeres M, Cutler C. How we treat higher-risk myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2014; 123: 829-836.
11. Santini V. Treatment of low-risk myelodysplastic syndromes. *Hematology.* 2016; 462-469.
12. Fenaux P, Adés L. How we treat lower-risk myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2013; 121: 4280-4286.
13. Arbelbide J. Experiencia argentina en síndromes mielodisplásicos. *Hematología.* 2016; 20 Número Extraordinario. I Jornada Latinoamericana de la SAH 23-30.
14. Belli C, Bestach Y, Correa W, Sackmann F, Enrico A, Larripa I. Cytogenetic features of myelodysplastic syndromes. *Haematologica.* 2013; 1-22.
15. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol.* 2002; 20 (10): 2429-2440.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.