

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



“PREVALENCIA DEL SÍNDROME MIELODISPLÁSICO”

GIOVANNI JOSÉ MANUEL REYNOSO LEMUS

Tesis
Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna
Para obtener el grado de
Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna
Enero 2015



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El Doctor: Giovanni José Manuel Reynoso Lemus

Carné Universitario No.: 100021310

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna, el trabajo de tesis "Prevalencia del síndrome mielodisplásico"

Que fue asesorado: Dr. Francisco Javier Godínez

Y revisado por: Dr. José Luis Ranero Meneses MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para enero 2015.

Guatemala, 15 de enero de 2015

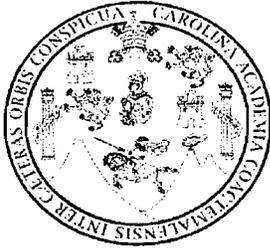



Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.
Director
Escuela de Estudios de Postgrado




Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.
Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades

/lamo



Guatemala, 23 de septiembre de 2013

Doctor

Oscar Fernando Castañeda

Coordinador Específico de Programas de Post-Grado

Universidad de San Carlos de Guatemala

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Presente.

Respetable doctor:

Por este medio le envío el informe final de Tesis **“Prevalencia del Síndrome Mielodisplásico el Departamento de Medicina Interna del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social”** perteneciente al Dr. Giovanni José Manuel Reynoso Lemus; el cual ha sido revisado y **APROBADO**

Sin otro particular, de usted deferentemente

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”

Dr. Francisco J. Godínez Jerez
JEFE DE SERVICIO HEMATOLOGIA
COLEGIADO 7,783

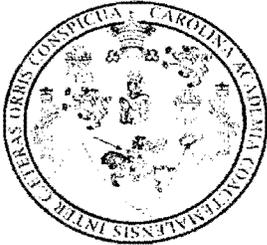
Dr. Francisco Javier Godínez

Hematólogo

Asesor de Tesis

Hospital General de Enfermedades

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social



Guatemala, 23 de septiembre de 2013

Doctor

Oscar Fernando Castañeda

Coordinador Específico de Programas de Post-Grado

Universidad de San Carlos de Guatemala

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Presente.

Respetable doctor:

Por este medio le envío el informe final de Tesis **“Prevalencia del Síndrome Mielodisplásico el Departamento de Medicina Interna del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social”** perteneciente al **Dr. Giovanni José Manuel Reynoso Lemus**; el cual ha sido revisado y **APROBADO**

Sin otro particular, de usted deferentemente

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”

Dr. Jorge Luis Ranero M.
JEFE DE SERVICIO MEDICO
COL 8,252
UTI-UCIA H.G.E.-I.G.S.S.

Dr. Jorge Luis Ranero

Médico Intensivista

Revisor de Tesis

Hospital General de Enfermedades
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

ÍNDICE DE CONTENIDOS

	INDICE DE TABLAS	i
	RESUMEN	ii
I.	INTRODUCCIÓN	1
II.	ANTECEDENTES	2
III.	OBJETIVOS	10
IV.	MATERIALES Y MÉTODOS	11
V.	RESULTADOS	15
VI.	DISCUSIÓN Y ANÁLISIS	16
	6.1 CONCLUSIONES	18
	6.2 RECOMENDACIONES	19
VII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	20
VIII.	ANEXOS	23

INDICE DE TABLAS

TABLA No. 1	15
TABLA No. 2	15

RESUMEN

Los síndromes mielodisplásicos son hemopatías mieloides clonales que se presentan en un espectro clínico heterogéneo, existen distintos esquemas de clasificación los cuales han evolucionado en el tiempo debido a que en los mismos se incluyen cada vez más variables desde el punto de vista citogenético, inmunohistoquímico y citopatológico que hacen cambiante su definición, la prevalencia varía a nivel global según el tipo de población estudiada, siendo de manera general de 5 casos por 100,000 habitantes, dicha prevalencia no se conoce en nuestro hospital, siendo importante desde el punto de vista de pronóstico y tratamiento ya que cierto grupo de pacientes progresan a leucemia aguda mieloide con un desenlace sombrío. El fin de este estudio fue caracterizar a los pacientes con diagnóstico de síndromes mielodisplásicos en el Hospital General de Enfermedades del IGSS en base a factores demográficos, además se clasificaron de acuerdo a su anomalía citogenética algo que tiene influencia en el pronóstico y en la respuesta al tratamiento. El objetivo principal fue establecer la prevalencia en nuestro Hospital, para ello se realizó un estudio prospectivo, descriptivo y observacional en pacientes con dicho diagnóstico en base a aspirado de médula ósea y citogenética, se obtuvieron los siguientes resultados: clasificando por grupo etario, el 70% de los sujetos se encontraban en el grupo de mayores de 65 años, hecho que coincide con la literatura mundial, no existió diferencia en cuanto a la afectación por sexo, y la deleción fue la anomalía más frecuente entre los pacientes en el estudio.

I. INTRODUCCIÓN

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) constituyen un grupo heterogéneo de trastornos clonales de células hematopoyéticas que se caracteriza de manera general por dos características específicas, alteración en la capacidad de producción de células sanguíneas (citopenias) y una médula ósea hipercelular y displásica(1). Existe la posibilidad de que los pacientes con síndrome mielodisplásico progresen a leucemia mieloide aguda (LMA) según se encuentren en grupos de bajo o alto riesgo los cuales definiremos más adelante, sin embargo el riesgo de esta transformación a leucemia va desde el 5% en los grupos de bajo riesgo hasta 50% en los grupos de alto riesgo (1).

En la bibliografía se reportan de manera escasa los datos de prevalencia de los síndromes mielodisplásicos, sin embargo existen registros de pacientes que establecen prevalencias desde 2.5 hasta 5 casos por 100,000 habitantes, y esta prevalencia se incrementa desde 22 hasta 45 por 100,000 habitantes en la población de más de 70 años (1). Según datos obtenidos del National Cancer Institute´s Surveillance, Epidemiology & End Reports (SEER) de los Estados Unidos de América, el 86 por ciento de los pacientes con síndromes mielodisplásicos se encuentran por arriba de los 60 años de vida y los hombres tienen una incidencia mayor que las mujeres (3). Es de resaltar que la sobrevida global, es decir, la expectativa de vida independientemente del tratamiento para estos pacientes es de 3 años en promedio.

En la práctica clínica se sospecha la presencia de síndrome mielodisplásico cuando se está en presencia de una anemia no explicada por otras causas, asociada a otras citopenias, con volumen corpuscular medio elevado y volumen amplio de distribución de glóbulos rojos. (4). La terapia del mismo se ha basado en la mejoría de las citopenias presentes mediante el uso de hemoderivados, factores de crecimiento y nuevos fármacos aprobados en tiempos recientes como la lenalidomida y la azacitidina. (5).

En Guatemala no existen reportes de prevalencia de síndromes mielodisplásicos y por lo tanto no se conoce la proporción de pacientes que presentan anemia y citopenias y que se encuentren por arriba de la sexta década de la vida que tengan diagnóstico de síndrome mielodisplásico, de aquí surge la necesidad de realizar un reporte epidemiológico de estos pacientes para sentar las bases futuras orientadas a establecer sobrevida global de estos pacientes y comparar seguridad y eficacia de los distintos tratamientos disponibles.

II. ANTECEDENTES

GENERALIDADES

Los síndromes mielodisplásicos constituyen un grupo heterogéneo de trastornos clonales que se caracterizan por hematopoyesis ineficaz y displásica que se presenta en pacientes con una mediana de edad entre 65 y 70 años y que en un porcentaje importante de hasta el 50% pueden sufrir transformación a leucemia mieloide aguda (1), estos cambios se manifiestan por citopenias en sangre periférica con sus consiguientes implicaciones clínicas en el paciente. El proceso fisiopatológico comprende cambios citogenéticos y mutaciones en etapas tempranas de la enfermedad e hipermetilación de genes en las etapas más avanzadas. En la gran mayoría de los casos no se establece la causa etiológica, sin embargo se sabe que hasta en un 15% de los casos se presentan posterior al tratamiento con radioterapia por neoplasias conocidas, el diagnóstico de síndrome mielodisplásico se basa en el examen de la sangre periférica y de la médula ósea la cual puede mostrar hiper celularidad, displasia y la presencia o ausencia de un exceso de blastos inmaduros (8). A la fecha no existe evidencia concluyente acerca de la relación causal entre la exposición a radiación ionizante y el desarrollo de síndromes mielodisplásicos, por lo tanto esta relación continúa siendo únicamente un factor probable de síndrome mielodisplásico. (23).

Probablemente los síndromes mielodisplásicos fueron descritos inicialmente en 1900 por Leube como una "leuanemia" (una anemia macrocítica que progresaba a leucemia aguda), y en dicha época se pensaba que su etiología era infecciosa. Muchas décadas más tarde se reportaron cohortes de pacientes que habían desarrollado leucemia aguda después de haber tenido anemia macrocítica, a estos pacientes se les otorgó el diagnóstico de "pre leucemia"; fue hasta 1970 cuando se notó que muchos de estos pacientes nunca desarrollaron leucemia aguda y sin embargo murieron de las complicaciones derivadas de las citopenias periféricas que presentaban. Entonces desapareció el término de "pre leucemia" y mundialmente apareció como aceptado el término de "síndrome mielodisplásico". (6) Cuyo defecto principal radicaba en la célula madre pluripotencial (21).

EVALUACIÓN INICIAL

El defecto patognomónico que caracteriza a los síndromes mielodisplásicos es la displasia, esto es básicamente una anomalía en la diferenciación celular, dentro de estas aberrancias en la diferenciación celular podemos mencionar las siguientes: anomalías en la relación

núcleo/citoplasma, morfología nuclear, agranularidad entre otras. A esto se suman defectos funcionales que ponen al paciente en riesgo de padecer infecciones aun cuando el recuento de neutrófilos se encuentre preservado y riesgo de sangrado aún con recuentos plaquetarios normales. (16). Además de los evidentes cambios morfológicos y funcionales en las líneas celulares se presentan anomalías citogenéticas hasta en la mitad de los pacientes con síndrome mielodisplásico, estas anomalías guían actualmente en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento, las más comunes son pérdida del 5q (5q-), pérdida del cromosoma 7 o 7q (-7/7q-), trisomía 8 (+8), pérdida del 20q (20q-) y pérdida de Y (-Y). (22).

Como se mencionó anteriormente, el examen de la sangre periférica y de la médula ósea constituyen las dos herramientas principales para realizar el diagnóstico, sin embargo deben de estar presentes ciertos hallazgos para descartar otras causas de citopenias diferentes al síndrome mielodisplásico, los siguientes son los hallazgos característicos del mismo: médula ósea hiper celular con cambios megaloblastoides, megacariocitos atípicos, hiperplasia eritroide, maduración defectuosa de la serie mieloide, aumento de blastos o presencia de sideroblastos, en sangre periférica se puede observar monocitosis, anomalía similar a Pelger-Huet, células eritroides y mieloides inmaduras circulantes y macrocitosis. (6).

CLASIFICACIÓN

Los síndromes mielodisplásicos siguen siendo una de las neoplasias mieloides más difíciles de diagnosticar y clasificar, especialmente cuando el porcentaje de blastos no se encuentra alterado en médula ósea o en sangre periférica (2). De acuerdo al sistema de clasificación de neoplasias mieloides de la Organización Mundial de la Salud publicado en el año 2008, los síndromes mielodisplásicos primarios son parte de los cinco grupos principales de neoplasias mieloides (7), la incidencia anual del mismo es de 4 casos por 100,000 habitantes pudiendo llegar hasta 40-50 casos por 100,000 habitantes en pacientes mayores de 70 años de edad (8). Considerando estas cifras de incidencia se espera que cada año se presenten 25,000 nuevos casos de síndromes mielodisplásicos según la European Leukemia Network (13) lo que coloca a esta neoplasia como un punto importante a tener en cuenta tanto por hematólogos como por médicos internistas en el futuro próximo. En el año 2001 los síndromes mielodisplásicos se convirtieron en una enfermedad que debía de ser repostada para su vigilancia al SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results Program) de los Estados Unidos el cual consiste en un reporte de pacientes con cáncer que se basa en estudios de población y de alta calidad y que son validados por el Instituto Nacional de Cáncer (National Cancer Institute) de ese país (3). No ha sido si no en tiempos recientes

que se ha aclarado la epidemiología de los síndromes mielodisplásicos, una patología de adultos mayores, con una mediana de edad de 70 años al momento del diagnóstico, y es escaso el número de estudios epidemiológicos descriptivos acerca de este tema, siendo la mayoría realizados en Europa como se mencionó anteriormente, las formas primarias del síndrome aparecen de novo y las secundarias aparecen en pacientes que han sido sometidos a tratamiento con radiación, quimioterapia o que han estado expuestos ambientalmente a sustancias como el benceno y sus derivados (26). La falta de registros extensos acerca de esta enfermedad se debe en su mayor parte a sub registro de la misma y este a su vez se considera que se debe a mala concepción o conocimiento de la enfermedad y a la incorrecta clasificación del mismo. (14).

Existen a la fecha diversos sistemas de clasificación de los síndromes mielodisplásicos, y según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) los síndromes mielodisplásicos pueden ser clasificados en 10 categorías distintas, basándose en las características de los hallazgos en médula ósea, sangre periférica, citogenética y el número de citopenias (12). En el año 2001 la Organización Mundial de la Salud propuso la primera clasificación del síndrome mielodisplásico, el cual sugería se modificara la definición propuesta por el grupo FAB (French-American-British por sus siglas en inglés) la cual requería de displasia de dos líneas celulares para el diagnóstico, la OMS por su parte aceptó en esta revisión del año 2001 la displasia de una sola línea celular para hacer diagnóstico de Anemia Refractaria y Anemia Refractaria con Sideroblastos en Anillo descartando otras causas de displasia y que la duración fuera mayor de seis meses; en el año 2008 se agregó información clínica y científica a esta definición (1). La necesidad de realizar esta revisión se originó a partir de establecer el pronóstico de los pacientes según sus hallazgos morfológicos, citogenéticos y la necesidad de transfusión de paquetes globulares (17), todo lo anterior ha contribuido a realizar un enfoque reduccionista de la clasificación para orientar al tratamiento del síndrome mielodisplásico (14). En concreto, la revisión de la literatura existente a la fecha nos indica que los síndromes mielodisplásicos se deben de clasificar de acuerdo a la clasificación propuesta y revisada por la OMS en 2008 (Anexo 1), aunque la clasificación propuesta por el grupo FAB es de utilidad, se prefiere la revisión del 2008 de la OMS ya que integra datos que ayudan a determinar el pronóstico del paciente. La principal diferencia existente entre estos dos sistemas de clasificación es el punto de corte en el porcentaje de blastos para el diagnóstico de leucemia mieloide aguda desde 30% hasta 20% de blastos en médula ósea.

ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA

Además de la importancia de clasificar los síndromes mielodisplásicos en base a lo expuesto con anterioridad, es necesario realizar una estratificación pronóstica del mismo y por esto fue creado el sistema de clasificación pronostica IPSS (International Prognostic Scoring System) que es ampliamente utilizado con este propósito, el mismo se basó en un estudio observacional de 816 pacientes tratados con terapia de soporte entre 1969 y 1994 (12). Basados en el número de citopenias, los mieloblastos y las características citogenéticas, este sistema clasifica la sobrevida y el riesgo de transformación a leucemia mieloide aguda en 4 categorías a mencionar baja, intermedia-1, intermedia-2 o alta. (12)(Anexo 2). Para fines prácticos el IPSS clasifica a los pacientes en bajo riesgo (bajo, intermedio-1) y alto riesgo (Intermedio-2 y alto) y de esto surge la recomendación de los US National Comprehensive Cancer Network Panel for MDS Practice Guidelines de basarse en el IPSS más la edad, el estatus funcional para estratificar las opciones terapéuticas de cada paciente. (11). En la búsqueda de mejorar las herramientas pronósticas y terapéuticas para los pacientes con síndromes mielodisplásicos se han realizado distintos intentos para refinar el IPSS en base a la premisa que indica que esta escala infravalora la importancia clínica de la neutropenia y la trombocitopenia (6), estos intentos por refinar el IPSS han dado resultado por ejemplo, al WPSS (WHO-based prognostic scoring system) que además toma en consideración las necesidades de transfusión de glóbulos rojos (8)(Anexo 3). A este sistema se le atribuyen ciertas ventajas como lo serían su excelente diseño y validación clínica, y el hecho de poder predecir pronóstico en cualquier etapa de la enfermedad del paciente, lo que la ha hecho una de las principales herramientas utilizadas en Europa más no en América (17). Sin embargo el esfuerzo más importante se refleja en el IPSS-R (IPSS revisado) con nuevos puntos de corte en los parámetros incluidos previamente, lo que permite reclasificar a los pacientes en una nueva escala pronostica, ejemplo de esto es la reclasificación de los blastos que eran en el IPSS menor de 5% en 0a 2% y mayor de 2 y menor de 5% y proveyendo diferente grado de citopenias permitiendo nuevas categorías de riesgo así: muy baja, baja, intermedia, alta y muy alta. (18,19).

OPCIONES TERAPÉUTICAS

El tratamiento del síndrome mielodisplásico ha mostrado muchas mejoras en tiempos recientes, sin embargo persiste como un desafío importante para los clínicos. Las estrategias terapéuticas se basan predominantemente en el IPSS, en los pacientes que según este sistema de clasificación pronóstica se encasillen en riesgo alto, con una mediana

de supervivencia de 12 meses sin tratamiento, la terapia debe tener como objetivo principal modificar el curso de la enfermedad evitando el progreso de la misma a leucemia mieloide aguda y ampliando de esta manera la supervivencia del paciente, por su parte, los pacientes clasificados como de bajo riesgo la supervivencia es más larga y el objetivo del tratamiento debe ser paliar las consecuencias de las citopenias y de las transfusiones y mejorar la calidad de vida (8).

En el pasado, el tratamiento que se utilizaba de manera más frecuente para pacientes con síndromes mielodisplásicos era “El mejor cuidado de soporte” que se refiere a transfusiones de glóbulos rojos o plaquetas y uso de antibióticos, “Terapia Activa” se utilizaba únicamente cuando la enfermedad progresaba a Leucemia mieloide aguda o tenía aspecto de Leucemia mieloide aguda en término del grado de citopenias. (6). Actualmente existe un arsenal de opciones terapéuticas para estos pacientes basado en guías publicadas tanto en América como en Europa, tomando ahora importancia la decisión en cuanto a cuál es el objetivo del tratamiento sea que el mismo busque mejorar la anemia, la trombocitopenia, la neutropenia, que el paciente se encuentre libre de transfusiones, que se alcance la remisión completa o la cura de la enfermedad. (6). El trasplante alogénico de células hematopoyéticas es el único tratamiento que puede inducir remisión a largo plazo en pacientes con síndrome mielodisplásico, sin embargo, el trasplante no es aplicable a pacientes que excedan de los 70 años y se asocia comúnmente a una elevada tasa de muerte asociada a la terapia, intervalo libre de enfermedad subóptimo y de enfermedad de injerto contra huésped. (7)

Aunque los objetivos generales del tratamiento son incrementar la supervivencia y suprimir la transformación del síndrome mielodisplásico a leucemia mieloide aguda no existen opciones terapéuticas distintas al trasplante que consigan cambiar la historia natural de esta enfermedad. Algunos estudios como el realizado por el CALGB (Cancer and Leukemia Group B) que comparó el uso de la azacitidina, un inhibidor de la ADN metiltransferasa, contra el mejor cuidado de soporte sugiere una mejoría en la supervivencia global con el uso de azacitidina aunque no demostró del todo sus resultados debido al diseño del estudio y a la ausencia de un comparador activo. (9).

Una forma de resumir los tratamientos disponibles para los pacientes con síndrome mielodisplásico es en terapia de baja intensidad y terapia de alta intensidad, los modificadores de la respuesta biológica para la terapia de baja intensidad y quimioterapia intensiva o trasplante de células hematopoyéticas para la terapia de alta intensidad. (11) Para los pacientes aptos a recibir terapia médica, los factores de crecimiento son efectivos

para aquellos con anemia, neutropenia o ambos, la lenalidomida es más apropiada para los pacientes con delección del brazo largo del cromosoma 5 (5q-) y los agentes hipometilantes para aquellos con exceso de blastos en médula ósea. Mientras tanto, los inmunosupresores son importantes para aquellos pacientes con síndrome mielodisplásico menores de 60 años y que se encuentran en riesgo bajo o intermedio-1. (12)

En marzo del año 2011, el NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) publicó sus guías para el uso de azacitidina en pacientes con síndromes mielodisplásicos, la cual está recomendada como tratamiento médico para pacientes que no pueden someterse a trasplante de células hematopoyéticas y tienen un puntaje intermedio-2 o alto riesgo según el IPSS. (10).

Existe evidencia de la estrategia llamada watchfull waiting la cual es extraída de estudios retrospectivos, incluyendo estudios observacionales en los cuales se utilizó análisis de mortalidad según grupos de riesgo de la OMS demostrando que las tasas de mortalidad de estos pacientes no diferían en gran medida de la mortalidad en la población general. (13) Pero no es posible dejar de lado que aproximadamente 60% a 80% de los pacientes con síndrome mielodisplásico experimentan anemia, y 80% a 90% requieren transfusión de glóbulos rojos.

Dentro de los algoritmos terapéuticos para pacientes con síndrome mielodisplásico se dividen a los pacientes en riesgo bajo, que de acuerdo al IPSS son los pacientes con riesgo bajo e intermedio-1 y es pacientes de alto riesgo que son los pacientes con IPSS intermedio-2 y alto riesgo, todos los pacientes deben de tener cuidados de soporte (1).

CUIDADOS DE SOPORTE

Se encuentra establecido como uno de los parámetros básicos en el manejo de los pacientes con síndrome mielodisplásico, y consiste en varios parámetros a evaluar como lo son la observación, monitoreo clínico, apoyo psicosocial y valoración de la calidad de vida. (1). Según las guías de manejo de la Sociedad Americana de Oncología Clínica, la terapia de soporte consiste básicamente en transfusiones de células empacadas y plaquetas cuando sea necesario según los requerimientos de cada paciente, agentes estimuladores de las colonias de granulocitos, eritropoyetina alfa o darbopoyetina, antibióticos cuando existan infecciones y terapia de quelación de hierro. (20) En cuanto a la terapia de quelación de hierro, la misma merece una especial atención debido a que en promedio los pacientes con

síndrome mielodisplásico requieren de dos o más unidades cada mes de paquete globular, lo que vuelve este tema de importancia en el seguimiento de estos pacientes, además, es conocido que los marcadores de sobrecarga de hierro imponen en el paciente un pronóstico sombrío y la terapia de quelación, en estudios retrospectivos, se asocia a prolongación de la sobrevida en pacientes dependientes de transfusiones. (15). Según la recomendación del National Institutes of Health, la terapia de quelación de hierro se recomienda el uso de deferoxamina subcutánea o deferasirox oral, una vez al día, en pacientes con riesgo bajo o intermedio-1 que han recibido, o se planea que recibirán, al menos 20 unidades de paquete globular y en aquellos en quienes los niveles de ferritina sean mayores de 2500 ng/mL con el objetivo de disminuir estos niveles por debajo de los 1000 ng/mL. (1).

TERAPIA DE BAJA INTENSIDAD

La terapia de baja intensidad se refiere específicamente al uso de quimioterapéuticos de baja intensidad y de fármacos modificadores de la respuesta biológica e inmunosupresores y que generalmente pueden ser administrados en el contexto de un paciente ambulatorio. (1).

Agentes hipometilantes

Dos de las tres drogas autorizadas para el tratamiento del síndrome mielodisplásico, azacitidina y decitabina, tienen como blanco las anormalidades epigenéticas que afectan las ADN Metiltransferasas, enzimas involucradas en la metilación del ADN y que producen adecuadas tasas de respuesta, apoyando así que la metilación del ADN juega un papel importante en esta enfermedad. (27). Los inhibidores de la ADN metiltransferasa AZAc (azacitidina) y decitabina, han mostrado en estudios clínicos randomizados fase III disminución en la tasa de transformación leucémica y aumento de la sobrevida de los pacientes con síndrome mielodisplásico (28). Este medicamento ha sido aprobado por la FDA para tratar pacientes con síndrome mielodisplásico, generalmente pacientes con enfermedad progresiva, y se administra a una dosis de 75 mg/m²/día subcutáneo por 7 días cada 28 días, por al menos 4 a 6 ciclos. (28).

Modificadores de la respuesta biológica e inmunosupresores

Según un estudio publicado en el Journal of Clinical Oncology en Julio del año 2013, el IPSS-R es una excelente herramienta para la predicción del pronóstico en pacientes con síndrome mielodisplásico en la era de fármacos modificadores de la respuesta biológica. (25). Los agentes no quimioterapéuticos, de baja intensidad, incluyen la inmunoglobulina

antitímocito, ciclosporina, talidomida, lenalidomida, la proteína de fusión anti-receptor del factor de necrosis tumoral y la vitamina D. (1). De los resultados más alentadores en cuanto al tratamiento de los pacientes con síndrome mielodisplásico de bajo grado se encuentra el tratamiento con Lenalidomida, un derivado de la talidomida, que es un agente inmunomodulador, y que se administra a una dosis de 10 mg/día por 21 días cada 4 semanas, esta terapia ha demostrado una rápida y sostenida respuesta hematológica y citogenética. (28).

TERAPIA DE ALTA INTENSIDAD

Según un estudio publicado en el Journal of Clinical Oncology en Diciembre del año 2006, la terapia de alta intensidad y el trasplante de células hematopoyéticas en pacientes jóvenes con riesgo bajo o intermedio-1 según el IPSS no mostró un beneficio estadísticamente significativo en comparación con la mejor terapia de soporte disponible (24) por lo que se debe valorar la misma en este grupo de pacientes específicamente. La terapia de alta intensidad se recomienda actualmente, para pacientes con síndrome mielodisplásico, específicamente en el contexto de estudios clínicos, estudios recientes no han mostrado superioridad entre los distintos agentes utilizados como quimioterapia intensiva incluyendo a la idarrubicina, citarabina, fludarabina y topotecan. (28). El trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas de un hermano HLA compatible es el abordaje preferido para tratar a pacientes de alto riesgo con síndrome mielodisplásico (1).

III. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

3.1.1 Determinar la prevalencia de Síndrome Mielodisplásico en pacientes adultos ingresados a los servicios de Medicina Interna del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social de enero 2012 a Junio 2013.

3.2 Objetivos específicos

3.2.1 Establecer las anomalías citogenéticas más frecuentes en los pacientes con síndrome mielodisplásico del servicio de hematología del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social de enero 2012 a Junio 2013.

IV. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1 TIPO DE ESTUDIO

Estudio prospectivo, descriptivo, observacional.

4.2 POBLACIÓN

Se tomó la población de todos los pacientes ingresados a los servicios de Medicina Interna del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social durante los meses de enero 2012 a junio 2013.

4.3 SUJETO DE ESTUDIO

El sujeto de estudio es todo aquel paciente que estuviese ingresado en los servicios del Departamento de Medicina Interna del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social durante los meses de enero 2012 a junio 2013.

4.4 CÁLCULO DE LA MUESTRA

Para el cálculo de la muestra se tomó como referencia la aproximación de la prevalencia del síndrome mielodisplásico en los diferentes registros existentes a nivel internacional como lo son el registro de la SEER y el registro de Dusseldorf.

4.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- a) Pacientes mayores de 18 años.
- b) Pacientes ingresados a los servicios de encamamiento del Departamento de Medicina Interna del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social durante los meses de enero 2012 a junio 2013.
- c) Pacientes con citopenia de cualquiera de las tres líneas celulares.
- d) Pacientes a quienes se haya tomado muestra de aspirado de médula ósea.
- e) Pacientes a quienes se les haya realizado citogenética en muestra de aspirado de médula ósea.

4.6 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- a) Pacientes menores de 18 años.
- b) Pacientes con alguna otra neoplasia conocida, distinta de síndrome mielodisplásico.
- c) Pacientes en quienes no se pudiera obtener material adecuado para análisis en el aspirado de médula ósea.

4.7 CUADRO DE OPERACIONABILIDAD DE VARIABLES

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala de Medición
Sexo	Condición orgánica masculina o femenina de los animales y de las plantas.	Masculino Femenino	Categórica	Nominal
Edad	Tiempo que una persona, animal o planta ha vivido desde que nació. Cada uno de los períodos en que se considera dividida la vida humana. Período de tiempo en que se considera dividida la historia de algo o alguien.	Edad en años	Numérica	Razón
Anomalía citogenética	En el estudio de la estructura y función de los cromosomas celulares una anomalía genética se describe como una aberrancia genética.	De acuerdo al cariotipo y a la anomalía encontrada en el análisis cromosómico	Categórica	Nominal

4.8 TÉCNICAS, PROCEDIMIENTOS E INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS

4.8.1 Técnicas

La técnica utilizada para la recolección de datos incluyó la entrevista al paciente para toma de datos demográficos, además se hizo recolección de muestras en sangre periférico para análisis hematológico el cual consistió en hemograma completo con conteo de las tres líneas celulares, frote periférico y análisis citogenético, además se realizó toma de muestra de médula ósea y cuando fue necesario biopsia de hueso tomado de una de las dos crestas ilíacas del paciente para análisis citogenético y morfológico.

4.8.2 Procedimientos

1º Autorización por parte del Comité Docente de la Maestría en Medicina Interna de la Universidad de San Carlos de Guatemala y el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social para llevar a cabo la investigación.

2º Autorización por parte de los Jefes del Servicio de Hematología del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social para llevar a cabo la investigación y participar como asesores.

3º Firma del documento “Consentimiento Informado” por parte de cada uno de los pacientes participantes en la investigación.

4º Toma, recolección y análisis de cada una de las muestras de los pacientes.

5º Obtención de resultados de análisis y correlación clínico patológica de cada uno de los pacientes participantes.

4.8.3 Instrumentos

Se realizó mediante la “Boleta de recolección de datos” la cual abarcó los datos demográficos del paciente, los resultados del análisis en sangre periférica y el informe final del análisis citogenético (Anexo 4).

4.9 DESCRIPCIÓN DEL PROCESO DE SELECCIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

Fórmula utilizada:

$$n = \frac{N p(1-p)}{(N-1)\left(\frac{LE^2}{4}\right) + p(1-p)}$$

En donde

N = tamaño de la población

p = proporción de la variable bajo estudio

LE = límite de error

4.10 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos de las variables obtenidas se registraron en un protocolo en formato impreso, los mismos se trasladaron a una base de datos en programa estadístico STATA® versión 12, posteriormente se procedió a asignar los valores en dicha matriz de datos para su posterior análisis estadístico.

4.11 ASPECTOS ÉTICOS

En esta investigación se aplicó los principios establecidos por la Asociación Médica Mundial (AMM) promulgadas en la declaración de Helsinki, en la que prevalece el principio de no lesión y no agresión al paciente durante el proceso de la investigación. Los fines de esta investigación fueron estrictamente científicos.

Además para la realización de la presente investigación se solicitó autorización del paciente y la familia por medio de un Consentimiento Informado (Anexo 5) en donde se expuso el tipo de estudio realizado y los objetivos que se pretendía alcanzar con el mismo, sin dar ningún incentivo de ningún carácter y los datos obtenidos se utilizaron únicamente y exclusivamente para la realización del presente estudio.

V. RESULTADOS

Tabla No. 1

Distribución por edad de los pacientes con diagnóstico de Síndrome Mielodisplásico en pacientes adultos

Edad	Frecuencia	Porcentaje
<65 años	5	29.41
>65 años	12	70.58
Total	17	100

Fuente: boleta de recolección de datos.

Tabla No. 2

Distribución por sexo de los pacientes con diagnóstico de Síndrome Mielodisplásico en pacientes adultos

Sexo	Frecuencia	Porcentaje
Femenino	9	52.94
Masculino	8	47.06
Total	17	100

Fuente: boleta de recolección de datos.

VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

Los síndromes mielodisplásicos constituyen un grupo heterogéneo de trastornos clonales que se caracterizan por hematopoyesis ineficaz y displásica que se presenta en pacientes con una mediana de edad entre 65 y 70 años de edad y que en un porcentaje importante de hasta el 50% pueden sufrir transformación a leucemia mieloide aguda (1).

De acuerdo al sistema de clasificación de neoplasias mieloides de la Organización Mundial de la Salud publicado en el año 2008, los síndromes mielodisplásicos primarios son parte de los cinco grupos principales de neoplasias mieloides (7), la incidencia anual del mismo es de 4 casos por 100,000 habitantes pudiendo llegar hasta 40-50 casos por 100,000 habitantes en pacientes mayores de 70 años de edad (8). Considerando estas cifras de incidencia se espera que cada año se presenten 25,000 nuevos casos de síndromes mielodisplásicos según la European Leukemia Network (13) lo que coloca a esta neoplasia como un punto importante a tener en cuenta tanto por hematólogos como por médicos internistas en el futuro próximo.

En Guatemala no existen reportes de prevalencia de síndromes mielodisplásicos y por lo tanto no se conoce la proporción de pacientes que presentan anemia y citopenias y que se encuentren por arriba de la sexta década de la vida que tengan diagnóstico de síndrome mielodisplásico, el objetivo principal de este estudio fue determinar la prevalencia de síndrome mielodisplásico en la población de pacientes adultos del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social en un punto de tiempo determinado y antes especificado.

Para llevar a cabo este estudio, se tomó a la población de pacientes mayores de 65 años de ambos sexos ingresados en las salas de encamamiento de los distintos servicios de Medicina Interna del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de seguridad Social en el período de enero 2012 a junio 2013. Se tomó la población general de pacientes en dichas fechas siendo tres mil ochocientos ochenta y ocho (3888) pacientes en total, se utilizó para el cálculo de la muestra poblacional la fórmula adecuada según el tipo de estudio y tomando en cuenta la proporción esperada de pacientes con diagnóstico de síndrome mielodisplásico obtenida de los registros ya conocidos de la SEER y del Dusseldorf Registry la cual establece un número esperado de 3 a 5 pacientes por cada 100,000 habitantes, la muestra esperada fue de 12 sujetos. Posteriormente y luego de aplicados los

criterios de inclusión y exclusión las características demográficas de los pacientes incluidos en el análisis final fueron las siguientes.

Se realizó diagnóstico de síndrome mielodisplásico en 17 pacientes, de este total de pacientes diagnosticados, ocho (47%) fueron de sexo masculino y nueve (53%) de sexo femenino. El 71% de los pacientes se encontraban por arriba de los 65 años de edad y el 29% restante fueron pacientes menores de dicha edad, siendo el más joven de 58 años de edad.

Como parte del análisis final se incluyen las anomalías genéticas, establecidas por medio de análisis citogenético encontrando en el grupo de pacientes con diagnóstico de síndrome mielodisplásico 12 pacientes (71%) con delección cromosómica y 5 pacientes (29%) con translocación cromosómica. No existió algún cromosoma particularmente afectado por las deleciones o translocaciones.

De manera general pudimos ver que aproximadamente tres cuartas partes de la población que se diagnosticó con síndrome mielodisplásico fue mayor de 65 años como esperado según la literatura consultada y no existió diferencia entre ambos sexos todo esto también correlacionado a los dos estudios previos de prevalencia de este síndrome presentados por la SEER y el Dusseldorf Registry. La literatura nos indica que aproximadamente la mitad de los pacientes diagnosticados tienen anomalías citogenéticas, en el caso de nuestros resultados vemos que en la totalidad de los diagnosticados existieron anomalías citogenéticas demostrables, esta totalidad de los casos que presentaron anomalías citogenética se puede justificar en base a que a todos los pacientes del estudio se encontraban por arriba de los 65 años de edad y en estadios clínicos avanzados al momento del diagnóstico.

Ante estos datos recopilados y analizados podemos afirmar que conociendo la prevalencia de pacientes diagnosticados con síndrome mielodisplásico en el Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social se pueden generar hipótesis nuevas, especialmente dirigidas a la terapéutica y el pronóstico de los pacientes según los hallazgos en médula ósea ya que de aquí parte la selección del mejor tratamiento posible para cada paciente en lo individual.

6.1 CONCLUSIONES

1. De los pacientes diagnosticados con síndrome mielodisplásico, el 71 por ciento tuvieron edad mayor a los 65 años.
2. El 53 por ciento de los pacientes fueron de sexo femenino.
3. En cuanto a las anomalías citogenéticas, del total de los pacientes el 71 por ciento presentó como anomalía la delección, y el 29 por ciento restante translocación.
4. La proporción de pacientes con diagnóstico de síndrome mielodisplásico fue de 0.44 por ciento lo que difiere de la población estudiada en los registros previos la cual fue de 0.05 por ciento.

6.2 RECOMENDACIONES

1. Se sugiere la creación de guías clínicas con los aspectos más importantes desde el punto de vista diagnóstico de los síndromes mielodisplásicos.
2. Implementar dentro del laboratorio clínico, herramientas para el diagnóstico citogenético que ayuden y agilicen el diagnóstico, orienten la terapéutica y establezcan el pronóstico de estos pacientes.
3. Realizar más estudios a partir de este estudio de prevalencia, orientados a probar hipótesis y a hacer intervenciones terapéuticas en busca de mejorar la sobrevida de los pacientes con diagnóstico de síndrome mielodisplásico.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Greenberg, P. Myelodysplastic Syndromes: Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw [Internet]. 2011 January [citado 2011 Jul 11]; (7):838-74. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23847220>
2. Vardiman, J. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. BLOOD [Internet]. 2009 July [citado 2011 Jul 30]; 114:937-951. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19357394>
3. Ma, X. Myelodysplastic Syndromes, Incidence and Survival in the United States. Cancer [Internet]. 2007 January [citado 2011 Jan 3]; 109:1536-42. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17345612>
4. Tefferi, A. Myelodysplastic Syndromes, Many New Drugs Little Therapeutic Progress. Mayo Clinic Proc, 2010 Nov; 85 (11):1042-1045. doi: 10.4065/mcp.2010.0502. PubMed PMCID: PMC2966368.
5. Jiménez Lozano, I. Revisión de la evidencia de talidomida y lenalidomida en diferentes enfermedades hematológicas: leucemia linfocítica crónica, amiloidosis primaria, mielofibrosis y síndrome mielodisplásico. Farm Hosp. [Internet]. 2013 vol.37, n.4 [citado 2014-11-14], pp322-334. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1130-63432013000400008&script=sci_arttext
6. Nimer, SD. Myelodysplastic Syndromes. BLOOD [Internet]. 2008 May 15;111(10):4841-51. doi: 10.1182/blood-2007-08-078139. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18467609>
7. Tefferi, A, Myelodysplastic Syndromes. N Engl J Med [Internet] 2009 Nov [citado 2011 Jul 5];361:1872-1885. DOI: 10.1056/NEJMra0902908. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra0902908>
8. Adés, L. Myelodysplastic Syndromes. The Lancet - 28 June 2014 (Vol. 383, Issue 9936, Pages 2239-2252) DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61901-7. Disponible en: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(13\)61901-7/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(13)61901-7/abstract)
9. Fenaux, P. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. The Lancet Oncology - 1 March 2009 (Vol. 10, Issue 3, Pages 223-232) DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70003-8. Disponible en: [http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(09\)70003-8/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(09)70003-8/abstract)
10. Whitney Miller, Joanne Holden, Elisabeth George, Ken Stein. The Lancet Oncology - 1 April 2011 (Vol. 12, Issue 4, Pages 326-327) DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70066-3. Disponible en: [http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(11\)70066-3/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(11)70066-3/fulltext)
11. Greenberg, P. Implications of pathogenetic and prognostic features for management of myelodysplastic syndromes. The Lancet - 7 April 2001 (Vol. 357, Issue 9262, Pages 1059-1060) DOI: 10.1016/S0140-6736(00)04306-3. Disponible en:

[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(00\)04306-3/fulltext#article_upsell](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(00)04306-3/fulltext#article_upsell)

12. Olnes MJ, Sloand EM. Targeting Immune Dysregulation in Myelodysplastic Syndromes. *JAMA*. 2011;305(8):814-819. doi:10.1001/jama.2011.194. Disponible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=645722>.
13. Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D, et al. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood* 2013;122(17):2943-2964. doi:10.1182/blood-2013-03-492884. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3811170/>.
14. Sekeres M, Cutler C. How we treat higher-risk myelodysplastic syndromes. *Blood* Feb 2014,123(6)829-836;DOI: 10.1182/blood-2013-08-496935. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/123/6/829.long>
15. Niraj Shenoy, Nishanth Vallumsetla, Eliezer Rachmilewitz, Amit Verma, Yelena Ginzburg. Impact of iron overload and potential benefit from iron chelation in low-risk myelodysplastic syndrome. *Blood* Aug 2014,124(6)873-881;DOI: 10.1182/blood-2014-03-563221. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/124/6/873?sso-checked=true>
16. Issa J. The myelodysplastic syndrome as a prototypical epigenetic disease. *Blood* [Internet] May 2013,121(19)3811-3817;DOI: 10.1182/blood-2013-02-451757. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/121/19/3811>
17. García-Manero G, Myelodysplastic Syndromes: Prognosis of Myelodysplastic Syndromes. *Hematology* [Internet] 2010 2010:330-337; doi:10.1182/asheducation-2010.1.330. Disponible en: <http://asheducationbook.hematologylibrary.org/content/2010/1/330.full>
18. Greenberg, P. L., Tuechler, H., Schanz, J. et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*, 120(12), 2454–65. doi:10.1182/blood-2012-03-420489. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/120/12/2454>
19. Hellström-Lindberg, E., Willman, C., Barrett, A. J., & Sauntharajah, Y. (2000). Achievements in Understanding and Treatment of Myelodysplastic Syndromes. *ASH Education Program Book* , 2000 (1), 110–132. doi:10.1182/asheducation-2000.1.110. Disponible en: <http://asheducationbook.hematologylibrary.org/content/2000/1/110.short>
20. Klepin, H. D., Rao, A. V, & Pardee, T. S. (2014). Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes in Older Adults. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* , 32, 2541–2552. doi:10.1200/JCO.2014.55.1564. Disponible en: <http://jco.ascopubs.org/content/32/24/2541.full>
21. List, A. F., Garewal, H. S., & Sandberg, A. A. (1990). The myelodysplastic syndromes: biology and implications for management. *Journal of Clinical Oncology* , 8 (8), 1424–1441. Disponible en: <http://jco.ascopubs.org/content/8/8/1424.abstract>
22. Bejar, R., Levine, R., & Ebert, B. L. (2011). Unraveling the Molecular Pathophysiology of Myelodysplastic Syndromes. *Journal of Clinical Oncology* , 29 (5), 504–515. doi:10.1200/JCO.2010.31.1175. Disponible en: <http://jco.ascopubs.org/content/29/5/504.full>
23. Iwanaga, M., Hsu, W.-L., Soda, M. et al. Risk of Myelodysplastic Syndromes in People Exposed to Ionizing Radiation: A Retrospective Cohort Study of Nagasaki Atomic Bomb Survivors.

- Journal of Clinical Oncology , 29 (4), 428–434. doi:10.1200/JCO.2010.31.3080. Disponible en: <http://jco.ascopubs.org/content/29/4/428.long>
24. Kuendgen, A., Strupp, C., Aivado, M., Hildebrandt, B., Haas, R., Gattermann, N., & Germing, U. (2006). Myelodysplastic Syndromes in Patients Younger Than Age 50. Journal of Clinical Oncology , 24 (34), 5358–5365. doi:10.1200/JCO.2006.07.5598. Disponible en: <http://jco.ascopubs.org/content/24/34/5358.short>
25. Voso, M. T., Fenu, S., Latagliata, R. et al. Revised International Prognostic Scoring System (IPSS) Predicts Survival and Leukemic Evolution of Myelodysplastic Syndromes Significantly Better Than IPSS and WHO Prognostic Scoring System: Validation by the Gruppo Romano Mielodisplasie Italian Regional Database. Journal of Clinical Oncology , 31 (21), 2671–2677. doi:10.1200/JCO.2012.48.0764. Disponible en: <http://jco.ascopubs.org/content/31/21/2671.full>
26. Sekeres, M. A., Schoonen, W. M., Kantarjian, H., List, A., Fryzek, J., Paquette, R., & Maciejewski, J. P. (2008). Characteristics of US Patients with Myelodysplastic Syndromes: Results of Six Cross-sectional Physician Surveys. JNCI Journal of the National Cancer Institute, 100(21), 1542–1551. doi:10.1093/jnci/djn349. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2579314/>
27. Brower, V. (2012). Improving the Outlook for Myelodysplastic Syndrome. Journal of the National Cancer Institute , 104 (16), 1204–1206. doi:10.1093/jnci/djs368. Disponible en: <http://jnci.oxfordjournals.org/content/104/16/1204.short>
28. National comprehensive cancer network. NCCN Guidelines Version 1.2015. Myelodysplastic Syndromes. Disponible en: <http://www.nccn.org/>

VIII. ANEXOS

8.1 Anexo No. 1: CLASIFICACIÓN DE SÍNDROME MIELODISPLÁSICO DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD.

Clasificación del Síndrome Mielodisplásico según la OMS, 2008.

Subtipo	Sangre periférica	Médula Ósea
Citopenia refractaria con displasia unilínea	Citopenia única o bicitopenia.	Displasia en más del 10% de una línea celular y menos de 5% de blastos.
Anemia refractaria con sideroblastos en anillo	Anemia, no blastos.	Más de 15% de precursores eritroides con sideroblastos en anillo, displasia eritroide únicamente y menos de 5% de blastos.
Citopenia refractaria con displasia multilineal	Citopenia(s), menos de $1 \times 10^9/L$ monocitos.	Displasia en más del 10% de células en más de 2 líneas hematopoyéticas, 15% de sideroblastos en anillo, menos de 5% de blastos.
Anemia refractaria con exceso de blastos-1	Citopenia (s), 2% a 4% de blastos, menos de $1 \times 10^9/L$ monocitos.	Displasia uni o multilineal, sin cuerpos de Auer, 5% a 9% de blastos.
Anemia refractaria con exceso de blastos-2	Citopenia (s), 5% a 19% de blastos, menos de $1 \times 10^9/L$ monocitos.	Displasia uni o multilineal, con cuerpos de Auer, 10% a 19% de blastos.
Síndrome mielodisplásico no clasificable	Citopenia (s)	Displasia unilínea o sin displasia, pero con citogenética característica de SMD, menos de 5% de blastos.
Síndrome mielodisplásico asociado con deleción aislada de 5q.	Anemia, plaquetas normales o incrementadas.	Displasia eritroide, deleción aislada de 5q, menos de 5% de blastos.

8.2 Anexo No. 2: SISTEMA DE ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA INTERNACIONAL (IPSS).

Variables del IPSS

	0	0.5	1.0	1.5	2.0
% Blastos en Médula ósea	<5	5-10	---	11-20	21-30
Cariotipo	Bueno	Intermedio	Malo	---	---
Citopenias	0/1	2/3	---	---	---

Bueno: normal, -y, del(5q), del(20q); Malo: (≥ 3 anomalías) o anomalías del cromosoma 7, Intermedio: cualquier otra anomalía.

8.3 Anexo No.3: SISTEMA DE ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD.

Sistema de estratificación pronóstica internacional

Grupo de Riesgo	Puntaje	Sobrevida media (años)	Tiempo para que el 25% progrese a LMA (años)
Bajo	0	5.7	9.4
Intermedio-1	0.5-1.0	3.5	3.3
Intermedio-2	1.5-2.0	1.2	1.1
Alto	≥ 2.5	0.4	0.2

8.4 Anexo No.4: BOLETA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

BOLETA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Número de afiliación: _____

Sexo: _____

Edad: _____

Historia previa de cáncer:

Si

No

Sangre periférica:

Hemoglobina: _____

Plaquetas: _____

Glóbulos blancos: _____

Aspirado de médula ósea:

Línea celular:

Displasia: Si

No

% blastos: _____

Sideroblastos: Si No

Cuerpos de Auer Si No

Cariotipo: _____

8.5 Anexo No.5: CONSENTIMIENTO INFORMADO.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

El presente documento tiene como busca informarle a usted como paciente acerca del síndrome mielodisplásico, enfermedad que usted padece, además de enumerar de manera clara los objetivos de esta investigación, sus derechos como paciente, la confidencialidad de los datos obtenidos a partir de las muestras analizadas y el fin de esta investigación.

La presente investigación tiene como objetivo establecer la cantidad de casos de pacientes con Síndrome Mielodisplásico en el Servicio de Hematología del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social entre los meses de enero 2012 a junio 2013.

El síndrome mielodisplásico es una enfermedad que se caracteriza por una dificultad en la médula ósea, que se encuentra en los huesos de su cuerpo y que es encargada de producir los productos de la sangre, para producir cualquiera de los tres tipos de células que allí se producen como lo son los glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas, con las consiguientes manifestaciones resultantes como lo son anemia, leucopenia (disminución en el número de glóbulos blancos) y trombocitopenia (disminución en el número de plaquetas) y que se pueden llegar a presentar con infecciones frecuentes, sangrados o la anemia con síntomas provocados por esta.

Usted tiene el derecho como paciente a aprobar el uso de sus datos para este estudio, tiene el derecho de retirar el consentimiento para el uso de los mismos en cualquier momento durante el transcurso de la investigación. Tiene el derecho de ser informado acerca de los resultados del estudio y se aclara que no obtendrá beneficio económico al participar del mismo.

Sus datos personales no serán divulgados ya que se le asignará a los datos obtenidos de sus resultados de aspirado de médula ósea los últimos 4 números de su afiliación al seguro social.

Yo:

_____ de _____ años de edad, autorizo al Dr. Giovanni José Manuel Reynoso Lemus, médico residente de Medicina Interna del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, a recabar los datos necesarios para llevar a cabo esta investigación.

Firma : _____ Fecha: _____

No. de asignación a las muestras: _____.

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO.

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada "**Prevalencia del Síndrome Mielodisplásico en el Departamento de Medicina Interna del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social**" para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.