

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

Tema:

Prevalencia de síndrome mielodisplásico en pacientes del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo y Hospital SOLCA Matriz Guayaquil, desde enero del 2015 hasta enero 2020

AUTORES:

Feraud Pino, Arturo José
Valverde Herrera, María Paula

Trabajo de titulación previo a la obtención del título de MÉDICO

TUTOR:

Dr. Daniel Felipe Pérez Correa

Guayaquil, Ecuador
30 de agosto del 2021



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

CERTIFICACIÓN

Certificamos que el presente trabajo de titulación, fue realizado en su totalidad por **Feraud Pino, Arturo José; Valverde Herrera, María Paula**, como requerimiento para la obtención del título de médico.

TUTOR

f. _____

Dr. Pérez Correa, Daniel Felipe

DIRECTOR DE LA CARRERA

f. _____

Aguirre Martínez, Juan Luis, Dr.

Guayaquil, 30 de agosto del 2021



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Nosotros, **Feraud Pino, Arturo José y Valverde Herrera, María Paula**

DECLARAMOS QUE:

El Trabajo de Titulación: **Prevalencia de síndrome mielodisplásico en pacientes del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo y Hospital SOLCA Matriz Guayaquil, desde enero del 2015 hasta enero 2020**, previo a la obtención del título de **médico**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de nuestra total autoría.

En virtud de esta declaración, nos responsabilizamos del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil, 30 de agosto del 2021

LOS AUTORES

f. 

Feraud Pino, Arturo José

f. 

Valverde Herrera, María Paula



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

AUTORIZACIÓN

Nosotros, **Feraud Pino, Arturo José y Valverde Herrera, María Paula**

Autorizamos a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación: **Prevalencia de síndrome mielodisplásico en pacientes del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo y Hospital SOLCA Matriz Guayaquil, desde enero del 2015 hasta enero 2020**, cuyo contenido, ideas y criterios son de nuestra exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, 30 de agosto del 2021

LOS AUTORES:

:

f.

Feraud Pino, Arturo José

f.

Valverde Herrera, María Paula

CERTIFICACIÓN DE URKUND



Urkund Analysis Result

Analysed Document: p67tesis Feraud Valverde.docx (D111479944)
Submitted: 8/19/2021 11:48:00 PM
Submitted By: daniel.perez02@cu.ucsg.edu.ec
Significance: 0 %

Sources included in the report:

Instances where selected sources appear:

0

A handwritten signature in blue ink, appearing to be "Daniel Perez". The signature is stylized and cursive, with a long vertical line extending downwards from the bottom of the name.

AGRADECIMIENTOS

Quisiéramos agradecer mutuamente a nuestro compañero de tesis por siempre ayudar, trabajar y colaborar con buena actitud y entusiasmo a lo largo de todo el trabajo sin excepción alguna, a pesar de las dificultades presentadas. Agradecer profundamente la ayuda del Dr. Fuad Huamán, el Dr. César León y el Dr. Daniel Pérez durante las distintas etapas del desarrollo del trabajo de titulación. Finalmente, a todos los pacientes que con sus datos nos permitieron realizar este estudio.

DEDICATORIA

Yo, Arturo Feraud, quisiera dedicarle mi trabajo de titulación a mi soporte y apoyo incondicional que es mi familia, para mi papá y mi mamá que siempre están pendientes de mis avances y que dentro de muchas cosas tuvieron la delicadeza de todos los días por un año mandar un mensaje para preguntarme cómo estaba en mi guardia, por eso y muchas otras cosas los amo infinitamente. A mis hermanos Juan Andrés, Marisol y Sofía que siempre me alentaron y me apoyaron en todo momento festejando mis alegrías y sacándome una sonrisa en los momentos más cansados y duros de la carrera. Mis abuelos Gabriel y Arturo que son los más orgullosos del mundo en este momento y mis queridas abuelas Mireya y Gloria las cuales siempre me empujaron al éxito. Finalmente, mencionar que es imposible agradecer personalmente a cada persona que me ayudó durante la carrera, pero muchas gracias a todos los que hicieron este sueño posible.

Yo, María Paula Valverde, quisiera dedicarle este trabajo en primer lugar a mi papá, porque a pesar de que ya no esté con nosotros, siempre estuvo muy orgulloso de mí y de mis logros a lo largo de toda la carrera, muy pendiente de cómo me iba cada día en mis presentaciones, lecciones, exámenes y guardias. Por enseñarme a hacer las cosas siempre con profesionalismo e integridad. Prometo seguir haciéndote orgulloso y dedicarte todos los logros que están por venir. A mi mamá, por todas esas veces a lo largo de la carrera que estuve a punto de rendirme y que conté con su apoyo incondicional y una sonrisa. Por ser mi pilar y siempre inspirarme a dar lo mejor de mí en cada cosa, por más mínima que sea y nunca rendirme, a pesar de que la vida nos ponga obstáculos. A mi hermano Juan Carlos, por siempre recibirme con un gran abrazo y con mucha alegría luego de cada día de clases o de guardia. A mi abuela Pilar, por dejarme cumplir este sueño, por su gran apoyo siempre a pesar de todas las dificultades y por siempre buscar la forma de ayudar. Y en general, a todos los que me apoyaron a lo largo de la carrera, incluidos familia, docentes, amigos y compañeros.



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE
GUAYAQUIL**

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

CARRERA DE MEDICINA

TRIBUNAL DE SUSTENTACIÓN

f. _____
AGUIRRE MARTÍNEZ, JUAN LUIS DR.
DIRECTOR DE CARRERA

f. _____
AYÓN GENKUONG, ANDRÉS MAURICIO DR.
COORDINADOR DEL ÁREA

f. _____
OPONENTE

ÍNDICE GENERAL

Resumen.....	XII
Abstract	XIII
Introducción.....	2
Objetivos	4
Objetivo General	4
Objetivos Específicos	4
Hipótesis	4
Marco Teórico	5
Capítulo 1: Antecedentes del Estudio	5
Capítulo 2: Generalidades del Síndrome Mielodisplásico	7
Definición.....	7
Antecedentes y Epidemiología	7
Etiología.....	8
Fisiopatología	9
Capítulo 3: Manifestaciones Clínicas y Diagnóstico	11
Manifestaciones Clínicas	11
Diagnóstico	11
Capítulo 4: Tratamiento y Pronóstico	13
Tratamiento	13
Pronóstico.....	14
Justificación.....	16
Metodología.....	17
Materiales y Métodos	17
Criterios de Inclusión:.....	17
Criterios de Exclusión:.....	17
Muestra.....	17
Análisis e Interpretación de Resultados	19
Discusión	25
Conclusiones.....	28
Recomendaciones.....	29
Bibliografía.....	30
Anexos	33

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características generales del paciente.....	33
Tabla 2. Registro clínico patológico de los pacientes.....	35
Tabla 3. Evolución del paciente.....	37

ÍNDICE DE FIGURAS

Gráfico #1: Edad al momento de diagnóstico.....	18
Gráfico #2: Manifestaciones clínicas en pacientes con síndrome mielodisplásico.....	20
Gráfico #3: Subtipo de síndrome mielodisplásico según la clasificación de la OMS 2016.....	21
Gráfico #4: Progresión de síndrome mielodisplásico a leucemia mieloide aguda.....	22
Gráfico #5: Realización de estudios citogenéticos y moleculares en pacientes con síndrome mielodisplásico.....	23

Resumen

Introducción: El síndrome mielodisplásico (SMD) es una patología hematológica clonal de la médula ósea caracterizado por hematopoyesis ineficaz de varias líneas celulares resultando en citopenias crónicas refractarias a tratamiento. La maduración celular inefectiva produce cambios displásicos e hiper celularidad en la médula ósea. El síndrome mielodisplásico se diagnostica usualmente en pacientes mayores de 65 años. **Metodología:** Es un estudio de Prevalencia, de tipo descriptivo (retrospectivo, analítico, observacional), se aplicará la técnica de documentación, por medio de revisión de historias clínicas y pruebas complementarios registradas en la base de datos Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo y el Hospital SOLCA Matriz Guayaquil, en el periodo comprendido entre Enero 2015 y Enero 2020 en pacientes con diagnóstico provisional de síndrome mielodisplásico que cumplan los criterios de inclusión y no presenten ninguno de los criterios de exclusión. **Resultados:** La edad promedio de presentación del síndrome mielodisplásico fue de 65 años, teniendo como límite inferior 15 y límite superior 99 años. El 81.15% de los casos se dieron en pacientes mayores de 55 años. Con respecto al sexo el 51.44% pertenecen al sexo masculino y el 48.55% al sexo femenino. Los pacientes que progresaron a LMA representaron el 9.42% de los casos. Finalmente, con respecto al estatus final el 49.28% de los pacientes fallecieron y el 50.72% permanecieron vivos. **Conclusión:** El síndrome mielodisplásico es una patología que se presenta a cualquier edad, pero su prevalencia va aumentando con la misma, siendo su media los 65 años de edad. El subtipo de síndrome mielodisplásico más frecuente es el SMD con displasia multilineal representado por el 33.33% de los casos, seguido del SMD con displasia unilineal con el 24.63%. Por último, se pudo observar que el 9.42% de los pacientes progresaron de tener síndrome mielodisplásico a leucemia mieloide aguda y dentro de estos 11 pacientes que progresaron a LMA, el 81,81% presentó SMD con exceso de blastos.

Palabras Clave: *Síndrome Mielodisplásico; Leucemia Mieloide Aguda; Prevalencia; Citopenias; Displasia.*

Abstract

Introduction: The myelodysplastic syndrome (MDS) is an hematological clonal pathology of the bone marrow characterized by an ineffective hematopoiesis of various cellular lines resulting in chronic cytopenias which are refractory to treatment. The ineffective cellular maturity produces dysplastic changes and hypercellularity in the bone marrow. Myelodysplastic syndrome is usually diagnosed in patients over 65 years of age. **Methodology:** It is a prevalence study, descriptive, analytical and observational. Information was collected from the medical records registered in the Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo and the Hospital SOLCA Matriz Guayaquil, database between January 2015 and January 2020 in patients with provisional myelodysplastic syndrome diagnosis that match the inclusion criteria and doesn't have any of the exclusion parameters. **Results:** The average age of presentation is 65 years, the inferior limit was 15 and the superior limit 99. 81.15% of patients were older than 55 years. Regarding the sex 51.44% were male and 48.55% female. 9.42% of patients progressed to acute myeloid leukemia (AML). Finally, regarding the final status 49.28% of patients were deceased and 50.72% remained alive. **Conclusion:** Myelodysplastic syndrome is a pathology that can be found at any age, but its prevalence increases with age, the median being 65 years. The most frequent MDS subtype is multilineage dysplasia with 33.33% of the cases, followed by MDS with single lineage dysplasia with 24.63%. 9.42% of patients developed AML and in this group 81.81% had MDS with excess blasts.

Keywords: *Myelodysplastic Syndrome; Acute Myeloid Leukemia; Prevalence; cytopenias; dysplasia.*

Introducción

El síndrome mielodisplásico (SMD) es una patología hematológica clonal de la médula ósea caracterizado por hematopoyesis ineficaz de varias líneas celulares resultando en citopenias crónicas refractarias a tratamiento. La maduración celular inefectiva produce cambios displásicos e hiper celularidad en la médula ósea. El síndrome mielodisplásico se diagnostica usualmente en pacientes mayores de 65 años y la clínica es dependiente de la línea celular que se vea afectada, teniendo en cuenta que se pueden afectar varias líneas la sintomatología es muy variable (1,2). Dentro de los principales riesgos del SMD existe el riesgo de progresión a Leucemia Mieloide Aguda (LMA), el cual puede ser estimado a partir de ciertos factores descritos en el Índice de Pronóstico Internacional (IPSS) (3).

El diagnóstico con respecto a los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se basa en la presencia de citopenia en por lo menos una línea celular con cifras de hemoglobina < 10 g/dl, cifras de neutrófilos $< 1,8 \times 10^9/l$ y cifra de plaquetas $< 100 \times 10^9/l$ ($< 100.000/\mu l$) durante 6 meses. Acompañado a las citopenias debe de observarse una displasia en una línea celular mínima para ser considerado SMD, siempre considerando que es un diagnóstico de exclusión se debe descartar distintas patologías hematológicas que pueden causar citopenias y alteraciones en la médula ósea (3).

En el 2016 la OMS realizó una nueva clasificación donde estableció los distintos subtipos de SMD de acuerdo de algunas variables como la cantidad de líneas displásicas, número de citopenias, presencia de sideroblastos en anillos, cantidad de blastos presentes en médula ósea y citogenética. De acuerdo con esto los distintos subtipos son SMD con displasia unilineal, SMD con sideroblastos en anillo, SMD con displasia multilineal, SMD con delección del 5q aislada, SMD con exceso de blastos 1, SMD con exceso de blastos 2 y SMD no clasificable (4).

Se desconoce la cantidad de personas afectadas por síndrome mielodisplásico en nuestro medio, por lo que analizar la proporción de gente enferma y distintas variables clínicas, ambientales y genéticas con respecto a ellas sería de crucial importancia, no solo en el ámbito médico y científico sino también para concientizar a la población general.

Objetivos

Objetivo General

Determinar la prevalencia de síndromes mielodisplásicos en pacientes del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo y del Hospital SOLCA Matriz Guayaquil, en el período de enero 2015 a enero 2020.

Objetivos Específicos

- Determinar el subtipo más frecuente de síndromes mielodisplásicos, a partir de la clasificación de la OMS 2016.
- Caracterizar el tipo de displasia, citopenias y manifestaciones clínicas más frecuentes.
- Establecer el porcentaje de pacientes que progresan a leucemia mieloide aguda.
- Determinar la frecuencia de pacientes que desarrollan síndrome mielodisplásico a partir de agentes ambientales o quimioterápicos.

Hipótesis

No utilizamos por ser un estudio únicamente descriptivo.

Marco Teórico

Capítulo 1: Antecedentes del Estudio

El síndrome mielodisplásico (SMD) es un reto diagnóstico en todo el mundo. Debido a esto se han realizado estudios para calcular su incidencia y prevalencia en distintos países incluidos Estados Unidos, Argentina, Bolivia y Arabia Saudita. Se estimaba que Estados Unidos tenía una incidencia anual de SMD de 1 a 5 casos por 100.000 habitantes, y para las personas mayores de 70 años este valor cambia a 20 casos por 100.000 habitantes (5); sin embargo, debido a su sub-diagnóstico, el programa SEER afirma que se están reportando 10,000 casos anualmente (6).

En Argentina se realizó un estudio de incidencia durante un año utilizando los nuevos criterios diagnósticos de la OMS 2016; donde se reportó 49 nuevos casos de SMD con una tasa de incidencia del 33.8% (7). En Bolivia se realizó un estudio retrospectivo de prevalencia durante un año se identificaron 52 casos del síndrome mielodisplásico utilizando la hibridación fluorescente in situ como método diagnóstico (8). En Arabia Saudita se elaboró un estudio de prevalencia retrospectivo donde se analizó los pacientes enviados para una biopsia ósea por sospecha de SMD desde 2009 hasta el 2016; el total fue de 183 pacientes diagnosticados de entre los cuales 28 fueron pacientes pediátricos (1).

En nuestro medio no se han realizado estudios de prevalencia con respecto al diagnóstico de síndrome mielodisplásico, por lo que nuestro estudio ayudaría a tener una idea clara acerca de la cantidad de gente en nuestro medio afectada por esta patología.

En el 2016, la Organización Mundial de la Salud introdujo una nueva clasificación para los síndromes mielodisplásicos. La clasificación se basa principalmente en el grado de displasia y el porcentaje de blastos. Ésta incluye cambios en la interpretación morfológica y la valoración de las citopenias y

enfatisa la importancia de la información genética al momento del diagnóstico y clasificación de esta patología (3,9). El diagnóstico debe ser de exclusión, eliminando cualquier otra patología que justifique los cambios en sangre periférica o médula ósea (10). Al momento, no existen guías en nuestro país para el diagnóstico o manejo de esta enfermedad. En la actualidad, existen varios ensayos clínicos en curso para el desarrollo de nuevos tratamientos para esta enfermedad, que, al momento, no tiene cura, sólo se enfoca en cuidados de soporte (11).

Capítulo 2: Generalidades del Síndrome Mielodisplásico

Definición

El síndrome mielodisplásico constituye a un espectro de alteraciones en la médula ósea que se caracterizan por presentar una hematopoyesis ineficaz con citopenias variables y displasias morfológicas de distintas líneas celulares, relacionadas a factores genéticos y ambientales que a su vez pueden progresar a una leucemia mieloide aguda. Esta patología tiende a presentarse en personas mayores, siendo la edad media de presentación 71 años. El análisis de la edad en varios estudios en donde la incidencia aumenta con la edad es válido concluir que la probabilidad de presentar algún tipo de síndrome mielodisplásico aumenta con la edad (12).

Antecedentes y Epidemiología

Históricamente las definiciones, criterios y nomenclaturas para categorizar esta enfermedad han sido muy variables lo que ha prestado a bastante confusión con respecto a la correcta clasificación, manejo, pronóstico e identificación del síndrome mielodisplásico. Inicialmente en 1938 Rhoads y Barker describieron a la anemia refractaria en 100 pacientes que no mejoraba su condición después del tratamiento con sales de hierro. En 1940 el investigador francés Chevalier descubrió una asociación entre las citopenias y la progresión subsecuente a leucemia mieloidea aguda, debido a este descubrimiento en 1953 Block y Jacobsen utilizan el término “Preleucemia” para describir el síndrome mielodisplásico. En 1973 Saarni y Linman realizaron el primer estudio de prevalencia de la “preleucemia” donde identificaron 143 pacientes, durante los siguientes años el término “preleucemia” dejó de tener mucho apoyo debido a que la mayoría de pacientes no terminaba progresando a leucemia mieloide aguda.

Debido a esto en 1982 la organización French-American-British (FAB) presentó su primera clasificación donde menciona el término “Síndrome Mielodisplásico”. En los años recientes la OMS ha propuesto nuevas clasificaciones del síndrome mielodisplásico siendo el primero propuesto en el año 2001 con dos actualizaciones subsecuentes en los años 2008 y 2016, siendo la de 2016 la clasificación actualmente utilizada a nivel mundial (13).

En cuanto a la epidemiología existen varios estudios que demuestran que la edad es el principal factor de riesgo para los pacientes con SMD. En un estudio realizado en Bolivia se encontraron 52 casos de SMD en el transcurso de un año donde solo el 27% eran pacientes menores de 60 años, con una ligera predilección por el sexo femenino siendo este el 52% de los casos (8). En el estudio realizado en Argentina se encontró que la media en la edad para el diagnóstico de SMD era de 73 años, por lo contrario, ellos encontraron al sexo masculino con mayor incidencia (7). En los estudios realizados por Estados Unidos se puede observar cómo a partir de los 65 años los casos pasan de ser 3,3 por cada 100,000 habitantes a 75-162 por 100,000 habitantes (6).

Etiología

Los síndromes mielodisplásicos suelen surgir por mutaciones a nivel de las células madre hematopoyéticas, las cuales pueden ser de novo o por exposición a agentes ambientales. Aunque usualmente no se logra identificar la etiología de estas mutaciones en la mayoría de los pacientes afectados por SMD, se sabe que existe una gran cantidad de posibles factores contribuyentes al desarrollo de las mismas (9).

Las causas adquiridas son las más frecuentes y entre ellas se encuentran la exposición a: radiación ionizante; tratamientos quimioterapéuticos, especialmente agentes alquilantes; productos químicos como benceno, hidroquinona, formaldehído y amoníaco; consumo de tabaco; uso de ciertos

tintes de pelo; entre otros. La influencia del consumo de alcohol sobre el desarrollo de SMD aún no se ha establecido, se requiere de más estudios (14).

Aunque menos frecuentes, ciertas alteraciones cromosómicas y/o moleculares también predisponen al desarrollo de SMD, como: anemia de Fanconi, disqueratosis congénita, neutropenia congénita grave, síndrome de Shwachman-Diamond, entre otras. Otro factor contribuyente es la presencia de ciertas neoplasias como mieloma múltiple, linfomas, carcinomas de pulmón y leucemia linfocítica crónica (15).

Alrededor del 90% de casos de SMD tiene mutaciones conductoras (16) como TET2, SRSF2, ASXL1, DNMT3A, RUNX1, U2AF1, TP53, y EZH2, las cuales son las más comunes (2).

Fisiopatología

El desarrollo de esta patología inicia con el crecimiento de células madre hematopoyéticas con mutaciones somáticas, las cuales dan origen a células progenitoras y precursoras hematopoyéticas anormales. El clon mutado posee una ventaja por sobre el resto de células no mutadas, provista por mutaciones conductoras. Aunque las mutaciones se originan en las células madre hematopoyéticas, pueden generar nuevas mutaciones a medida que las células entran en los procesos de diferenciación celular (17).

Algunos de los genes mutados incluyen aquellos que se encargan del empalme de ARN, metilación de ADN, modificación de histonas, regulación de transcripción, control de reparación de ARN, señalización celular y el complejo de cohesina. Se cree que estas mutaciones están relacionadas a la desaminación de citosinas metiladas relacionadas a la edad, por lo que la edad de presentación de esta enfermedad suele ser en las últimas décadas de la vida (17). Entre los genes mutados más comunes se encuentran SF3B1,

TET2, SRSF2, ASXL1, DNMT3A y RUNX1. También se encuentran alteraciones cromosómicas como 5(-5,5q-), 7(-7,7q-), 8(8+) y 20 (20q-). (18)

La realización de estudios genéticos para determinar en qué gen se da la mutación, provee información del pronóstico del paciente y le permite al profesional tomar una decisión en cuanto al tratamiento.

La siguiente fase se compone por hematopoyesis clonal de potencial indeterminado, también denominado CHIP. En esta etapa, toma lugar la migración de las células madre mutadas, y por ende la propagación del clon celular afectado. Estas células migran por medio de la sangre periférica hacia la médula ósea de otros huesos. Cuando el clon celular mutado ocupa al menos 4% de las células de la médula ósea, se denomina CHIP. Los CHIP suelen caracterizarse por mutaciones en genes reguladores epigenéticos, por lo cual suelen mantenerse estables en esta fase por años. Sin embargo, un menor número de casos posee una mutación en los genes de empalme de ARN, lo cual predispone a la progresión más rápida a un síndrome mielodisplásico (17).

La tercera fase puede considerarse un síndrome mielodisplásico (SMD) o citopenia clonal de significancia indeterminada (CCUS). Esta fase se caracteriza por la dominancia de una línea clonal mutada en la médula ósea. A medida que las células mutadas proliferan y reemplazan al resto de células sanas, la enfermedad se manifiesta como citopenias y displasias morfológicas. Una vez que se llega a esta etapa clínica, suelen existir ya otras mutaciones somáticas adicionales (17,18).

Por último, la cuarta fase se caracteriza por el desarrollo de una leucemia mieloide aguda secundaria, debido a la aparición de otras mutaciones inductoras de proliferación celular (17).

Capítulo 3: Manifestaciones Clínicas y Diagnóstico

Manifestaciones Clínicas

La presentación clínica del síndrome mielodisplásico será principalmente regido por las distintas citopenias que pueda presentar el paciente, debido a que dependiendo de cada caso la afectación puede ser unilineal o multilineal, la presentación clínica es variada. De los pacientes recientemente diagnosticados con SMD 11% presenta valores de hemoglobina $<8\text{g/dl}$ y el 42% valores entre 8 y 10 g/dl, 40% de los pacientes presentaron valores de plaquetas $<100 \times 10^9/\text{L}$ y 20% presentaban valores de neutrofilos $<0.8 \times 10^9/\text{L}$. Debido a esto los síntomas frecuentemente asociados a estos valores son disnea, palidez, astenia, cansancio y fatiga. Trastornos hemorrágicos y las infecciones recurrentes suelen verse en periodos más avanzados de la enfermedad a medida que disminuyen los valores de plaquetas y leucocitos. Otra de las formas comunes de presentación del SMD es una historia clínica que presente frecuentes procedimientos transfusionales, 50% de los pacientes que se presentan con anemia requieren de transfusiones y 5% en los pacientes con plaquetopenia. Al año los pacientes con anemia necesitan un promedio de 14.6 unidades de glóbulos rojos concentrados mientras que los pacientes con plaquetopenia requieren 2.5 unidades (12).

Diagnóstico

En cuanto al diagnóstico del síndrome mielodisplásico siempre ha sido controversial ya que los parámetros cambian y los requisitos para ser considerado diagnóstico definitivo han variado con el pasar del tiempo. Actualmente existen 2 prerrequisitos y 3 criterios decisivos para diagnosticar el síndrome mielodisplásico. El primer prerrequisito es la presencia de citopenias marcadas por los criterios de la OMS 2016, cifra de hemoglobina $<$

10 g/dl, cifra de neutrófilos $< 1,8 \times 10^9/l$ y cifra de plaquetas $< 100 \times 10^9/l$ ($< 100.000/\mu l$). El segundo es exclusión de otra enfermedad clonal o no clonal hematopoyética. Dentro de los 3 criterios decisivos el primero es la presencia de displasia morfológica en al menos 10% de cualquiera de las líneas celulares (diseritropoyesis, disgranulopoyesis y dismegacariopoyesis) en un aspirado de médula ósea, el segundo es una anomalía citogenética característica del SMD (deleción 5q o monosomía 7) y el último es una proporción de blastos $< 20\%$ en aspirado de médula ósea (13).

Característicamente existe hiper celularidad de la médula ósea en los pacientes con SMD tomando en cuenta la edad como variable mediante la fórmula: celularidad = $100\% - \text{edad}$, existen sin embargo existen variantes hipoplásicas de SMD que deben ser tomadas en cuenta, debido a esto la hipocelularidad no es considerada un criterio de exclusión ni definitivo para los SMD (19).

Capítulo 4: Tratamiento y Pronóstico

Tratamiento

El único tratamiento curativo es el trasplante alogénico de células madre. Sin embargo, existen otros métodos para el manejo del paciente con SMD, y el tratamiento suele dividirse en pacientes de bajo riesgo y pacientes de alto riesgo.

Pacientes de bajo riesgo: En cuanto a los pacientes de bajo riesgo con citopenias leves, suele aconsejarse sólo seguimiento y control con biometría hemática compleja cada 3 a 6 meses. También se puede realizar biopsia de médula ósea cuando exista una citopenia significativa. Otra opción para los pacientes de bajo riesgo es la administración de fármacos que estimulan la eritropoyesis, como la eritropoyetina (17).

Para los pacientes con delección aislada de 5q, se ha demostrado la eficacia de la lenalidomida para evitar la dependencia a transfusiones sanguíneas, aunque su efecto suele durar de 2 a 3 años. En el caso de pacientes con SMD con sideroblastos en anillo dependientes de transfusión y que no responden a eritropoyetina, se recomienda la utilización de luspatercept, que mejora la eritropoyesis. En pacientes con SMD hipocelular o hipoplásico, se suele utilizar globulina antitimocítica en combinación con ciclosporina, lo cual elimina la necesidad de transfusiones sanguíneas (17).

Un porcentaje importante de pacientes con SMD se tornan dependientes de transfusiones sanguíneas. En ciertos pacientes incluso se recomienda la administración de transfusiones sanguíneas por encima de los 8g/dl de hemoglobina, ya que está relacionado con una mejor calidad de vida. Sin embargo, las transfusiones suelen producir sobrecarga de hierro, por lo que se puede agregar deferasirox, un agente quelante de hierro (17).

Pacientes de alto riesgo: Los pacientes de alto riesgo tienen un riesgo elevado de evolución a LMA, por lo que el tratamiento en estos pacientes suele centrarse en prevenir esta progresión. Los agentes hipometilantes como la azacitidina y la decitabina están indicados en pacientes de alto riesgo que no son candidatos al trasplante alogénico de células madre. Actualmente, la azacitidina es el único fármaco que altera la historia natural de SMD, y evita la necesidad de transfusiones sanguíneas (18).

La quimioterapia tipo LMA con citarabina y daunorrubicina únicamente está indicada en pacientes con SMD de alto riesgo que tengan menos de 60 años, con un porcentaje de 10 o más blastos en médula ósea y que no son candidatos a trasplante (17).

Entre las nuevas terapias en estudio se encuentran enasidenib, para pacientes con mutaciones en IDH2 y APR-246, dirigida para la proteína P53 (17).

Pronóstico

En 1997 se elaboró el International Prognostic Scoring System (IPSS) con la función de determinar el riesgo de evolución a una leucemia mieloide aguda y la supervivencia de los pacientes con síndrome mielodisplásico a partir de tres criterios. El primero es el porcentaje de blastos presentes en la médula ósea, el segundo es el estudio del cariotipo y el último criterio son las citopenias de las distintas líneas celulares que se pueden ver afectadas. A partir de esto se determinaron cuatro categorías; bajo riesgo, riesgo intermedio tipo 1, riesgo intermedio tipo 2 y alto riesgo (13).

Por otro lado, el IPSS-R es un índice de pronóstico más actualizado, que utiliza las mismas variables pero presenta una descripción más detallada de las posibles alteraciones citogenéticas que pueda presentar el paciente, y les otorga un subgrupo pronóstico según el riesgo que supone cada una de ellas,

a diferencia del IPSS, que mayoritariamente las clasifica por número de alteraciones presentadas, lo cual precisa el riesgo. Las citopenias también se describen más a fondo, estableciendo límites en los valores que definen las citopenias. El IPSS-R clasifica el riesgo en muy bajo, bajo, intermedio, alto y muy alto (20).

Con el uso de estas escalas en pacientes recientemente diagnosticados, los médicos pueden anticipar la evolución de la enfermedad y a partir de esto planificar un manejo y tratamiento favorable para el paciente (13).

En cuanto a las causas de muertes en estos pacientes, debido a la insuficiencia medular resultante de las displasias, las principales causas de muerte son hemorragias y sepsis secundaria a neutropenia, seguidas de la progresión a leucemia mieloide aguda en el 40% de los casos (18).

Justificación

La realización de esta investigación es relevante debido a que no se han realizado estudios relacionados con la prevalencia del síndrome mielodisplásico en nuestro país, lo cual nos imposibilita la capacidad de alerta a la población general y médica para tener una mejor idea de la cantidad de gente padeciendo dicha patología. Debido a que el síndrome mielodisplásico tiene varias complicaciones relacionadas con las citopenias de distintas líneas celulares y su potencial desarrollo a cáncer, conocer su proporción en nuestra población podría ayudar a manejar y tratar la enfermedad de manera temprana y oportuna (12).

Este estudio favorece a futuros análisis que sigan esta misma línea de estudio, debido a que se asentará una base de población afectada acompañada de sus variables sociodemográficas que podría ser utilizada como referencia y línea de partida en otros estudios.

Metodología

Materiales y Métodos

Estudio de Prevalencia, descriptivo (retrospectivo, analítico, observacional), se aplicará la técnica de documentación, por medio de revisión de historias clínicas y pruebas complementarios registradas en la base de datos Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo y el Hospital SOLCA Matriz Guayaquil, en el periodo comprendido entre Enero 2015 y Enero 2020. El estudio se realizará con pacientes con diagnóstico presuntivo de síndrome mielodisplásico.

Criterios de Inclusión:

- Cambios displásicos en la morfología de cualquiera de las series hematológicas en la médula ósea (mielograma y/o biopsia).
- Una o más citopenias en registros persistentes >6 meses.

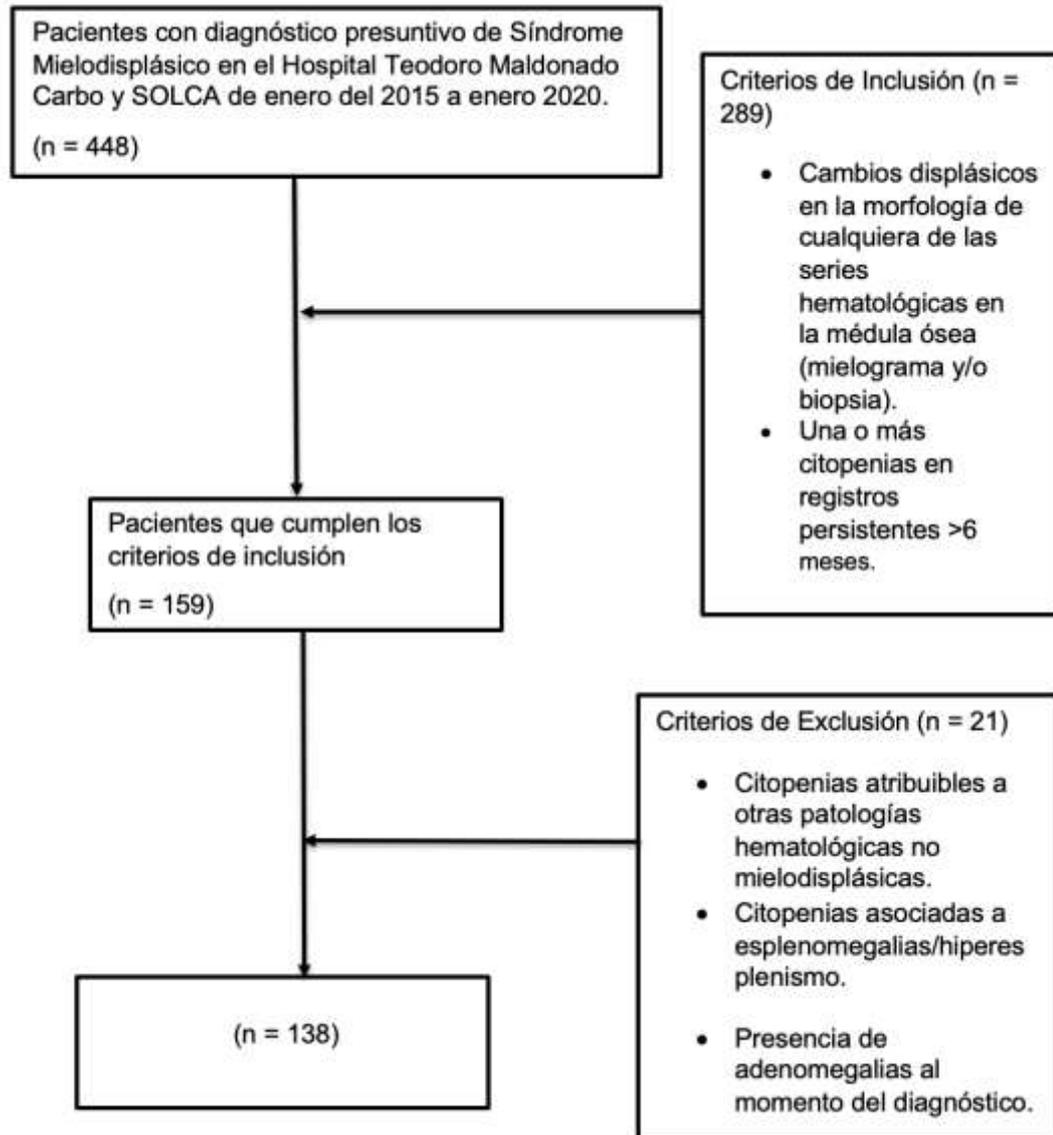
Criterios de Exclusión:

- Citopenias atribuibles a otras patologías hematológicas no mielodisplásicas.
- Citopenias asociadas a esplenomegalias/hiperesplenismo.
- Presencia de adenomegalias al momento del diagnóstico.

Muestra

El estudio se realizará con pacientes con diagnóstico presuntivo de síndrome mielodisplásico que cumplan los criterios de inclusión y no presenten ninguno de los criterios de exclusión.

Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección para el grupo de estudio.



Análisis e Interpretación de Resultados

La edad promedio de presentación del síndrome mielodisplásico fue de 65 años, teniendo como límite inferior 15 y límite superior 99 años (Ver Tabla 1). El 81.15% de los casos se dieron en pacientes mayores de 55 años, siendo los rangos de edad con mayor cantidad de casos entre 55-64 con 36 pacientes y entre 65-74 con 36 casos. El restante 18.84% de los casos fueron divididos en 4 pacientes entre 15-24 años, 2 casos en el rango 25-34 años, 10 casos de 35-44 y 12 casos de 45-54 años. Con respecto al sexo el 51.44% pertenecen al sexo masculino y el 48.55% al sexo femenino (Ver Tabla 1).

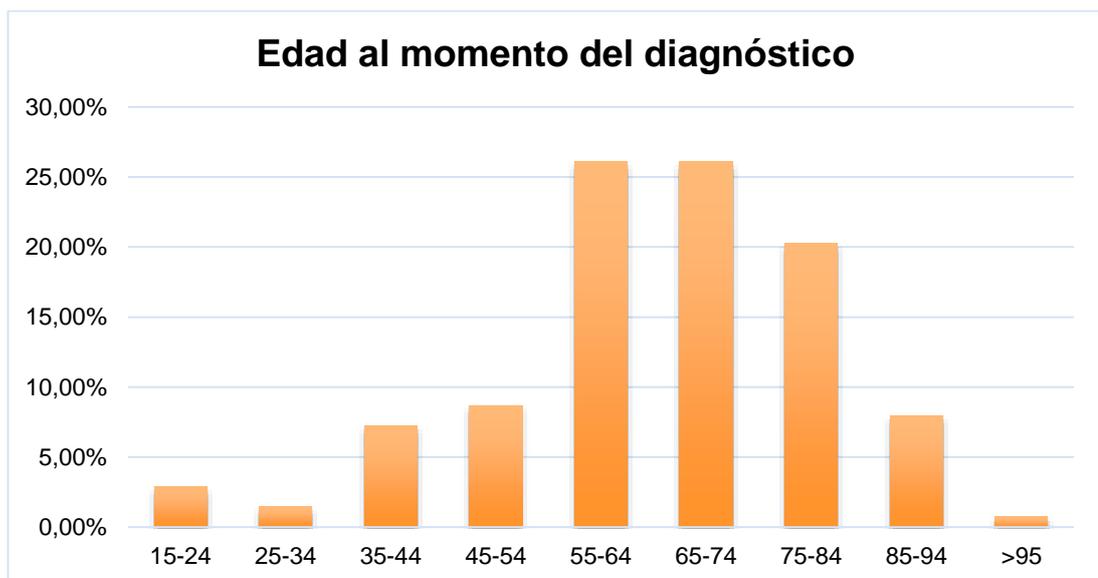


Gráfico #1: Edad al momento del diagnóstico

De 138 pacientes, 63.92% no fueron expuestos a factores de riesgo para el desarrollo de síndrome mielodisplásico, mientras que el 36.08% restante si presentaba en su historial contacto con alguno de ellos. Los agentes más comunes fueron primero el alcohol, presentándose en un 28.07%, seguido por tratamientos sistémicos oncológicos con el 26.31% y el tabaco con un 21.05%.

Otros agentes presentes fueron la exposición a químicos industriales y pesticidas con 17.54% y 7.01% respectivamente (Ver Tabla 1).

Con respecto a las comorbilidades, las 3 más comunes fueron de tipo cardiovascular, endocrinológicas y gastrointestinales, demostrando 28.14%, 21.65% y 15.58% respectivamente. En el caso de las comorbilidades oncológicas, se evidenciaron 15 casos, de los cuales alrededor de un 27% estuvo compuesto por cáncer de mama. El resto de las comorbilidades y su porcentaje pueden ser observadas en la Tabla 1.

Por otra parte, las manifestaciones clínicas más comunes fueron fatiga/palidez/mareo en un 52.56%, seguido de los trastornos hemorrágicos, con 18.59%. El porcentaje de pacientes asintomáticos y con clínica no registrada son del 11.54% y 10.90% respectivamente. La manifestación menos frecuente fue la infección bacteriana recurrente con un 3.21% (Ver Tabla 2). La citopenia que se vio con mayor frecuencia fue la pancitopenia en un 31.16% de los casos, segundo fueron las bicitopenias de cualquiera de las líneas celulares en un 25.36% de los pacientes, seguido finalmente de citopenia de la serie eritroide, megacariocítica y leucocitaria con 23.91%, 13.04% y 6.52%, respectivamente (Ver Tabla 2). La celularidad de la médula ósea fue predominantemente hipercelular en el 76.09% de los casos, seguido por la variante hipocelular con el 17.39% de los casos y finalizando con normocelular representado por 6.52% de los pacientes (Ver Tabla 2).



Gráfico #2: Manifestaciones clínicas en pacientes con síndrome mielodisplásico

En cuanto a las displasias reportadas en la médula ósea las 3 principales son la displasia bilineal con el 36.96% de los pacientes, la dismegacariopoyesis con 26.09% y displasia multilineal con 24.64%. Las dos variedades de displasia menos frecuentes fueron la diseritropoyesis por sí sola con 7.97% y la disgranulopoyesis con 4.35% (Ver Tabla 2).

Con respecto a la clasificación establecida por la OMS para síndrome mielodisplásico, el orden de frecuencia de mayor a menor en este estudio fue: SMD con displasia multilineal en el 33.33% de los casos, SMD con displasia unilineal con un 24.64%, SMD con exceso de blastos 1 en un 21.74%, SMD con exceso de blastos 2 en un 18.84%, SMD con sideroblastos en anillo en un 0.72% y finalmente SMD con delección del 5q aislado en un 0.72% de los pacientes (Ver Tabla 3).

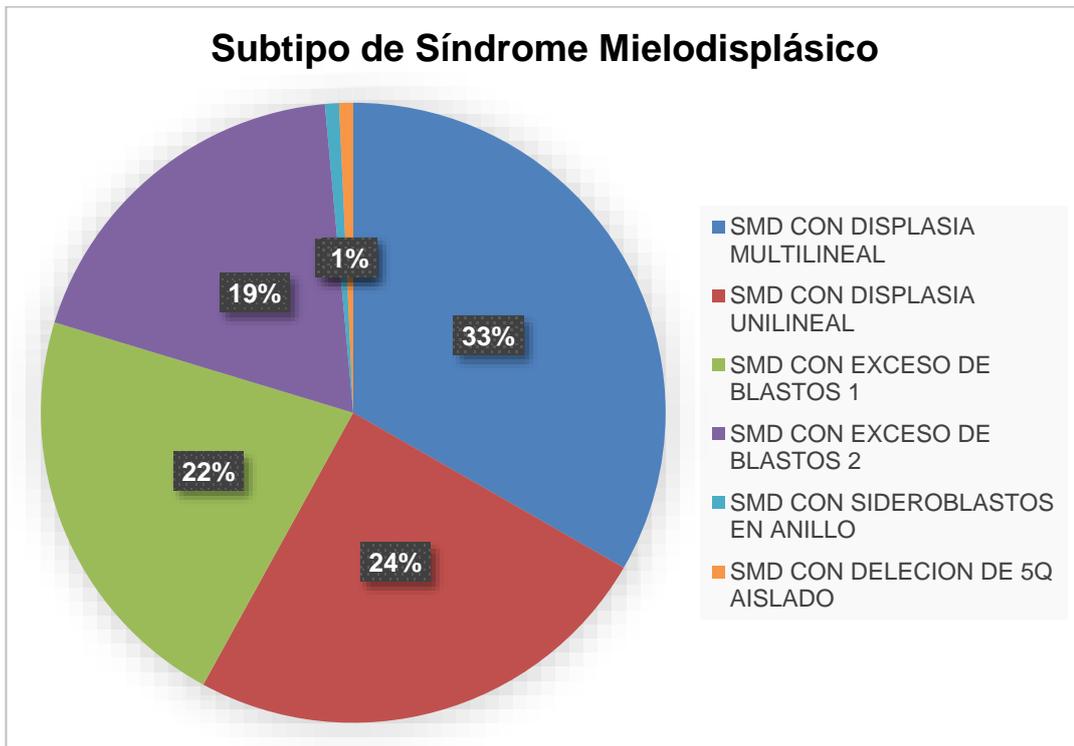


Gráfico #3: Subtipo de Síndrome Mielodisplásico según la Clasificación de la OMS 2016

Los pacientes que progresaron a LMA fueron el 9.42% de los casos y dentro de estos 11 pacientes el 45.45% son pacientes pertenecientes al grupo SMD con exceso de blastos 2, el 36.36% pertenecen a SMD con exceso de blastos 1 y el 18.18% a SMD multilineal (Ver Tabla 2). Con respecto al índice de pronóstico internacional (IPSS), sólo el 23,91% de los pacientes fueron clasificados. Sin embargo, de los casos reportados a partir del índice, el 5.07% estaba representado por pacientes de bajo riesgo, 7.25% por riesgo intermedio 1, 4.35% por riesgo intermedio 2 y 7.25% por riesgo alto (Ver Tabla 3).

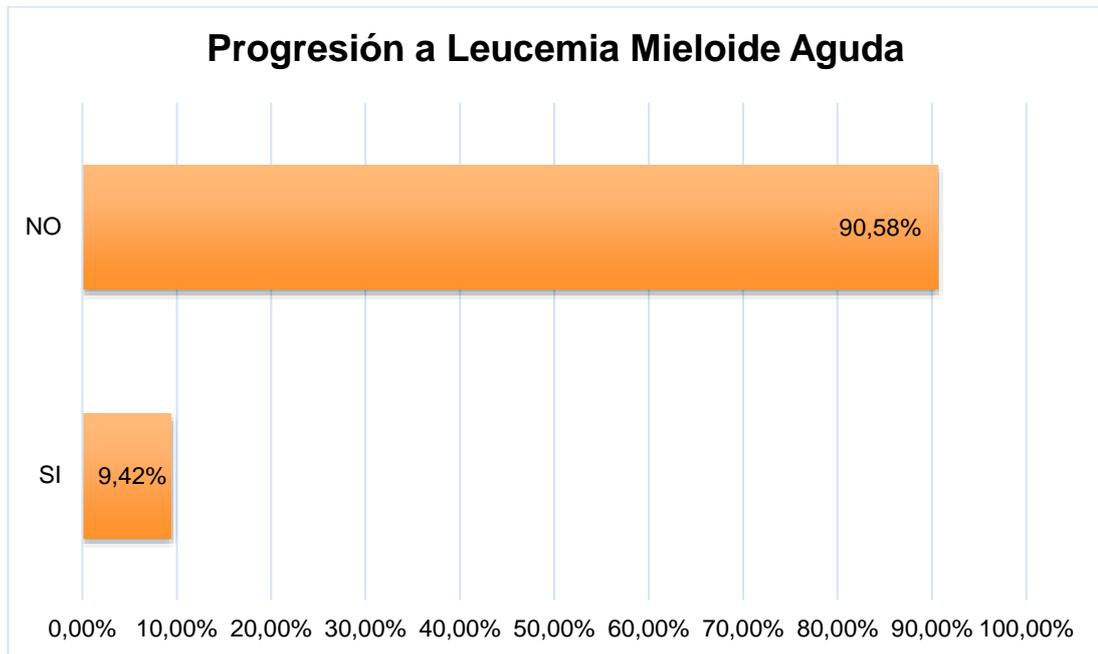


Gráfico #4: Progresión de Síndrome Mielodisplásico a Leucemia Mieloide Aguda

Los exámenes moleculares fueron realizados en 2.89% de los pacientes, dentro de este grupo de 4 pacientes se encontraron: 4 alteraciones no especificadas, 2 NPM1 y tan solo 1 para CEBPA, FLT3 y JAK2/V617F.

Con respecto a la citogenética, 22.46% de los casos fueron sometidos a pruebas, de las cuales 70.96% fueron normales y el otro 29.04% presentó alguna alteración citogenética (Ver Tabla 3).

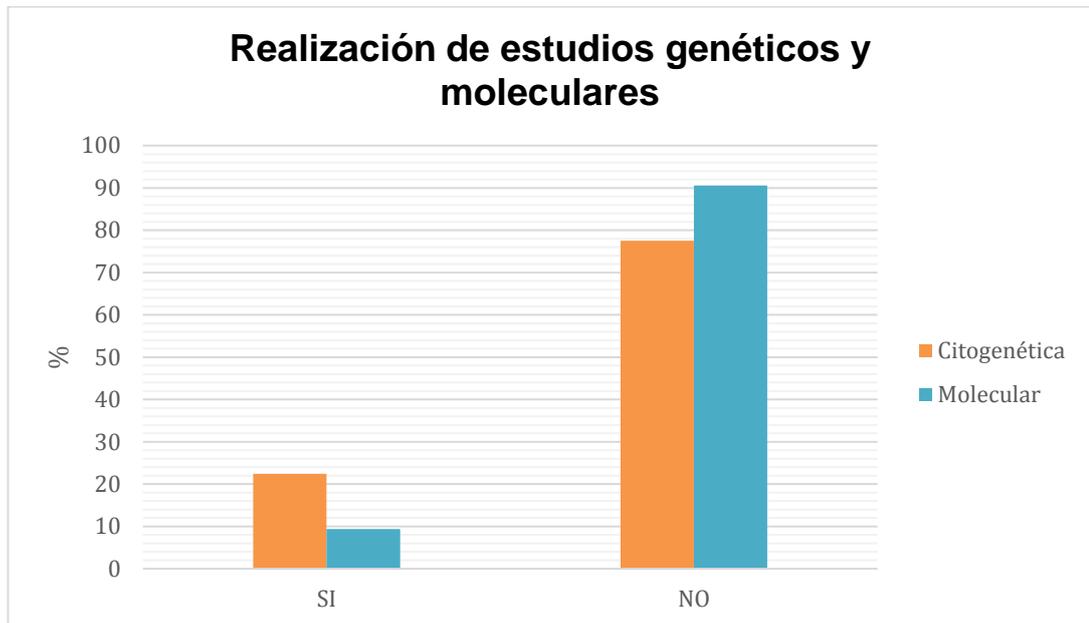


Gráfico #5: Realización de estudios citogenéticos y moleculares en pacientes con síndrome mielodisplásico

Finalmente, con respecto al estatus final el 49.28% de los pacientes fallecieron y el 50.72% permanecen vivos (Ver Tabla 3). Se pudo correlacionar la progresión a leucemia mieloide aguda con la mortalidad de una manera estadísticamente significativa mediante la aplicación de chi cuadrado. Por otro lado, se buscó una relación entre el subtipo de síndrome mielodisplásico y la progresión a leucemia mieloide aguda donde se demostró una correlación estadísticamente significativa entre el síndrome mielodisplásico con exceso de blastos 2 y la progresión a leucemia mieloide aguda.

Discusión

Los síndromes mielodisplásicos son enfermedades predominantemente de adultos mayores. Según Silverman (18), la edad promedio al momento del diagnóstico en Estados Unidos es de 65 años, a pesar de que puede aparecer ocasionalmente en pacientes más jóvenes. Esto coincide con la cifra del presente estudio. Regionalmente, las cifras son similares, de acuerdo a Amaru et al (8), la cifra también es la misma en Bolivia. Sin embargo, en países como Egipto, la edad promedio es menor, siendo 56 años según Elnahass et al (21), al igual que algunos países de Asia, como Arabia Saudita (50 años), China (45 años), e India (42 años) (1,21). Se cree que estas diferencias pueden darse debido a alteraciones genéticas y/o hereditarias, exposición a distintos factores ambientales, así como causas infecciosas e inmunológicas, las cuales varían significativamente de región a región (21).

Existen varios factores de riesgo para el desarrollo de SMD, entre ellos la exposición a tratamientos quimioterapéuticos y radioterapia, consumo de tabaco, exposición a químicos industriales como derivados del benceno, pesticidas, entre otros. La relación entre consumo de alcohol y SMD aún no está clara (14), por lo que en este estudio se mantuvo entre las variables de factores de riesgo. Es importante recalcar que si bien el alcoholismo representaba el 28% de los factores de riesgo en este estudio, también es cierto que la tasa de alcoholismo en Ecuador es moderadamente alta, con una cifra de consumo del mismo de 7,2 litros per capita (22). Por lo tanto, es importante que se sigan realizando estudios de tipo relacional entre consumo de alcohol y desarrollo de SMD.

En este estudio, el 51.44% de los casos pertenece al sexo masculino y el 48.55% al sexo femenino. Por otro lado, en Bolivia el 52% estuvo representado por pacientes de sexo femenino (8), mientras que en Egipto el 58% estuvo compuesto por hombres (21).

En cuanto a la clasificación de síndromes mielodisplásicos según la actualización de la OMS en 2016, el subtipo más frecuente reportado en este estudio fue el SMD con displasia multilineal con 33%, seguido de SMD con displasia unilineal representado por un 25%, y SMD con exceso de blastos 1 con 22%. Este reporte es similar al de Egipto, donde el SMD con displasia multilineal representa un 38% de los casos y SMD con displasia unilineal el 22%, seguido de SMD no clasificable con un 12% (21). Por otro lado, en Arabia Saudita existe un predominio por parte del SMD con exceso de blastos 2 con un 27%, seguido de SMD con displasia multilineal, que representa el 21% (1). Se descubrió una relación estadísticamente significativa entre el subtipo SMD con exceso de blastos 2 y la mortalidad en los pacientes de este estudio, así como una relación entre el desarrollo de leucemia mieloide aguda y el fallecimiento del paciente.

Alrededor del 30% de los síndromes mielodisplásicos progresan a leucemia mieloide aguda (23). Sin embargo, en este estudio se determinó que en tan sólo un 9,42% de los casos hubo una evolución de este tipo.

En consideración a la celularidad de la médula ósea, el 76% de los pacientes obtuvieron una muestra hipercelular, seguido de un 17% para hipocelular, y finalmente 7% para normocelular. En contraste con el presente estudio, en el caso de Egipto, el 64% de las muestras fueron hipercelulares, seguidas de un 24% para normocelular y 12% para hipocelular (21). Según Silverman (18), la gran mayoría de casos de síndromes mielodisplásicos poseen una médula ósea hipercelular, tal y como fue demostrado en este estudio y en el de Egipto.

Las manifestaciones clínicas del síndrome mielodisplásico son atribuibles a las citopenias, siendo la anemia la más común, con signos y síntomas como fatiga, palidez, mareos, disnea, debilidad, entre otros. Por otro lado, la trombocitopenia se expresa a manera de hematomas, equimosis y otros trastornos hemorrágicos como epistaxis, sangrados digestivos, hematuria,

entre otros. La neutropenia es la citopenia que menos se manifiesta, y produce infecciones recurrentes, especialmente del tracto respiratorio y de la piel (18). En el presente estudio se pudo comprobar que, en efecto, las formas de presentación más comunes fueron las relacionadas a la anemia, seguidas de la trombocitopenia y finalmente la neutropenia. También se presentaron otros síntomas inespecíficos como dolor óseo, artralgia, y signos como pérdida de peso.

En el caso de las comorbilidades oncológicas, el cáncer de mama actualmente es el más frecuente a nivel mundial (24) y en este estudio, un 27% de los pacientes con comorbilidades oncológicas padecían este tipo de cáncer, siendo así el más frecuente. Se ha comprobado que los tratamientos utilizados para el cáncer de mama como la quimioterapia y la radioterapia aumentan el riesgo de desarrollar síndrome mielodisplásico, e incluso leucemia mieloide aguda (25). Se estima que un 30% de los pacientes sometidos a quimioterapia o radioterapia desarrollan SMD (5), y se comprobó en esta recopilación de datos que el 26% de los pacientes siguieron este patrón.

El IPSS es una escala que se emplea para establecer el pronóstico en pacientes con síndrome mielodisplásico, tomando como variables las citopenias, alteraciones citogenéticas y porcentaje de blastos en médula ósea. Se evidenció que en los hospitales consultados en este estudio, se utilizaba el IPSS, mientras que en otros países se utiliza el IPSS-R (Revised International Prognostic Scoring System), que incluye una descripción más detallada de las alteraciones citogenéticas y las citopenias (20). Sin embargo, el 76% de los pacientes en este estudio no contaban con una estratificación para el riesgo, ya que la mayoría de ellos no fueron sometidos a pruebas citogenéticas. La citogenética es indispensable al momento de realizar el cálculo de éste índice, que es una herramienta empleada no sólo para conocer el pronóstico del paciente, sino también para elegir el tratamiento adecuado. Por lo tanto, es de suma importancia para el paciente que le sea calculado el índice pronóstico.

Conclusiones

- El subtipo de síndrome mielodisplásico más frecuente es el SMD con displasia multilineal representado por el 33.33% de los casos, seguido del SMD con displasia unilineal con el 24.63%. El síndrome mielodisplásico es una patología que se presenta a cualquier edad, pero su prevalencia va aumentando, con la misma siendo su media los 65 años de edad. Esta patología se presenta en proporción similar en ambos sexos siendo su aparición de 51.44 % en hombres y 48.55 % en mujeres. Existen factores que predisponen a su aparición, los cuales son la exposición a tratamientos sistémicos oncológicos como la quimioterapia y radioterapia, representado por el 26,31% de los factores. Por otro lado, los agentes ambientales como químicos industriales, pesticidas, tabaquismo y alcohol, obtuvieron cifras de 17.54%, 7.01%, 21,05% y 28,07%, respectivamente.
- Las citopenias suelen presentarse principalmente en forma de pancitopenia, con el 31.15% de los casos, seguidos de las bicitopenias en un 25.36%. Debido a esto, podemos observar que en el 56.51% de los casos más de una línea celular se vio afectada en la presencia del síndrome mielodisplásico. Las manifestaciones clínicas más comunes fueron fatiga/palidez/mareo y trastornos hemorrágicos con un 52.56% y 18.59% respectivamente. Por último, pudimos observar que 9.42% de los pacientes progresaron de tener síndrome mielodisplásico a leucemia mieloide aguda y dentro de estos 11 pacientes que progresaron a LMA, el 81,81% presentó SMD con exceso de blastos.

Recomendaciones

Se recomienda que se realice mayor cantidad de estudios citogenéticos y moleculares en los pacientes diagnosticados con síndrome mielodisplásico debido a que esto permitiría categorizar a los pacientes según su riesgo y conocer el riesgo de progresión a neoplasias como la Leucemia Mieloide Aguda. El diagnóstico certero y clasificación subsecuente según los criterios de la OMS 2016 es de vital importancia, por lo que ante la sospecha de un síndrome mielodisplásico se deberían de realizar estudios sobre la médula ósea para poder elegir la terapéutica adecuada y realizar el seguimiento oportuno de los pacientes, especialmente si se encuentran en los grupos de edad de mayor riesgo para su aparición.

Para definir el pronóstico de los pacientes se sugiere que se emplee el IPSS-R en lugar del IPSS, para así tomar en cuenta el riesgo que supone cada alteración citogenética y los valores indicados para la definición de una citopenia. De esta manera, el paciente podrá recibir un manejo y tratamiento adecuado, y así tener un desenlace más favorable.

Se debe de sospechar un síndrome mielodisplásico en pacientes con citopenias que hayan sido expuestos a los agentes ambientales o quimioterápicos mencionados previamente en este estudio. Finalmente, se recomienda que se siga trabajando sobre esta línea de investigación especialmente en las áreas de manejo, terapéutica y evolución de la enfermedad para de esta manera tener mejores pronósticos y resultados con los pacientes.

Bibliografía

1. AlMozain N, Mashi A, Alneami Q, Bakshi N, Owaidah T, Khalil S et al. Spectrum of myelodysplastic syndrome in patients evaluated for cytopenia(s). A Report from a Reference Centre in Saudi Arabia. Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy [Internet]. 2020 [cited 19 April 2021];. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33227261/>
2. Dotson J, Lebowicz Y. Myelodysplastic Syndrome [Internet]. National Center for Biotechnology Information. 2021 [cited 19 April 2021]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534126/>
3. Arber D, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz M, Le Beau M et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood [Internet]. 2016 [cited 19 April 2021];127(2):2391-2405. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/127/20/2391/35255/The-2016-revision-to-the-World-Health-Organization>
4. Hong M, He G. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myelodysplastic syndromes. Journal of Translational Internal Medicine [Internet]. 2017 [cited 19 April 2021];5(3):139-143. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5655460/>
5. Cogle C. Incidence and Burden of the Myelodysplastic Syndromes. Current Hematologic Malignancy Reports [Internet]. 2015 [cited 19 April 2021];10(3):272-281. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4553145/>
6. SEER Data & Software [Internet]. SEER. [cited 2 August 2021]. Available from: <https://seer.cancer.gov/data-software/index.html>
7. Velez A, Castillo B, Giunta D, Nucifora E, Basquiera A, Arbelbide J. Incidence of Myelodysplastic Syndromes from a Medical Care Program in Buenos Aires, Argentina. Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia [Internet]. 2019 [cited 19 April 2021];19. Available from: [https://www.clinical-lymphoma-myeloma-leukemia.com/article/S2152-2650\(19\)31112-7/fulltext](https://www.clinical-lymphoma-myeloma-leukemia.com/article/S2152-2650(19)31112-7/fulltext)
8. Amaru R, Quispe T, Miguez H, Torres G, Peñaloza R, Amaru A et al. Epidemiología del síndrome mielodisplásico en Bolivia. Revista de Hematología (México) [Internet]. 2015 [cited 19 April 2021];16:281-287. Available from: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=62935>
9. Moraleda Jiménez J. Pregrado de hematología. 4th ed. Madrid: Luzán 5; 2017.
10. Fenau P, Haase D, Santini V, Sanz G, Platzbecker U, Mey U. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†☆. Annals of Oncology [Internet]. 2021 [cited 19 May 2021];32(2):142-156. Available from:

- [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)43129-1/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)43129-1/fulltext)
11. The National Myelodysplastic Syndromes (MDS) Study [Internet]. Mayo Clinic. [cited 8 July 2021]. Available from: <https://www.mayo.edu/research/clinical-trials/cls-20387440>
 12. Hellström-Lindberg E, Tobiasson M, Greenberg P. Myelodysplastic syndromes: moving towards personalized management. *Haematologica* [Internet]. 2020 [cited 21 May 2021];105(7):1765-1779. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32439724/>
 13. Steensma D, Stone R. Myelodysplastic Syndromes. *Abeloff's Clinical Oncology* [Internet]. 2020 [cited 19 May 2021];:1798-1820. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323476744000967?via%3Dihub>
 14. Jin J, Yu M, Hu C, Ye L, Xie L, Chen F et al. Alcohol consumption and risk of myelodysplastic syndromes: A meta-analysis of epidemiological studies. *Molecular and Clinical Oncology* [Internet]. 2014 [cited 19 May 2021];2(6):1115-1120. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25279208/>
 15. Babushok D, Bessler M, Olson T. Genetic predisposition to myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia in children and young adults. *Leukemia & Lymphoma* [Internet]. 2015 [cited 22 May 2021];57(3):520-536. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4798888/>
 16. Cedena M, Rapado I, Santos-Lozano A, Ayala R, Onecha E, Abaigar M et al. Correction: Mutations in the DNA methylation pathway and number of driver mutations predict response to azacitidine in myelodysplastic syndromes. *Oncotarget* [Internet]. 2018 [cited 23 May 2021];9(56):30936-30936. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6089387/>
 17. Cazzola M. Myelodysplastic Syndromes. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2020 [cited 1 July 2021];383(14):1358-1374. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1904794>
 18. Silverman L. The Myelodysplastic Syndrome. *Holland-Frei Cancer Medicine* [Internet]. 2017 [cited 24 May 2021];. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781119000822.hfcm114>
 19. Nieto LH, Raya Sanchez JM, Arguelles-Cabrera HÁ. Biopsia de la médula ósea Perspectiva clínico-patológica. *Fundación Española de Hematología y Hemoterapia Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia* [Internet]. 2017 [cited 4 June 2021];. Available from: https://www.sehh.es/images/stories/recursos/2018/08/Biopsia_de_la_medula_osea_2_edicion_2017.pdf
 20. The International Prognostic Scoring System | Leukemia and Lymphoma Society [Internet]. [cited 1 August 2021]. Disponible en: <https://www.lls.org/myelodysplastic-syndromes/diagnosis/international-prognostic-scoring-system>

21. Elnahass Y, Youssif L. Cytogenetic features in primary myelodysplastic syndrome Egyptian patients. *Journal of Advanced Research* [Internet]. 2018 [cited 12 July 2021];10:77-83. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6057444/>
22. Global Status Report on Alcohol and Health 2014 [Internet]. World Health Organization. 2014 [cited 15 July 2021]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/global-status-report-on-alcohol-and-health-2014>
23. Menssen A, Walter M. Genetics of progression from MDS to secondary leukemia. *Blood* [Internet]. 2020 [cited 11 July 2021];136(1):50-60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32430504/>
24. Sung H, Ferlay J, Siegel R, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* [Internet]. 2021 [cited 2 August 2021];71(3):209-249. Available from: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21660>
25. Wolff A, Blackford A, Visvanathan K, Rugo H, Moy B, Goldstein L et al. Risk of Marrow Neoplasms After Adjuvant Breast Cancer Therapy: The National Comprehensive Cancer Network Experience. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2015 [cited 19 July 2021];33(4):340-348. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4302215/>

Anexos

TABLA #1: CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL PACIENTE		
<u>EDAD</u>		
Límite Inferior		15
Limite Superior		99
Promedio		65.01
<u>SEXO</u>		
	n	PORCENTAJE
Hombres	71	51.44 %
Mujeres	67	48.55 %
<u>FACTORES DE RIESGO</u>		
	n	PORCENTAJE
SI	37	36.08%
Exposición a químicos industriales	10	17.54%
Pesticidas	4	7.01%
Tabaquismo	12	21.05%
Alcoholismo	16	28.07%
Tratamiento sistémico oncológico	15	26.31%
Azacitidina	2	8.69%
Gemcitabina	2	8.69%
Paclitaxel	1	4.35%
Carboplatino	1	4.35%
Oxaliplatino	2	8.69%
Docetaxel	1	4.35%
Capecitabina	1	4.35%
Tamoxifeno	1	4.35%
Temozolomide	1	4.35%
Radioterapia	6	26.08%
No Especificado	5	21.73%
NO	101	63.92%
Total	138	100%
<u>COMORBILIDADES</u>		
	n	PORCENTAJE
Cardiovasculares	65	28.14%

Endocrinológicas	50	21.65%
Gastrointestinales	36	15.58%
Oncológicas	15	6.49%
Musculoesqueléticas	11	4.76%
Urológicas	8	3.46%
Renales	7	3.03%
Dermatológicas	7	3.03%
Reumatológicas	7	3.03%
Neurológicas	6	2.60%
Respiratorias	6	2.60%
Hematológicas	6	2.60%
Oftalmológicas	5	2.16%
Ginecológicas	2	0.87%
TOTAL	231	100%

TABLA #2: REGISTRO CLÍNICO PATOLÓGICO DE LOS PACIENTES

<u>MANIFESTACIONES CLÍNICAS</u>		
	n	PORCENTAJE
Fatiga/Palidez/Mareo	82	52.56%
Infecciones bacterianas recurrentes	5	3.21%
Trastornos Hemorrágicos	29	18.59%
Otros	5	3.21%
Asintomático	18	11.54%
No registra	17	10.90%
TOTAL	156	100.00%

<u>CITOPENIAS</u>		
	n	PORCENTAJE
Serie eritroide	33	23.91%
Serie leucocitaria	9	6.52%
Serie megacariocítica	18	13.04%
Bicitopenias	35	25.36%
Pancitopenia	43	31.16%
TOTAL	138	100.00%

<u>CELULARIDAD EN MÉDULA ÓSEA</u>		
	n	PORCENTAJE
Hipercelular	105	76.09%
Normocelular	9	6.52%
Hipocelular	24	17.39%
TOTAL	138	100.00%

<u>DISPLASIA DE MÉDULA ÓSEA</u>		
	n	PORCENTAJE
Diseritropoyesis	11	7.97%
Disgranulopoyesis	6	4.35%
Dismegacariopoyesis	36	26.09%
Displasia bilineal	51	36.96%
Displasia multilineal	34	24.64%
TOTAL	138	100.00%

<u>ESTUDIOS CITOGENÉTICOS</u>		
	n	PORCENTAJE

SI	31	22.46%
46 XX -5-12+13+17+22	1	3.22%
46 XY + 11 - 16	1	3.22%
46 XY(18)/44 XX -13, -14(1)/46 XY - 2,+5,+18,- 22(1)	1	3.22%
48 XY +21+22	1	3.22%
DEL 5q- (-12,-17)	1	3.22%
INVERSION 16	1	3.22%
T(6;9)	1	3.22%
No especificado	2	6.45%
Normal	22	70.96%
NO	107	77.54%
TOTAL	138	100%

ALTERACIONES MOLECULARES

	n	PORCENTAJE
SI	4	2.90%
FLT 3	1	11.11%
NPM1	2	22.22%
CEBPA	1	11.11%
JAK 2/V617F	1	11.11%
No Especificado	4	44.44%
NO	134	97.10%
TOTAL	138	100.00%

TABLA #3 EVOLUCION DEL PACIENTE		
<u>PROGRESION A LMA</u>		
	n	PORCENTAJE
SI	11	9.42%
SMD con exceso de blastos tipo 2	5	3.62%
SMD con exceso de blastos tipo 1	4	2.90%
SMD con displasia multilineal	2	1,45%
NO	127	90.58%
TOTAL	138	100.00%
<u>SUBTIPO OMS</u>		
	n	PORCENTAJE
SMD con displasia multilineal	46	33.33%
SMD con displasia unilineal	34	24.64%
SMD con exceso de blastos tipo 1	30	21.74%
SMD con exceso de blastos tipo 2	26	18.84%
SMD con sideroblastos en anillo	1	0.72%
SMD con delección de 5q aislado	1	0.72%
TOTAL	138	100%
<u>IPSS</u>		
	n	PORCENTAJE
Bajo riesgo	7	5.07%
Riesgo intermedio tipo 1	10	7.25%
Riesgo intermedio tipo 2	6	4.35%
Alto riesgo	10	7.25%
No registra	105	76.09%
TOTAL	138	100.00%
<u>STATUS FINAL</u>		
	n	PORCENTAJE
Vivo	70	50.72%
Fallecido	68	49.28%
TOTAL	138	100.00%

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Nosotros, **Feraud Pino, Arturo José** con C.C: #0922467014 y Valverde Herrera, María Paula con C.C: #0923011902 autores del trabajo de titulación: **Prevalencia de síndrome mielodisplásico en pacientes del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo y Hospital SOLCA Matriz Guayaquil, desde Enero del 2015 hasta Enero 2020**, previo a la obtención del título de **médico** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaramos tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizamos a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, 30 de agosto del 2021



f. _____
Nombre: **Feraud Pino, Arturo José**
C.C: **0922467014**



f. _____
Nombre: **Valverde Herrera, María Paula**
C.C: **0923011902**



Presidencia
de la República
del Ecuador



Plan Nacional
de Ciencia, Tecnología,
Innovación y Saberes



SENESCYT
Secretaría Nacional de Educación Superior,
Ciencia, Tecnología e Innovación

REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN

TÍTULO Y SUBTÍTULO:	Prevalencia de síndrome mielodisplásico en pacientes del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo y Hospital SOLCA Matriz Guayaquil, desde Enero del 2015 hasta Enero 2020.		
AUTOR(ES)	Arturo José Feraud Pino y María Paula Valverde Herrera		
REVISOR(ES)/TUTOR(ES)	Daniel Felipe Pérez Correa		
INSTITUCIÓN:	Universidad Católica de Santiago de Guayaquil		
FACULTAD:	Ciencias Médicas		
CARRERA:	Medicina		
TÍTULO OBTENIDO:	Médico		
FECHA DE PUBLICACIÓN:	30 de agosto del 2021	No. DE PÁGINAS:	37
ÁREAS TEMÁTICAS:	SÍNDROME MIELODISPLÁSICO, HEMATOLOGÍA, ONCOLOGÍA.		
PALABRAS CLAVES:	SÍNDROME MIELODISPLÁSICO, LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA, PREVALENCIA, CITOPENIAS, DISPLASIA.		
RESUMEN			
<p>Introducción: El síndrome mielodisplásico (SMD) es una patología hematológica clonal de la médula ósea caracterizado por hematopoyesis ineficaz de varias líneas celulares resultando en citopenias crónicas refractarias a tratamiento. La maduración celular inefectiva produce cambios displásicos e hiper celularidad en la médula ósea. El síndrome mielodisplásico se diagnostica usualmente en pacientes mayores de 65 años. Metodología: Es un estudio de Prevalencia, de tipo descriptivo (retrospectivo, analítico, observacional), se aplicará la técnica de documentación, por medio de revisión de historias clínicas y pruebas complementarios registradas en la base de datos Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo y el Hospital SOLCA Matriz Guayaquil, en el periodo comprendido entre Enero 2015 y Enero 2020 en pacientes con diagnóstico provisional de síndrome mielodisplásico que cumplan los criterios de inclusión y no presenten ninguno de los criterios de exclusión. Resultados: La edad promedio de presentación del síndrome mielodisplásico fue de 65 años, teniendo como límite inferior 15 y límite superior 99 años. El 81.15% de los casos se dieron en pacientes mayores de 55 años. Con respecto al sexo el 51.44% pertenecen al sexo masculino y el 48.55% al sexo femenino. Los pacientes que progresaron a LMA fueron el 9.42% de los casos. Finalmente, con respecto al estatus final el 49.28% de los pacientes fallecieron y el 50.72% permanecieron vivos. Conclusión: El síndrome mielodisplásico es una patología que se presenta a cualquier edad, pero su prevalencia va aumentando con la misma, siendo su media los 65 años de edad. El subtipo de síndrome mielodisplásico más frecuente es el SMD con displasia multilineal representado por el 33.33% de los casos, seguido del SMD con displasia unilineal con el 24.63%. Por último, se pudo observar que el 9.42% de los pacientes progresaron de tener síndrome mielodisplásico a leucemia mieloide aguda y dentro de estos 11 pacientes que progresaron a LMA, el 81,81% presentó SMD con exceso de blastos.</p>			
ADJUNTO PDF:	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	
CONTACTO CON AUTOR/ES:	Teléfono: +593958761933, +593997011349	E-mail:arturojoseferaud@gmail.com, mapaulavh@gmail.com	
CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN (COORDINADOR DEL PROCESO UTE)::	Nombre: Ayón Genkuong, Andrés Mauricio		
	Teléfono: +593997572784		
	E-mail: andres.ayon@cu.ucsg.edu.ec		
SECCIÓN PARA USO DE BIBLIOTECA			
Nº. DE REGISTRO (en base a datos):			
Nº. DE CLASIFICACIÓN:			
DIRECCIÓN URL (tesis en la web):			