

1/422/2000

**SÍNDROME MIELODISPLASIO (S.M.D.)  
EXPERIENCIA EN EL I.N.C. DESDE ENERO DE 1990 HASTA AGOSTO DEL  
AÑO 2000.**

**PRESENTADO POR  
MARIA V. QUINTERO MELO.**

**AGRADECIMIENTOS:Dr GUILLERMO QUINTERO Y Dra ANA PEREA  
SANTAFE DE BOGOTÁ AGOSTO DEL AÑO 2000.**

## TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN .....	2
I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	3
II. JUSTIFICACIÓN .....	4
III. MARCO TEORICO .....	5
CLASIFICACION DE LOS SINDROMES MIELODISPLASICOS .....	10
DATOS DEL LABORATORIO .....	16
PRUEBAS PARA DIAGNOSTICAR LOS SMD .....	19
FACTORES PRONOSTICOS .....	19
TRATAMIENTO .....	24
IV. OBJETIVOS GENERAL .....	28
V. VARIABLES A TENER EN CUENTA .....	29
VI. HIPÓTESIS .....	33
VII. DISEÑO METODOLOGICO .....	34
VIII. PLAN DE TABULACION Y ANALISIS .....	36
IX. ANALISIS DE IMPLICACIONES ÉTICAS .....	37
X. ANALISIS DE FACTIBILIDAD .....	38
XI. CRONOGRAMA .....	39
XII. ANALISIS DE LOS DATOS .....	40
XIII. RESULTADOS .....	45
XIV. DISCUSIONES Y CONCLUSIONES .....	48
XV. BIBLIOGRAFIA .....	49
XVI. ANEXO INSTRUMENTO DE TRABAJO .....	56
XVII. ANEXO FIGURAS .....	66

## INTRODUCCIÓN

La finalidad que se persigue al hacer este trabajo, es la de conocer la situación de los pacientes con síndrome mielodisplásico (SMD) en el Instituto Nacional de Cancerología (INC).

Para este fin se ha puesto especial interés en estudiar la incidencia según su clasificación, edad de aparición, la correlación con el cariotipo, con los resultados del cuadro hemático (recuento leucocitario, recuento absoluto de neutrófilos, hemoglobina y el recuento plaquetario), el porcentaje de pacientes que sufren transformación a otras patologías hematológicas, los resultados obtenidos según el tratamiento y supervivencia alcanzada. Al mismo tiempo se han querido recopilar los conocimientos clínicos y métodos de diagnóstico buscando una mejor claridad en cuanto a:

- Morfología
- Citogenética
- Depósitos de hierro
- Tratamiento

Encontrar los pacientes que fueron diagnosticados como SMD se dificultó porque entre los años de 1990 a 1997 no se llevaba un registro por lo que hubo necesidad de buscar en los libros de Hematología, Epidemiología, Patología y archivos para tratar de tener una información lo más completa posible. Desde 1997 al 2000 la presencia de un libro organizado permitió que fuera más fácil la tabulación.

En los SMD se agrupan una serie de patologías que se caracterizan por insuficiencia medular con citopenias en sangre periférica con una médula ósea normal o hiper celular con cambios displásicos acompañados o no de exceso de blastos. Son clasificados como estados preleucémicos por su tendencia a evolucionar a leucemias agudas francas. Por su resistencia a mejorar con terapias hematínicas convencionales algunos les denominan citopenias refractarias.

La sintomatología del paciente depende de la intensidad con que resulten afectadas las series hematopoyéticas y generalmente en la mayoría de los casos es la de un síndrome anémico. En ocasiones la muerte ocurre por sepsis secundaria a la neutropenia cuando hay defectos en la producción de neutrófilos.

Debido a la carencia de información con respecto a las características clínicas, paraclínicas y los resultados de los tratamientos usados en la población objeto del presente estudio se hace necesaria la realización del presente trabajo.

## **I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Experiencia en el INC con los pacientes con Síndrome Mielodisplásico desde 1990 hasta el año 2000.

## **II. JUSTIFICACIÓN**

Es necesario saber cual es la real situación de los pacientes con SMD en el INC y su tratamiento para poder establecer el pronóstico de los pacientes con esta patología. Conociendo esta situación se hará posteriormente un protocolo para el tratamiento de los pacientes con SMD en el INC y principalmente del grupo de pacientes que se transforma a leucemia aguda.

### III. MARCO TEORICO

#### SINDROMES MIELODISPLASICOS (SMD)

También llamados: Preleucemia, Leucemia Subaguda, Leucemia Atípica, Anemia Refractaria, Leucemia Larvada, Leucemia Temprana, Síndrome Dismielopoyético, Displasia Hematopoyética.<sup>(31)</sup>

#### **Definición:**

Es un grupo de desórdenes hematopoyéticos de la médula ósea donde la expansión clonal de las células madres hematopoyéticas da como resultado una displasia de dos o todas las líneas hematológicas con hematopoyesis inefectiva y citopenias en sangre periférica. En la mayoría de los casos se encuentra una médula ósea con hiperplasia celular. Estos desórdenes se asocian también riesgo variable de transformación a una leucemia aguda.<sup>(5)</sup>

Esto es el resultado de una proliferación, diferenciación, y proceso apoptótico anómalo de las células precursoras hematopoyéticas.

#### **Incidencia:**

Se presenta principalmente en personas mayores de 50 años y a una edad promedio de 65 años.<sup>(35)</sup>

La incidencia anual total es de 4.1/100.000 habitantes. Pero depende de la edad poblacional, siendo la incidencia anual de 0.5/100000 en menores de 50 años y de hasta 49/100000 en mayores de 70 años.

Las mujeres son afectadas 1.5 veces con más frecuencia que los hombres, excepto en la Leucemia Mielomonocítica Crónica en la cual la relación hombre-mujer es de 2:1 ó 3:1, y en niños en donde la relación hombre-mujer es de 4:1.

Es raro en niños; se tenían reportados sólo 144 casos en la literatura pediátrica hasta 1992<sup>(32)</sup>. Se presenta casi siempre asociado a anomalías cromosómicas, como Monosomía 7.

## **Etiología:**

La etiología de los SMD primarios es desconocida.<sup>(40)</sup>

Se han observado SMD secundarios a quimioterapia y/o radioterapia en pacientes con neoplasias sometidos a trasplante de médula ósea.<sup>(23,66,67)</sup> Estos SMD secundarios afectan generalmente a individuos jóvenes. En ellos se presenta con una mayor frecuencia anomalías citogenéticas y en su mayoría evolucionan a leucemias agudas, además tienen un pronóstico más desfavorable que los SMD primarios.

Estudios de expresión de varias isoformas del gen de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, el cual está ligado al cromosoma X, han demostrado monoclonalidad en todas las formas de SMD. Estudios citogenéticos y moleculares han demostrado, en algunos pacientes con SMD, una fase clonal previa a la adquisición de las anormalidades citogenéticas asociadas a SMD.<sup>(57)</sup>

Los eventos desencadenantes iniciales son heterogéneos y probablemente involucran daños somáticos en el DNA adquiridos o heredados, inestabilidad genómica, defecto en la reparación del DNA, y perturbación en las señales de proliferación y diferenciación en las células madres hematopoyéticas.<sup>(39,56,58)</sup>

Además cada día se reconoce un mecanismo autoinmune asociado a los SMD que empeoraría las citopenias.<sup>(33,47)</sup>

## **Clínica:**

Los pacientes con SMD tienen generalmente síntomas inespecíficos y algunos pacientes se diagnostican accidentalmente cuando presentan citopenias en cuadros hemáticos. El 90% de los pacientes son sintomáticos al tiempo del diagnóstico de acuerdo con observaciones hechas en países altamente desarrollados.

Es casi constante, en el 87% de los pacientes, un síndrome anémico que es refractario al tratamiento convencional para las anemias. La anemia se caracteriza clínicamente por palidez, cansancio y fatiga. Pérdida de peso se observa en un 29% y fiebre en un 24% (principalmente en pacientes con LMMC). Con poca frecuencia se presentan manifestaciones hemorrágicas (24%), púrpuras (26%) e infecciones (40%) relacionadas con la intensidad de la trombocitopenia y la granulocitopenia respectivamente. Las manifestaciones más insidiosas se observan en la Anemia Refractaria (A.R) y en la Anemia Refractaria con Sideroblastos anormales (“en anillo o en corona”)(A.R.S.), mientras que la Anemia Refractaria con Exceso de Blastos (A.R.E.B) y la Anemia Refractaria con Exceso de Blastos en Transformación (A.R.E.B-T) la evolución es mucho más rápida.

Pocas veces se observan adenomegalias (15 %), hepatomegalia (30 %) o esplenomegalia (10 %) excepto en la LMMC, en la cual además se presenta infiltración cutánea.

Se han asociado los SMD con frecuencia a neoplasias linfoides, especialmente Plasmocitomas, Macroglobulinemias, Enfermedad de Cadenas Pesadas Gamma, Linfomas de origen T ó B y más raramente a las Leucemias Linfoides Crónicas (LLC) (1 % de las LLC)<sup>(41)</sup> y a algunos tumores sólidos o en algunos casos con SMD secundarios a tratamiento crónico, especialmente con metotrexate. Rara vez los SMD se asocian a Policitemia Vera, Síndrome de Sweet, Urticaria pigmentosa, Pioderma gangrenoso, Policondritis recidivante, Vasculitis-inmune, Artritis Reumatoidea y SIDA.<sup>(38)</sup> También pueden estar asociados al Sarcoma granulocítico cutáneo y a la enfermedad de Crohn.<sup>(59)</sup>

En el Síndrome 5q- descrito por Van-Den Berghe en 1974 se observan principalmente mujeres con AR o AREB. Las cuales cursan con anemia macrocítica y un número normal o aumentado de plaquetas. La médula ósea muestra hipoplasia de la serie eritroide y presencia de megacariocitos mononucleados.

En el Síndrome de los leucocitos con agregados anómalos de cromatina el paciente ingresa por neumonía, muere por hemorragia y tiene una corta supervivencia.(incluso los que tienen un número mínimo de blastos).

En la monosomía 7, la cual se presenta principalmente en niños, hay reducción de la quimiotaxis de los neutrófilos. Hay adenopatías, visceromegalias, leucocitosis, anemia, trombocitopenia y aumento de la susceptibilidad a infecciones causadas por bacterias.

### **Biología Molecular y Citogenética:**

Los SMD surgen como consecuencia de la proliferación de un clon celular anómalo que desplaza al tejido hematopoyético normal de la médula ósea siendo su alteración fundamental la disminución de la capacidad de diferenciación<sup>(26,27)</sup>. Estas anomalías se han estudiado por medio de citogenética, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción (RFLP), reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y estudios basados en la inactivación del cromosoma X. Mediante estos estudios se ha documentado el carácter monoclonal del SMD y se han encontrado en el varias anomalías, las cuales

involucran algunos oncogenes y antioncogenes como son:

Delección del brazo largo de los cromosomas 5 y 7.

Delección del inhibidor del activador tisular del plasminógeno y del gen de resistencia múltiple a drogas (MDR), que involucra mutaciones de la C-FMS en la LMMC.

Mutaciones puntuales que modifican la actividad del oncogen RAS, GM-CSF y la Interleuquina 6 (IL-6) en la LMMC. (Ver Tabla 1.1)

Los cariotipos anómalos ocurren en un 35% a un 75% de los casos nuevos de mielodisplasia. Las principales anomalías encontradas en los SMD son:<sup>(50,65)</sup>

#### **Anomalía 5q- :**

Caracterizado por anemia macrocítica dependiente de transfusión, plaquetas normales o aumentadas, hipolobulación de los megacariocitos y un menor riesgo de leucemia.

La delección involucra las bandas q31 y q33. Se presenta en mujeres ancianas y muy ocasionalmente puede asociarse con exceso de blastos.

El curso es benigno y con poco riesgo de transformación leucémica. Desde 1974 la anomalía 5q- se han informado pacientes en la literatura generalmente con AR, pero también se puede ver en ARSA, AREB, algunas veces en leucemias agudas y en tumores sólidos. Sin embargo el síndrome 5q- se debe considerar como una entidad clínicamente separada.

En 1993 se estudiaron 43 pacientes de 5q- distribuyéndose así: <sup>(3-19)</sup>

AR	72 %
ARSA	7 %
AREB	16 %
AREB-t	5 %.

Tienen una mediana de supervivencia de 63 meses y la incidencia de transformación leucémica es del 16%.

#### **Monosomía 7 o 7q-:**

Los síndromes mielodisplásicos que presentan monosomía 7 o 7q- se asocian con un peor pronóstico. El 7q- ocurre hasta en el 19 % de los casos nuevos de SMD en niños, se puede asociar con síndrome de Down y anemia de Fanconi. Estos niños presentan una susceptibilidad aumentada a infecciones, la cual se debe en parte a la disminución de la glicoproteína GP 130 en la superficie de los neutrófilos, responsable de la quimiotaxis leucocitaria. La monosomía 7 o 7q- también se observa en la neutropenia congénita por ejemplo el síndrome de Schwachman y la neurofibromatosis tipo 1.

Se observan megacariocitos mononucleares.

**Trisomía 8:**

Ocurre hasta en el 19 % de personas con SMD. Tiene un pronóstico levemente mejor que la monosomía 7.

**Delección 11q:**

Común en AR y ARSA. En la región 11q14-22 se encuentra localizado el gen de la subunidad H de la ferritina.

**Cromosoma 12:**

Se presenta en el 5% de los pacientes con LMMC, y la anomalía más frecuente es la t(12,21)(q23,q22) la cual está asociada con eosinofilia debida a un incremento de la IL-5 y el factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF).

**Cromosoma 14:**

Es muy rara. Se encuentra en la LMMC y en algunas transformaciones de otros SMD en leucemias Agudas.

**Cromosoma 17:**

Se observa en la crisis blástica de la Leucemia Mieloide Crónica. Se han demostrado alteraciones en el gen p53 el cual se encuentra localizado en la región 17q13.<sup>(44,63)</sup> Se observa SMD con vacuolas e hiposegmentación de los granulocitos.

**Cromosoma 20:**

Ocurre en el 20% de los pacientes ancianos con SMD. Se observa en hombres viejos con anemia y trombocitopenia.

**Otras alteraciones genéticas:** Pérdida del cromosoma Y, que es rara.

Tabla 1.1 ALGUNOS ONCOGENES Y ANTIONCOGENES IMPLICADOS EN EL SMD

ONCOGENE	CROMOSOMA	GEN	ACTIVIDAD	FUNCION	SITIO
ANTIONCOGE.		PRODUCIDO	BIOQUIMICA		
NRAS	1p11-13	21	GTPase	señal de transducción	citoplasma
HRAS	11p14-15	21	GTPase	señal de transducción	citoplasma
KRAS	12p12	21	GTPase	señal de traducción	citoplasma
FMS	5q34	140	Tirosina quinasa	receptor M-CSF	membrana
p53	17p13	53	-	Supresor Tumoral	nucleo
IRF-1	5q31.1	38-40	activador transcripcional	supresor Tumoral	nucleo

Tabla 1.2. MEDIANA DE SOBREVIDA

AUTOR	Nº DE PACIENTES	RA	RAS	LMMC	RAEB	RAEB-T
COIFFIER	193	41	52.5	11.5	14.5	6.5
VALLESPI	101	17	16	5	14	2.5
MUFTI	141	32	76	22	10.5	5
VARELA	60	47	52	15	14	3
WEISDORF	69	52	29	2	12	11
TRICOT	85	18.5	21.5	9.5	11	4.5
TODD	326	42	36	17.5	17.5	NA
FOUCAR	109	64	71	8	7	5
MEAN		39.1	44.2	11.3	12.5	5.3

Tabla 1.3

INDICE DE TRANSFORMACIÓN LEUCEMICA EN MSD

AUTOR	Nº DE PACIENTES	RA	RAS (%)	LMMC	RAEB	RAEB-T
FOUCAR	109	18	0	33	33	44
TODD	326	21	19	34	44	67
TRICOT*	418	17	6	16	57	20
MEAN		18.6	8.3	27.6	44.6	43.6

\* DATOS COMBINADOS DE TRES ESTUDIOS.

## METODO DE CLASIFICACION SEGÚN LA OMS<sup>(34)</sup>

Anemia Refractaria (AR).

- Sin sideroblastos en anillo (AR).
- Con sideroblastos en anillo (ARSA).

Citopenia Refractaria (Síndrome Mielodisplásico con displasia de multilineaje).

Anemia Refractaria con Exceso de Blastos (AREB).

Síndrome 5q-.

Leucemia Mielomonocítica Crónica (LMMC).

Síndromes Mielodisplásicos No Clasificables.

Para clasificar estos síndromes se tiene en cuenta el porcentaje de blastos en sangre periférica y en médula ósea, morfología de los blastos y otras células, el recuento absoluto de monocitos, concentración absoluta de neutrófilos, citoquímica, inmunología, características citogenéticas y genética molecular<sup>(18)</sup>.

Los SMD los clasifican en dos grandes grupos a saber:

1. Sin blastos: A.R., A.R.S.A., L.M.M.C.
2. Con blastos: A.R.E.B. I, A.R.E.B. II.

Tabla 1.1<sup>a</sup>

	Sangre periférica	Médula Ósea
Anemia refractaria / Citopenia Refractaria (AR/CR)	<1% de blastos	<5% de blastos
Anemia refractaria Citopenia Refractaria con multilineaje displásico (mAR/RC)	<1% de blastos	<5% de blastos
AR con exceso de blastos (AREB I)	<5% de blastos	5-10% de blastos
AR con exceso de blastos (AREB II)	5-20% de blastos	10-20% de blastos
AR con sideroblastos en anillo (ARSA) "pura" sin displasia.		>15% de sideroblastos en anillo
Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) desde SMD hasta SMP.	>5x10 <sup>9</sup> /L monocitos.	

Los SMD No Clasificables. en la actualidad se incluyen dentro de las anemias refractarias de multilineaje  
CR: Citopenia Refractaria.

**Según la subclasificación de la FAB<sup>(8)</sup> se pueden encontrar distribuidos así:**

AR	21%
ARSA	24%
AREB	23%
AREB-T	16%
LMMC	16%

### **ANEMIA REFRACTARIA (AR)**

Comúnmente los pacientes con AR presentan síntomas de anemia. La cual es refractaria a todos los tratamientos convencionales. Una minoría de pacientes presenta hepato o esplenomegalia. Cerca del 50% de los pacientes presentan monocitopenia, 30% anemia, 36% bicitopenia y el resto pancitopenia. La incidencia de transformación leucémica es del 17 al 21%.

También tienen reticulocitopenia y signos de diseritropoyesis; los eritrocitos son macrocíticos pero algunas veces son normocíticos y se puede presentar anisocitosis y poiquilocitosis.

En el caso de macrocitosis el grado de anisocitosis es menor que en la anemia megaloblástica y los macroovalocitos no son usuales.

Algunos pacientes presentan neutropenia (citopenia refractaria: CR), trombocitopenia, pseudo-Pelger-Huet, neutrófilos hipogranulares o macroplaquetas agranulares. La CR la dividen en dos grupos: RCm; con displasia de multilinjaje, de mal pronóstico y la CR con mínima displasia.

La trombocitosis es vista ocasionalmente en pacientes con anomalías cromosómicas 5q-, raramente presentan blastos, los cuales cuando están presentes no exceden del 1% en sangre periférica y monocitos que no exceden de 1000/ml.

En la mayoría de los pacientes la médula ósea es hipercelular y en la minoría ésta es normo o hipocelular; pueden presentar sideroblastos en anillo, que no exceden del 15%. El almacenamiento de hierro la mayoría de las veces está aumentado en la médula y los blastos son menores del 5%.

Los megacariocitos anormales tienen núcleo sin lobulaciones o bilobulados, miden de 30 a 40 micras de diámetro y difieren de los mononucleares y micromegacariocitos asociados a otras formas de SMD.

### **ANEMIA REFRACTARIA CON SIDEROBLASTOS EN ANILLO (ARSA).**

La principal característica de los pacientes con ARSA es la presencia en más del 15% de los eritroblastos de depósitos de hierro en forma de anillo o corona (sideroblastos en anillo). En el frotis de sangre periférica (FSP) usualmente encontramos eritrocitos macrocíticos pero algunas veces los eritrocitos pueden ser normocrómicos y microcíticos. El VCM es usualmente normal o alto. Además podemos encontrar neutropenia y trombocitopenia con cambios displásicos, pero usualmente estos linjes son normales. Se pueden encontrar blastos en el FSP que no exceden el 1%, al igual que los monocitos no exceden de 1000/ml.

Los depósitos de hierro están aumentados, condición que tiende a empeorar dado que el 70% de los pacientes con ARSA necesitan transfusiones. Hay un incremento de la saturación de transferrina y una alta concentración de ferritina sérica.

El porcentaje de transformación leucémica es de 0 a 16%. Los pacientes con neutropenia y trombocitopenia tienen mayor riesgo de leucemogénesis. Por el contrario ARSA pura sin displasia tiene menor riesgo de convertirse a leucemia aguda.

La médula ósea generalmente es hipercelular con hiperplasia eritroide y diseritropoyesis. Se pueden encontrar menos del 5 % de blastos asociado con presencia o no de cambios de disgranulopoyesis, distrombopoyesis y/o diseritropoyesis.

### **ANEMIA REFRACTARIA CON EXCESO DE BLASTOS (AREB).**

Los pacientes con AREB generalmente tienen síntomas de anemia o de infección. Estos pacientes pueden mostrar eritrocitos con características similares al de la AR o ARSA. Se encuentran neutropenia, trombocitopenia con marcados cambios displásicos en neutrófilos y plaquetas, los cuales son más comunes en AREB que en los anteriores subtipos. En el FSP los monocitos están usualmente presentes en menos del 5% y el conteo de monocitos no es mayor de 1000/mm<sup>3</sup>. Las plaquetas son funcionalmente anómalas.

El recuento de blastos en médula ósea es del 5 al 10% en AREB I y del 10 al 20% en AREB II, Estos blastos carecen de bastones de Auer. La médula ósea es hipercelular y presenta marcados cambios diseritropoyéticos. Los niveles de lisozima en suero y orina son normales.

La mayoría de estos pacientes evolucionan a leucemias mieloides agudas (LMA M1, M2 o M4). En raras ocasiones evoluciona a LLA o a aplasia medular.

## **LEUCEMIA MIELOMONOCITICA CRÓNICA ( LMMC).<sup>(45)</sup>**

La LMMC se presenta predominantemente en adultos con una edad promedio de aparición de 66 años. La relación hombre mujer es de 2,4:1. Los pacientes usualmente presentan síntomas de anemia , un cuadro clínico de leucemia o ambos. Una minoría de pacientes tienen sinovitis, linfadenopatías e infiltración cutánea. El riesgo de transformación leucémica es del 16 al 34%.

En el FSP hay conteo de monocitos mayor de  $1000/\text{mm}^3$ . Los monocitos algunas veces son morfológicamente anormales con hipersegmentación o rasgos de inmadurez tales como basofilia y algunos gránulos en el citoplasma. Se pueden presentar promonocitos pero rara vez monoblastos. El conteo de leucocitos está elevado, los neutrófilos algunas veces muestran rasgos displásicos. La anemia es usualmente normocítica y normocrómica.

Se presentan anomalías citogenéticas en un 34% de los pacientes; principalmente trisomía 8, monosomía 7 y delección 20q. Frecuentemente se presenta disfunción inmunológica con aumento en la concentración de inmunoglobulinas y en el 5-10 % de los casos proteína monoclonal. La lisozima en suero está elevada y algunas veces también en orina

La médula ósea es hiper celular. La población de promonocitos es prominente en relación con la poca población madura de monocitos.

Actualmente la LMMC se clasifica dentro de los SMD cuando el recuentos de neutrófilos en sangre periférica es normal, no hay organomegalia, y los hallazgos en médula ósea son semejantes a una AREB pero con monocitosis.

Cuando la LMMC cursa con neutrofilia, monocitosis mayor a  $5000/\text{mm}^3$  y esplenomegalia se ubica mejor dentro de los síndromes mieloproliferativos crónicos.

## **ANEMIA REFRACTARIA CON EXCESO DE BLASTOS EN TRANSFORMACION (AREB-T).**

Esta subclasificación solo existía para el grupo FAB. En la actualidad la OMS tiende a desaparecerla por que se ha visto que los SMD que contengan mayor o igual al 20% de blastos se comportan igual que los pacientes que tiene mayor o igual al 30% de blastos. Por lo anterior ya se considera como una leucemia mieloide aguda.

## **OTROS SUBGRUPOS DE SMD:**

### **SMD hipocelular.**

Los pacientes con médula ósea hipocelular al diagnóstico se presentan en un porcentaje del 7 al 19 %.<sup>(46)</sup> Considerándose una médula ósea hipocelular cuando la biopsia tiene menos 30% de Celularidad en menores de 60 años o menos del 20% en pacientes mayores de 60 años.<sup>(69)</sup>

El diagnóstico de SMD hipocelular no es fácil. Se requiere diferenciar de la aplasia medular<sup>(9)</sup> para lo cual las alteraciones en el cariotipo ( ej. monosomía 7), un mayor número de megacariocitos, un aumento en la expresión del antígeno nuclear de proliferación celular y un alto porcentaje de CD 34 apoyan más un diagnóstico de SMD.<sup>(52)</sup>

### **SMD primarios en niños (42,43)**

Los SMD son poco frecuentes en niños, cuando se presentan suelen ser AREB y AREB-T, y son pocos los casos de ARSA. Las anomalías del cromosoma 7 son las más comunes en los niños. Una gran proporción evolucionan a LMA, y se asocian con un alto nivel de hemoglobina fetal (HbF).<sup>(54)</sup>

### **Leucemia Mielomonocítica Crónica Juvenil.(JCML).**

Es un desorden del sistema monocito-macrófago que afecta principalmente a niños de hasta 4 años de edad. Se considera como una entidad diferente por los síntomas hepatoesplenomegalia, linfadenopatías generalizadas, trombocitopenia, leucocitosis con incremento de monocitos, hemoglobina fetal elevada, hipergamaglobulinemia, y normoblastos en sangre periférica. A semeja la leucemia mieloide crónica, pero a diferencia de ella carece de la presencia del cromosoma filadelfia y del rearreglo BCR-ABL.<sup>(53)</sup>

### **SMD con Mielofibrosis.<sup>(18)</sup>**

El SMD con mielofibrosis se presenta en el 1,7 al 4,1% de los SMD; se puede observar en todos los subtipos, especialmente en la LMMC. Se caracteriza por pancitopenia, mínima organomegalia, médula ósea hiper celular, con marcada fibrosis. Hay displasia de todas las líneas hematopoyéticas y proliferación de megacariocitos atípicos y micromegacariocitos. En la

biopsia hay aumento del retículo con una marcada fibrosis. El aumento del retículo se informa en menos del 15% de los SMD.

Hay otras entidades que cursan con mielofibrosis como son la LMC en fase acelerada, policitemia vera, la mielofibrosis con metaplasia mieloide, algunas LMA especialmente la M7.

El 50% o menos de los pacientes con SMD con mielofibrosis evolucionan a leucemia aguda o terminan en policitemia vera después de la quimioterapia que se aplica corrientemente en el SMD.

## **DATOS DEL LABORATORIO**

La dismielopoyesis y cambios de los megacariocitos se asocian a algunas anomalías cromosómicas como alteraciones del cromosoma 7, el síndrome 5q- y otras ya descritas anteriormente.

### **Hallazgos en el FSP**

#### **Sangre Periférica:**

Puede mostrar citopenia de una sola o varias líneas hematopoyéticas.

**Globulos Rojos:** anemia, usualmente macrocítica con dimorfismo, algunas veces con microcitosis hipocrómicas. Se observan normoblastos multinucleados con cromatina anormal, punteado basófilo y cuerpos de Howell-Jolly. Frecuentemente se encuentra poiquilocitosis con acantocitos, dacriocitos, esquizocitos y/o eliptocitos.

#### **Leucocitos:**

Suelen estar en menor cantidad de  $13.000/\text{mm}^3$ . En LMMC es mayor de  $25.000/\text{mm}^3$ .

**Granulocitos:** neutropenia con cambios displásicos como: hipogranulación, hipergranulación, gránulos anormales tipo Chediak-Higashi, cuerpos de Dohle y desviación a la izquierda.

Presentan anomalías en el núcleo como: núcleos anillados, núcleos en espejo, (una célula tiene dos núcleos y uno es imagen del otro), un solo núcleo o semejante a cacahuate, hiposegmentados como Pseudo-Pelger Huet, hipersegmentados. También encontramos alteraciones en los eosinófilos como núcleos hipo o hipersegmentados, hipogranulares. Monocitosis mayor de  $1000/\text{mm}^3$  en la LMMC.

**Plaquetas:** podemos encontrar anomalías cuantitativas como trombocitopenia o trombocitosis, y cualitativas como formas gigantes, micromegacariocitos, hipogranulación, gránulos anormales y persistencia de los microtúbulos (Estructuras en anillos, dilatación de los sistemas tubulares: aspecto de queso suizo). En algunos casos hay anomalías funcionales como disminución de la de agregación.

## **Médula Ósea.:**

La celularidad es normal o elevada(hiper celular) en la mayoría de los casos. Sin embargo unos pocos casos se presentan con médula ósea hipocelular.

**Serie Eritroide:** usualmente se presenta con diseritropoyesis e hiperplasia eritroide, aunque no es infrecuente la hipoplasia eritroide. La diseritropoyesis se caracteriza por detención de la maduración (aumento desproporcionado de las formas más inmaduras), maduración megaloblastoide y alteraciones nucleares y citoplasmáticas.

Los cambios a nivel nuclear son la fragmentación , gemación nuclear y/o lobulación nuclear(núcleos múltiples) y cariorexia,. Las alteraciones citoplasmáticas se ven reflejadas en la hemoglobinización anómala, vacuolación y desgarros citoplasmáticos.

La hiperplasia eritroide y una marcada diseritropoyesis se observan principalmente en la ARSA, la cual presenta sideroblastos tipo III mayor del 15%.

**Serie Mieloide:** los cambios dismielopoyéticos los podemos ver igualmente a nivel nuclear y/o citoplasmático. Igualmente en algunos casos hay un incremento en la proporción de blastos mieloides (AREB). Podemos observar hipo o hiperplasia granulocítica (la hiperplasia mieloides es típica de la LMMC) e hiperplasia monocítica ( igualmente en la LMMC).

Las alteraciones citoplasmáticas se caracterizan por gránulos anormales principalmente en promielocitos, ausencia de gránulos secundarios o hipogranulares, bastones de Auer en los blastos y promielocitos y disminución de la mieloperoxidasa.. Anormalidades nucleares como hipo o hipersegmentación, núcleos en anillo, gigantismo y aspecto monocitoide de los precursores granulocíticos se ven frecuentemente en los SMD. La localización anormal de los precursores mieloides: tres o más focos de 15 o más células no perivascular o paratrabecular o acumulación central de los blastos se debe buscar en la biopsia de médula ósea.

**Serie plaquetaria:** en los SMD los cambios en los megacariocitos son importantes para el diagnóstico, por lo que se recomienda tener especial interés al revisar esta línea hematopoyética. La dismegacariocitopoyesis está caracterizada por hipo o hiperplasia de los megacariocitos, megacariocitos agrupados, micromegacariocitos, formas mononucleadas o la presencia de megacariocitos bilobulados grandes, hiperlobulación nuclear (núcleos separados) hipogranulación o gránulos grandes y vacuolización citoplasmática.

## **Hallazgos Morfológicos No Específicos:**

### **Citoquímica:**

Depósitos de hierro: están usualmente aumentados. Se deben determinar la cantidad y las características de los sideroblastos, especialmente los que se disponen en forma de anillo o corona.

Mieloperoxidasa (MPO) , cloroacetato esterasa (CAE): reacciones negativa.

Acido periódico de ZIF (PAS): Positivo en eritroblastos patrón en bloque.

CAE. y estearasa específica: positiva en LMMC.

Médulas con incremento de blastos pueden tener reacciones citoquímicas positivas.

Aumento de la fibrosis por reticulina.

Aumento de células plasmáticas.

Aumento de tejido adiposo.

### **Inmunofenotipo<sup>(18)</sup>**

Su utilidad en los SMD no es mucha pero puede ayudar en la identificación de línea mieloide con los marcadores CD13, CD14, CD33. Cada día se le da más importancia a la infiltración linfoide como efectora de los fenómenos autoinmunes asociados a los SMD; es así como la determinación de población linfoide con los marcadores TDT, CD19 y CD10 en médulas óseas de pacientes con SMD casi siempre denota su presencia. En raras ocasiones se ha encontrado una población bifenotípica.

Cuando hay presencia aumentada de blastos la marcación con CD34 es positiva, como en la AREB. Cuando la displasia es muy marcada y no se pueden identificar con certeza los precursores eritroides es útil la marcación con un anticuerpo (Ac.) contra la glicoforina A.

Cuando se sospecha de población muy anormal de megacarioblastos se puede utilizar Ac preparados contra glicoproteína IIb/IIIa o un Ac contra FVIII.

## **PRUEBAS PARA DIAGNOSTICAR LOS SMD** <sup>(45,53,65)</sup>

- Datos clínicos.
- Frotis de sangre periférica.
- Cuadro hemático completo.
- Morfología de médula ósea: aspirado, impronta de biopsia, biopsia y análisis del coágulo con citoquímica y determinación deoxinucleotidiltransferasa terminal.
- Inmunofenotipo por citometría de flujo.
- Inmunocitoquímica.
- Citogenética y análisis de interfase.
- Análisis de oncogenes.
- Cultivo tisular.
- Reacción en cadena de polimerasa.

## **FACTORES PRONOSTICOS**

Según FAB los factores pronósticos están relacionados con: la edad, sexo, niveles de hemoglobina, conteo de neutrófilos, conteo de plaquetas, conteo de monocitos, presencia de blastos circulantes, presencia de anomalías citogenéticas (como la monosomía 5), depósitos de hierro en médula ósea, la severidad de los cambios displásicos en los precursores eritroides. Además de los antígenos de superficie de progenitores en médula ósea, el porcentaje de blastos en médula ósea, y presencia de células circulantes CD34 positivas.

Se dice que los niveles de hemoglobina, la presencia de blastos circulantes y la anomalías cromosómicas son significativos para la sobrevida. La neutropenia, trombocitopenia y la presencia de blastos circulantes son de peor pronóstico. Los pacientes con SMD que presentan esta triada tienen un curso muy agresivo con una mediana de sobrevida de 9.9 meses.

Según la anomalías cromosómicas los SMD se dividen en tres grupos.

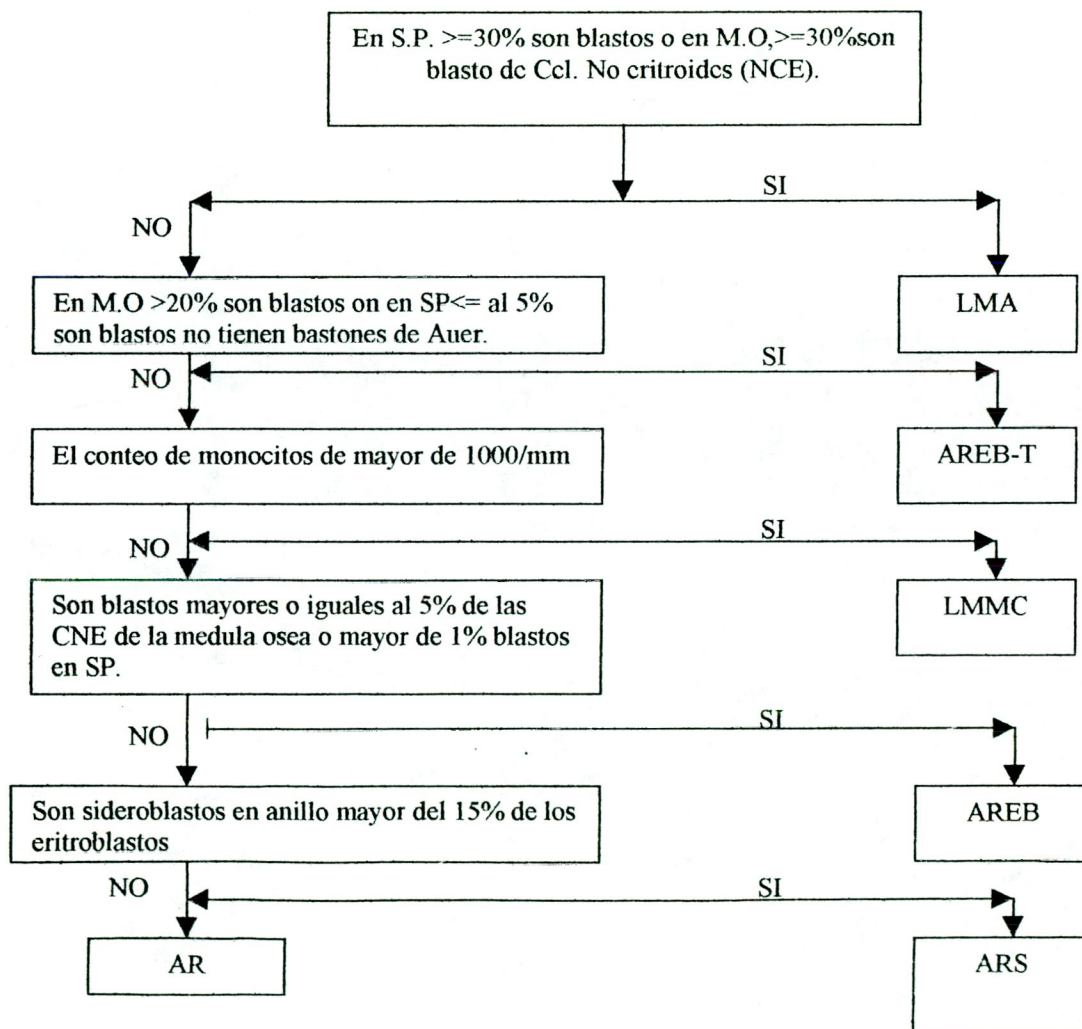
Grupo uno: buen pronóstico como son un cariotipo normal, y la presencia de 5q-, -Y, y 20q- (mediana de sobrevida superior a dos años).

Grupo dos: pronóstico intermedio con una mediana de sobrevida de uno a dos años. En este grupo tenemos la trisomía 8 y otras alteraciones citogenéticas que no estén en el grupo uno ni tres.

Grupo tres: mal pronóstico, sobrevida menor a un año. Se encuentran otros defectos cromosómicos como, del cromosoma 7, cariotipos complejos ( más de 2 alteraciones ), alteraciones en el exon 1 del oncogen N-ras, y alteraciones en 17p<sup>(23)</sup>. Tienen un alto riesgo de transformarse en leucemia.

## CLASIFICACION DE LOS SINDROMES MIELODISPLASICOS

### METODO DE CLASIFICACION SEGÚN FAB (26-30)



Sobrevida según subgrupo FAB:

En la AR la supervivencia varía entre 17 a 64 meses (mediana de 39.1 meses). La incidencia de transformación leucémica es de 17 al 21%.

En la ARSA la supervivencia es de 16 a 76 meses (mediana de 44.2 meses). La incidencia de transformación leucémica es de 6-19%

En la AREB la supervivencia es de 7 a 17.5 meses (mediana de 12.5 meses).

La LMMC presenta una mediana de supervivencia de 22 meses y la incidencia de transformación leucémica es de 16% a 34%; la supervivencia según algunos estudios europeos se encuentra resumida en la tabla 1.2. los pacientes con AR y ARSA rara vez evolucionan a leucemias agudas. (Tabla 1.3)

Los factores pronósticos que se han tenido en cuenta para la sobrevida de estos pacientes son:

**Tabla 1.4. factores pronósticos**

	Características	Categoría desfavorable
Clínica	Edad Sexo Etiología Esplenomegalia	Mayor edad (60años) Hombre Secundaria Presencia (LMMC)
Sangre	Hemáties Neutrófilos Plaquetas Blastos Monocitos Leucoeritroblastosis	Anemia Neutropenia Trombopenia Presencia Monocitosis (LMMC) Presencia (LMMC)
Médula Osea	Blastos tipo I y II Megacariocitos Rasgos displásicos	Mayor proporción Disminuidos Disgranulopoyesis Dismegacariocitopoyesis.
Biopsia Medular	Celularidad Distrombopoyesis	Aumentada Presencia
Cariotipo	Trisomía 8 Monosomía Complejo	Presencia Presencia Presencia
Subtipo FAB.		AREB o AREB-T
Cultivos MO.	GFU-GM	Colonias disminuidas y agregados aumentados
Cinética Celular	Índice de marcaje.	Bajo
Bioquímica	LDH, Acido úrico Telomerasa activa INFalfa, IL 1	Elevada Elevada Elevada
Inmunofenotipo	CD34+ CD13+ y/o CD33+	Presencia Aumentados (>60%)

Igualmente se han diseñado, a partir de diversos estudios retrospectivos, sistemas pronósticos en SMD. ( Tab 1.5-1.7) sin embargo el que involucró un mayor número de pacientes y al que se le da mayor validez es al índice pronóstico internacional (International Prognostic Score System IPSS) ( Tablas 1.8 a y b). No obstante está pendiente una validación prospectiva de este. El IPSS tiene en cuenta:

- 1  el porcentaje de blastos en médula ósea.
- 2  Anormalidades citogenéticas.
- 3  El numero de citopenias . ver tabla.1.8a y 1.8b.

### Tabla 1.5 SISTEMAS DE PUNTAJE

Se han tenido en cuenta algunos sistemas de puntaje para evaluar los factores pronósticos como son:

Parámetro medible	Sistema Bournemouth	Sistema Worley et al	Sistema Düsseldorf	Sistema Goasguen et al.
Hb<10 gl.dl.	1	1	1	1
Neutrófilos menor a $1.5 \times 10^9$ /L ó mayor a $16 \times 10^9$ /L.	1	1	---	---
Plaquetas menor a $100 \times 10^9$ /L.	1	1	1	1
Blastos M.O mayor al 5%	1	1	1	1
LDH U/L	---	---	1	---
Máximo puntaje	4	4	4	3

### Tabla 1.6.sistema GCESMD (Grupo Colaborativo Español en SMD)

Características	Puntuación	
Blastos	< 5%	0
	5%-10%	1
	>10%	2
Plaquetas $1 \times 10^4$	mayor o igual a 100.	0
	De 51-100	1
	Menor o igual a 50	2
Edad en años	Menor o igual a 60	0
	Mayor a 60	1

**Tabla 1.7. Interpretación.**

	<b>Grupo de riesgo</b>	<b>Mediana de supervivencia</b>
<b>Sistema Bournemonth</b>	A(0 ó 1)	62 meses
	B(2 ó 3)	22 meses
	C(4)	8.5 meses
<b>Sistema Worley et al</b>	0 ó 1	32 meses
	mayor o igual a 2	9 meses
<b>Sistema DüselDorf.</b>	A(0 ó 1)	39 meses
	B(2 ó 3)	20 meses
	D(4 ó 5)	5 meses
<b>Sistema Goasguen et al.</b>	0	72 meses
<b>GCESMA.</b>	3	7 meses

**Tabla 1.8a.**

IPSS por SMD: sobrevida y evolucion a LMA

<b>Variables Pronosticas</b>	<b>Valor del Porcentaje</b>				
	0	0.5	1.0	1.5	2.0
% de blastos	<5	5-10	---	11-20	21-30
Cariotipo*	Bueno	Intermedio	pobre		
citopenias	0/1	2-3			

\*cariotipo bueno= normal, -Y, del (5q), del(20q).

\*cariotipo pobre= complejo 1≥3 anormalidades, anormalidades del cromosoma 7.

\*cariotipo intermedio= otros.

**Tabla 1.8b**

Sistema de Marcación Pronostica Internacional (IPSS)

<b>Grupo de riesgo</b>	<b>%</b>	<b>Mediana de sobrevida en años para todos los pacientes</b>	<b>&lt;60 años Sobrevivida</b>	<b>Quartil 25 para evolución LMA todos</b>	<b>Mayor o igual a 60 años</b>
Bajo	0	5.7 años	11.8 años	9.4 años	>9.4
Intermedio bajo	0.5-1.0	3.5 años	5.2 años	3.3 años	6.9
Intermedio alto	1.5-2.0	1.2 años	1.8 años	1.1 años	0.7
alto	≥2.5	0.4 años	0.3 años	0.2 años	0.2

Blood 1997, Vol 89; N°6 pag 2079-2088

## TRATAMIENTO

Para definir un tratamiento particular en un paciente con SMD se debe establecer primero su riesgo de muerte y progresión a leucemia aguda<sup>(29,50)</sup>. Para lo cual sería útiles los sistemas de marcación pronóstica como el IPSS<sup>(30)</sup>. Sin embargo el IPSS carece de uso prospectivo en ensayos clínicos, lo que hace que su validez y utilidad como herramienta en la toma de decisiones clínicas no sea de amplio uso.<sup>(55)</sup>

Para la gran mayoría de pacientes con SMD no existe opción curativa<sup>(25)</sup>. Tan solo el 30% de los escasos pacientes jóvenes con donante idéntico relacionado llevados a trasplante alogénico son potencialmente curados. En general se reconocen cuatro modalidades de tratamiento, uno de soporte caracterizado por la transfusión de hemoderivados y el uso de citoquinas hematopoyéticas<sup>(28)</sup>, el inmunosupresor, el antitumoral específico<sup>(10,20)</sup> y la inducción de maduración<sup>(6,48)</sup>.

Los andrógenos y los corticoesteroides no tienen en SMD un papel importante, al igual que retinoides, vitamina D, y dosis bajas de citarabina. Se esperan resultados definitivos de 5 azacitidina, el cual en estudios fase II otorgó un beneficio hematopoyético en el 47% de los pacientes. El uso de eritropoyetina (Epo) solo produce un aumento de la hemoglobina o reducción de la necesidad de la utilización de transfusión en el 16% de los pacientes<sup>(37)</sup>; sin embargo un prueba de Epo estaría justificada en pacientes seleccionados con anemia refractaria y niveles de Epo menor o igual a 200 U/L, además la combinación Epo más G(M)-CSF podría ser útil en algunos pacientes<sup>(36,49)</sup>. El uso de G(M)-CSF para el manejo de la neutropenia reestablece la producción de neutrófilos en un 80% de los casos, sin embargo su efecto no es sostenido y el excesivo costo limita su uso en esta entidad, además de inducir plaquetopenia.<sup>(19,21,68)</sup>

El uso combinado de G-CSF tras Epo en 2 ensayos clínicos redujo en el 40-80% la necesidad de transfusión, sin embargo este efecto fue visto en pacientes con hemoglobina  $\geq 8$ , nivel de Epo bajo, un bajo porcentaje de blastos y cariotipo normal; y de nuevo su alto costo limita su uso. En conclusión se beneficiaron solo los pacientes que menos necesitan de intervención terapéutica transfusional.

La naturaleza subaguda de los SMD, y la edad avanzada de los pacientes ha relegado el uso de terapia citotóxica a los pacientes jóvenes con enfermedad más avanzada o de alto riesgo.

La aplicación de quimioterapia usada en leucemia mieloide aguda produce remisión completa en el 40-70% de los casos<sup>(11,14,15,22)</sup>, sin embargo no hay estudios prospectivos que soporten esto. Menos del 10% de los pacientes permanecen en remisión completa dos años después.<sup>(24)</sup>

Los pacientes con SMD presentan un curso clínico muy variado, en conjunto, tiene una mediana de supervivencia corta y fallecen la mayoría a consecuencia de las complicaciones de la insuficiencia medular, tanto en presencia o no de transformación leucémica .

En los pacientes jóvenes el trasplante alogénico de médula ósea podría ser la mejor alternativa terapéutica proporcionando sobrevividas a 3 años de entre el 30 al 60%<sup>(1-4,7,17,12,51)</sup>. Sin embargo la mayoría de los pacientes no tienen posibilidad de esta alternativa terapéutica. Otra posibilidad terapéutica es el trasplante autólogo de médula ósea, sin haber ningún estudios prospectivo aleatorizado<sup>(15-16)</sup> que lo compare con otras terapias.

Teniendo en cuenta el papel de los linfocitos en la citopenias de los SMD<sup>(13)</sup> estudios con terapias inmunosupresoras que incluyen linfoglobulina antilinfocito y ciclosporina están en evolución.<sup>(35)</sup>

Hay una gran variedad de tratamientos para los SMD pero ninguno ha demostrado que prolongue la supervivencia de estos pacientes.<sup>(35)</sup> Debido a la dificultad de diagnosticar los SMD, la gran variabilidad biológica y evolución clínica incierta de los pacientes con SMD se hace imprescindible su estratificación en grupos de riesgo establecidos y validados en estudios prospectivos, para posteriores ensayos terapéuticos que nos permitan establecer la mejor alternativa terapéutica para un paciente determinado.

Entidad	% de Casos Semejantes a	Exámenes	Resultados	
<b>SMD con Fibrosis</b>	<b>Ocasionales</b>		MMM	<b>SMD con Fibrosis</b>
		<b>Esplenomegalia</b>	marcada	generalmente negativa
		<b>Hematop.extramedular</b>	marcada	generalmente negativa
		<b>FSP</b>	marcada reaccion leucoritroblastico	cambios displasio de multilinaje, citopenia y monocitosis
			Presencia de Dacreocitos	No Dacreocitos
			ocasionales cambios displasicos	Marcados cambios displasicos
		<b>M.O. Biopsia</b>	marcada fibrosis en todos los pacientes	moderada fibrosis en la mitad de los pacientes
		<b>Citogenetica</b>	trisomia 14	monotomia del(7), 5q-, dele(13q)t8 del(11q) del(12q) t(2,11)(p21,q23) t(6,9)(p23,q34) del(1,7)(q10,p10) t21 del(3p) or t(3p) del(17p) or t(17p), del(17q) or t(17q)-17 6p(del or 1) del(20q)
		<b>Depositos de Hierro</b>	Ausentes ,Disminuidos o Normales	Aumentados

M.M.M.: Metaplasia

Mieloide

Agnogenica

Entidad	%de Casos Semejante a SMD	Exámenes para hacer direferenciación	Resultados
			SMD Anemia aplasica
ANEMIA APLASICA	10-15%	médula ósea	Celularidad.25-30%.Para mayores de 60 años es menor del 20% celularidad menor de 10%
		ALIP y Bipsia	Precursores mieloides se localiza centralmente la linea del endotelio con islotes de precursores eritroides y megacarioblastos.Hay micromegas con CD41 y factor VIII. No ocurre esto
			Cambios Displasicos Poco frecuentes la displasia (en eritroides).
		grado de fibrosis de reticulina	en 40% de los casos se en cuenta solo en un 4%
		citogenetica	monosomia 7, 5q-, trisomia 6 der(1,7) t(3,3) t(1,17) solo se observa en un 4%(trisomia 8).
		Inmunologia	CD34 prsente ausente
			HLA-DR presente ausente
			CD3 y CD4 ausente presente
		Depositos de Hierro	aumentados disminuidos
		PCNA	normal.En el 40% disminuidos (6%),

PCNA: Antigeno Nuclear de Celula Proliferativa

Tabla 1.11 DIAGNOSTICO DE S.M.D.

Entidad	%De Casos Semejantes a SMD	Exámen a realizar	Resultados	
			LMC	LMMC
<b>L.M.C. ATIPICA</b>	Raros	FSP	granulocitos inmaduros: (promielocitos, metamielocitos y mielocitos) de 15% o mas de los leucocitos	Infrecuentes.Mayor de 5000/mm de monocitos
		M.O.	no es muy importante	para diferenciarlas
		citogenetica	ambos tiene cromosom a Ph negativo,t(14),t(8),m(7),del(20)	
		ALIP	no ocurre	Si Ocorre
		otros: Hb Fetal	Normal o Disminuida	General. Aumentada
		Hb H:(tetramero de B globulina)	ausente	8% de los pacientes la presentan principalmente AREB-T
		hipergammaglobulinemia	ausente	En 20% de los pacientes, presente
		F. Alcalina	Disminuida	30-35% aumentada

#### **IV. OBJETIVOS GENERAL**

- Describir las características de presentación y curso clínico de los síndromes mielodisplásicos de pacientes del INC desde enero de 1990 a noviembre del 2000.

#### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- Determinar la frecuencia de presentación de los SMD según subtipo en el INC.
- Saber sobre la supervivencia de los pacientes con SMD según subtipo, edad, Hemoglobina (Hb), leucocitos, recuento absoluto de neutrófilos, recuento absoluto de monocitos, porcentaje de blastos en sangre periférica, y médula ósea.
- Determinar la proporción de pacientes que se transforman en leucemia aguda según subtipo.
- Determinar los factores pronósticos de acuerdo al subtipo de los SMD.
- Determinar el tipo de tratamiento usado en los pacientes con SMD.
- Clasificar los SMD de acuerdo a la OMS.

## V. VARIABLES A TENER EN CUENTA

### Independientes de Presentación.

- Edad: en años
- Género : masculino 0, femenino 1.
- Hemoglobina en gr/dl: normal : mayor o igual a 12  
Anemia leve: de 10-12.  
Anemia moderada: 8-9.9  
Anemia severa: menor o igual a 8.
- Leucocitos: normal: 5.000-10.000/ml.  
Leucocitosis: mayor de 10.000/ml.  
Leucopenia: menor de 5.000/ml.
- Recuento Neutrófilos: normal: 3.500-6.500/ml.  
Neutrofilia: mayor de 6.500./ml.  
Neutropenia: leve de 1.000 a 3.500/ml.  
Moderada: 500 a 1.000/ml.  
Severa: menor de 500/ml.  
Muy severa: menor de 100/ml.
- Recuento plaquetas: Normal: 150.000-450.000/ml.  
Trombocitosis mayor 450.000/ml.  
Trombocitopenia no severa de 20.000-149.000/ml.  
Trombocitopenia severa menor de 20.000/ml.
- Blastos en frotis de sangre periférica (FSP) o en Médula ósea (M.O):. recuento porcentaje celular.
- Depósitos de hierro: se determina subjetivamente de acuerdo al hematopatólogo para evaluar principalmente sideroblastos.
- Cariotipos: Buen pronóstico: normal, 5q-, 20q-.  
Pronóstico intermedio: trisomía 8 y los que no están en grupo de mal y buen pronóstico.  
Mal pronóstico: monosomía 7, complejos(mayor o igual a tres anomalidades cromosómicas).
- Creatinina: normal menor de 1.5 mg/dl.  
Aumentada: mayor de 2mg/dl.
- Subgrupo: tablas 1.12 - 1.13

### Método de clasificación según OMS. <sup>(34,64)</sup>

Para clasificar estos síndromes se tiene en cuenta el porcentaje de blastos, morfología, concentración absoluta de monocitos, concentración absoluta de neutrófilos, citoquímica, inmunología, características citogenéticas y genética molecular (para la terapia).

La OMS divide los SMD en dos grandes grupos a saber.

- 1  Sin blastos: AR, ARSA, mAR/CR.
- 2  Con blastos: AREB I y II.

**Tabla 1.8a**

	<b>Sangre Periférica</b>	<b>Médula Osea</b>
Anemia refractaria/ Citopenia refractaria (AR/CR)	< 1% de blastos	< 5% de blastos
Anemia refractaria/ Citopenia refractaria con displasia multilineaje. (mAR/CR)	< 1% de blastos	< 5% de blastos
AR con exceso de blastos (AREB I)	< 5% de blastos	5 – 10% de blastos
AR con exceso de blastos (AREB II)	> 5 – 20% de blastos	10 – 20 % de blastos
AR con sideroblastos en anillo (ARSA) “pura” sin displasia.		> 15% de sideroblastos en anillo
Leucemia mielomonocítica crónica. (LMMC) desde SMD hasta SMP.	> 5 x 10 <sup>9</sup> / l monocitos	

Ya no existe el subgrupo SMD no clasificado, el cual se ha colocado entre los mAR(CR).

• **Tabla 1.13.**

	<b>Sangre Periférica</b>	<b>Médula Ósea</b>	<b>Otras Características</b>
<b>Anemia refractaria Citopenia Refractaria. (AR/CR).</b>	Anemia, blastos menor o igual a 1% Monocitosis menor o igual a 1000/ml.	Blastos menor al 5%. Diseritropoyesis.	Sideroblastos en anillo menor al 15% de Sideroblastos
<b>Anemia Refractaria Con Sideroblastos en Anillo. (ARSA).</b>	Anemia con eritrocitos , dismórficos, en ocasiones neutropenia y/o trombocitopenia. Blastos menor al 1%. Monocitosis menor o igual a 1000/ml.	Blastos menor al 5%. Diseritropoyesis, dismielopoyesis y dismegacariopoyesis	Sideroblastos en anillo mayor al 15%.
<b>Anemia Refractaria Con Exceso De Blastos (AREB)</b>	Anemia, leucopenia y/o trombocitopenia,disgranulopoyesis diseritropoyesis, distrombopoyesis. Blastos mayor a 1% y menor a5% . Monocitosis menor o igual a 1000/ml.	Blastos de 5%-20%. Dishemopoyesis en las 3 líneas.	
<b>Leucemia Mielomonocítica Crónica (LMMC)</b>	Monocitosis mayor a 1000/ml. Con formas anormales. anemia leve y/o trombocitopenia Blastos menor al 5%.Cuenta leucocitaria variable,precursores de granulocitos, lisozima sérica y urinaria elevada.	Blastos de 5%-20%. Incremento de promonocitos y mielocitos con numerosas formas monocitoides inmaduros anormales.	

Según la OMS un recuento de blastos mayor o igual a 20 % en sangre periférica o médula ósea se considera una LMA

### **Variables Dependientes**

- Recibió quimio: 0. Si 1.no
- Respuesta a la quimioterapia
  - Remisión completa: son los que tiene hemoglobina (Hb) mayor o igual a 12.  
R/to. Plaquetas: mayor 150000/ml  
R/to. Neutrófilos mayor 1500/ ml  
Sin soporte transfusional.
  - Respuesta parcial: Hb: 8-12.  
R/to. Plaquetas mayor de 20000/ml.  
R/to. Neutrófilos mayor de 1000 ml  
Sin soporte transfusional.
  - Refractaria persistente: Dependiente de terapia y soporte(transfusiones y factores).
- Sobrevida total: Tiempo de vida del paciente desde el diagnóstico hasta la muerte y/o la última vez que se supo del paciente.

- Sobrevida libre de soporte transfusional: Desde el momento que se logra remisión completa o remisión parcial hasta el momento que requiere transfusión.
- Sobrevida libre de transformación leucémica: Desde el diagnóstico hasta el momento que se encuentra mayor o igual al 20% de blastos en M.O o FSP.
- Tipo de recaída: para evaluar las recaídas solo se tendrán en cuenta los pacientes con respuestas completas y deberán revisarse los resultados del laboratorio, como cuadro hemático, mielogramas, citologías de líquido cefalorraquídeo y otros fluidos corporales y reportes de biopsias de cualquier tejido.
- Tipo de causa de muerte: puede ser por sangrado cuando la persona sufre de hemorragia en alguna parte sin transformación leucémica, infecciones cuando muere por sepsis en ausencia de transformación leucémica, por transformación leucémica e indeterminada cuando no se logra saber la causa.

## **VI. HIPÓTESIS**

Por ser un trabajo retrospectivo no es necesaria hacer una hipótesis.

## VII. DISEÑO METODOLOGICO

### a) Tipo De Estudio.

Es un estudio analítico retrospectivo de las historias clínicas de los pacientes diagnosticados con SMD ingresados en forma consecutiva desde enero de 1990 hasta Noviembre del año 2000 en el INC ESE de Santafé de Bogotá.

### b) Población y Muestra.

Se tomaron todos los pacientes que tengan diagnóstico de SMD desde 1990 al 2000 en el Instituto de Cancerología, los pacientes que consultaron en Hematología Especial..

### c) Criterios de Inclusión.

Se incluirán en el presente estudio todos los pacientes con diagnóstico confirmado de SMD de acuerdo con los criterios establecidos por el grupo cooperativo Francés-Americano-Británico (grupo FAB) y la OMS desde 1990 al 2000.

### Criterios de Exclusión.

Solo se excluirán aquellos pacientes que llegaron con la anemia e impresión diagnóstica de SMD y al final tenían otras patologías hematológicas diferentes a los síndromes mielodisplásicos.

### e) Métodos e Instrumentos.

Se hace un estudio retrospectivo y analítico de las historias clínicas de los pacientes diagnosticados con SMD tomándose los datos mediante una hoja de trabajo que se encuentra en el anexo 1 y este será a cargo de un personal especializado.

### f) Procedimiento:

#### Procedimiento diagnóstico.

El SMD siempre ha sido diagnosticado por el examen patológico de MO en mielograma y biopsia, teniendo en cuenta valoración de depósitos de hierro, se sigue también los criterios establecidos por el grupo FAB propuesto en 1976 y modificado en 1985, se adoptó sugerencias de la OMS mediante la cual se elimina el subgrupo AREB-T porque se considera como una LMA cuando cumple el criterio de blastos mayor o igual al 20%.

### **Procedimiento Citogenético**

El estudio citogenético se realizaba en muestras de aspirado de medula ósea recogidas en una jeringa estéril heparinizada y enviada al laboratorio de Citogenética de la institución. El procesamiento de las muestras ya ha sido descrito previamente por Dr. Guevara , tomándose como mínimo tres mitosis para el resultado citogenético.

## VIII. PLAN DE TABULACION Y ANÁLISIS

La descripción de las variables nominales y ordinales se hará en términos de frecuencias, porcentaje absoluto y porcentaje acumulado pudiéndose presentar los datos en forma de texto, tablas o gráfico de barras.

Para la descripción de las variables continuas se utilizarán medidas de tendencia central (media o mediana) y de dispersión (desviación estándar, rangos o límites del rango intercuartil) y los resultados se presentarán en forma de tablas o de gráfico tipo histograma.

La sobrevida total y la sobrevida libre de transformación leucémica para el total de la cohorte serán diagramadas mediante el método Kaplan-Meier. Para evaluar la diferencia entre las curvas de sobrevida respecto a las variables independientes se utilizará el método de Log Rank Test.

Para la comparación de las variables independientes respecto a su relación con la respuesta al tratamiento y la sobrevida total se utilizará chi-cuadrado, y se utilizará un modelo de regresión logística para identificar factores predictores de remisión completa.

Se realizará un análisis multivariado para la sobrevida total y para la sobrevida libre de transformación leucémica usando un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox.

El nivel de significación estadística para todas las pruebas utilizadas será siempre un valor de  $p$  de dos colas menor de 0.05.

La base de datos será diseñada en el paquete estadístico Epi-Info 6.04, y el análisis estadístico se realizará en el mismo Epi-Info 6.04 y en Spss 6.0.

## **IX. ANALISIS DE IMPLICACIONES ÉTICAS**

Este análisis no es necesario para el presente trabajo debido a que no se va a poner en peligro la salud y de vida del paciente sino que se hace un análisis retrospectivo de las historias clínicas de los pacientes.

## **X. ANALISIS DE FACTIBILIDAD**

### **Recursos Humanos.**

- 1 investigador coordinador del protocolo. (Médico hematólogo)
- 1 Bacterióloga especialista en hematología
- 1 Genetista.
- 1 Epidemiólogo.
- 1 Tutor

### **Recursos Financieros (Presupuesto).**

- 1  Costos de personal.
  - Secretaria.
  - Estadístico.
- 2  Suministros.
  - 3 resmas de papel bond tamaño carta.
  - 10 carpetas para archivo de hojas tamaño carta.
  - 4 folderes A-Z para archivar la bibliografía.
  - 1 computador con procesador de texto.
  - 1 paquete para análisis estadístico spss 6.0.
  - 1 impresora.
  - 2 paquetes de adhesivos pequeños (sticker).
  - 1 cajas de esferos.
  - 1 cajas de lápices.
  - 2 estuches de tinta para impresora.
  - 1 Cajas de disquetes.

## **XI. CRONOGRAMA**

### **Tareas que deben realizarse.**

- Presentación del ante proyecto al grupo de hematología, epidemiología del Instituto Nacional de Cancerología.
- Actualización y organización del material bibliográfico.
- Reacción del marco teórico.
- Solicitud de autorización al comité de investigaciones del INC para la ejecución del proyecto.
- Solicitud de autorización al departamento de estadística para la consulta de las historias clínicas.
- Terminar la búsqueda y localización de los pacientes que probablemente entrarán en el estudio.
- Análisis de las historias y recolección de la información.
- Revisión de láminas de mielograma o biopsias cuando fuere necesario.
- Digitación de la información (base de datos).
- Plan de análisis. Preparación y edición de los resultados.
- Discusión de los resultados.
- Terminación de informe.
- Divulgación de los resultados.(reunión en hematología).

## XII. ANALISIS DE LOS DATOS

### CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES

#### Tablas 14

##### A)

##### Edad en años al diagnóstico.

Mínimo	Máximo	Percentiles			Mediana
20	87	25	50	75	57
		35	54	68	

##### B)

##### Genero del Paciente.

Genero	Frecuencia	%	% Acumulado	Relac. F/M
Femenino	24	55.3	55.8	1.2 – 1
Masculino	19	44.2	100	
<b>TOTAL</b>	<b>4</b>	<b>100</b>		

##### C)

##### Subtipo SMD

Subtipo	Frecuencia	%	Total Acumulado %
AR	9	20.6	20.6
ARSA	1	2.3	22.9
AREB	14	32.6	18.6
LMMC	8	18.6	5.2
SMD NC	11	25.5	69.8
<b>TOTAL</b>	<b>43</b>	<b>100</b>	100

##### D)

##### Distribución de subtipo según sexo.

Subtipo Sexo	AR	ARSA	AREB	LMMC	OTRAS	TOTAL
Femenino	4	0	6	5	9	24
Masculino	3	1	8	3	4	19
<b>Subtotal</b>	<b>7</b>	<b>1</b>	<b>14</b>	<b>8</b>	<b>13</b>	<b>43</b>

Las 5q- son Femeninas.

E)

**Hallazgos del Cuadro Hemático al ingreso-**

	Mínimo	Máximo	Percentil			Mediana
			25%	50%	75%	
Hemoglobina/gr/dl	3	16.9	6.3	8.1	9.9	7.9
Recuento Leucocitos	600	151.600	2.300	19.695	23.800	4.140
Recuento Plaquetas/ml	4000	471.000	31.800	114.833	174.000	71.000
Recuento Absoluto de Monocitos/ml	0	74.760	0	3.416	1.329	19.9
% Monocitos	0	84	0	8.3	9	3.5
Recuento Absoluto de Neutrófilos/ml	7	69.736	9.45	8.130	8.800	1.585
% Neutrofilos	1	80	25	43.1	61	46.5
%Blasto	0	19	0	2.5	3	0

F)

**Distribución de Pacientes según cantidad de Blastos.**

% Blastos	Frecuencia	%	Acumulado %
EN F.S.P			
0	24	55.8	55.8
1 - 5	11	25.8	81.6
5 - 10	3	6.9	88.5
10 - 20	3	6.9	95.4
NO SE HIZO	2	4.6	100
<b>TOTAL</b>	<b>43</b>	<b>100</b>	

<b>M.O</b>			
0	14	32.6	32.6
1 - 5	12	27.9	60.5
5 - 10	8	18.6	79.1
10 - 20	9	20.9	100
<b>TOTAL</b>	<b>43</b>	<b>100</b>	

**G)**

**Número de Blasto en M.O.**

	Mínimo	Máximo	Percentil			Mediana
			25%	50%	75%	
% blastos M.O	0	20.4	0	5.5	9.4	3

**H)**

	Frecuencia	%	Acumulado %
<b>Deposito de Hierro:</b>			
Aumentados	27	62.8	62.8
No elevados	16	37.2	100
<b>TOTAL</b>	<b>43</b>	<b>100</b>	
Sideroblastos Normales	6	22.2	22.2
6/27	1	3.7	25.9
Sideroblastos > 15 1/27	20	74.1	100
No tenían Sideroblastos			
<b>TOTAL</b>	<b>27</b>	<b>100</b>	

**D)**

**Estado Citogenético al ingreso.**

	Frecuencia	%	% Acumulado
Normales	15	34.9	34.9
Negativos	5	11.6	46.5
No evaluados	15	34.9	81.4
Anormales	4	9.3	90.7
No creció	4	9.3	100
<b>TOTAL</b>	<b>43</b>	<b>100</b>	

J)

**Anormalidades Citogenéticas.**

	Frecuencias	%
5q- 2/19	2	10.5
12P- 1/19	1	5.25
47xxt8 1/19	1	5.25
<b>TOTAL</b>	<b>4</b>	

K)

**Frecuencia Pronóstico según Anormalidad Citogenética.**

	Frecuencia	%	% Acumulado
Buenos	17	89.5	89.5
Malos	2	10.5	100
<b>TOTAL</b>	<b>19</b>	<b>100</b>	

L)

**Otros Exámenes.**

	Mínimo	Máximo	Percentil			Mediana
			25%	50%	75%	
Creatinina	0.5	3.9	0.8	1.17	1.3	1

M)

**Respuesta al Tratamiento**

	Frecuencia	%	% Acumulado
No evaluado	18	41.8	41.8
Respuesta Parcial	3	6.9	48.8
Refractario	18	41.9	86.1
R. Completa	4	13.9	100
<b>TOTAL</b>	<b>43</b>	<b>100</b>	

N)

**Análisis de los Pacientes que entraron en Remisión Completa (6 pacientes).**

	Mínima en meses	Máximo en meses	X
Tiempo para entrar a la remisión completa.	1	8.5	4.3
Tiempo libre de la enfermedad.	4	46	23.2
Sobrevida	0	49	12.6

Ñ)

**Soporte Transfuncional**

	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>	<b>% Acumulado</b>
CON	39	90.7	99.7
SIN	4	9.3	100
<b>TOTAL</b>	<b>43</b>	<b>100</b>	

O)

**Frecuencia de Transformación Hematológica.**

	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>	<b>Clase de leucemia</b>
CON	3	6.9	M1 1
SIN	40	93.1	M5b 1 LMA 1
<b>TOTAL</b>	<b>43</b>	<b>100</b>	

P)

**SMD secundarios**

	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>
CA. Verruga Nariz	1	2.3
CA. Próstata	1	2.3
CA. Gástrico	1	2.3
<b>SUBTOTAL</b>	<b>3</b>	<b>6.9</b>
<b>SMD PRIMARIO</b>	<b>39</b>	<b>90.8</b>
<b>TOTAL</b>	<b>43</b>	<b>100</b>

Q)

**Estado Final**

	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>	<b>% Acumulado</b>
Muertos	33	76.7	76.7
Vivos	9	21.3	97.7
No se sabe	1	2.3	100
<b>TOTAL</b>	<b>43</b>	<b>100</b>	

R)

**Causa de la Muerte.**

	<b>Frecuencia x/33</b>	<b>%</b>	<b>% Acumulado</b>
Sangrado	9	27.3	27.3
Infecciones	4	12.1	39.4
Paro			
Cardiorespiratorio	8	24.2	63.6
CA. Esófago	1	3.0	66.6
Otros	3	9.2	75.7
No se sabe	8	24.2	100
<b>TOTAL</b>	<b>33</b>	<b>100</b>	

### XIII. RESULTADOS

Un total de 43 pacientes llegaron a la unidad de Hematología del Instituto Nacional de Cancerología, entre el 1° de enero de 1990 y el 30 de octubre de 2000, con diagnóstico de SINDROME MIELODISPLASICO, y uno era una Anemia Refractaria asociada a Tuberculosis, por lo cual murió el paciente a los 4 meses.

Durante los últimos años el promedio anual de pacientes nuevos que ingresa al INC es de 5356, de los cuales ingresan a la consulta de hematología especial un promedio anual de 384 (7.2%), y de estos últimos solo el 0.077% son diagnosticados como SMD.

17.

La mediana de la edad para los pacientes incluidos en el análisis fue de 57 años, con límites inferior y superior del rango intercuartil de 35 y 68 años respectivamente. El 55.8% eran hombres y el 44.3% mujeres (relación H:M de 1.2:1.0), la distribución de los pacientes según la OMS fue del 16.3% para el subtipo AR, 2.3% para el subtipo ARS, el 32.6% para el subtipo AREB, el 18.6% para el subtipo LMMC, el 4.6% para 5q-, y sin especificar en el restante 25.6%. Los hallazgos de cuadro hemático al momento del diagnóstico de los pacientes están resumidos en la tabla 1.14

El estado citogenético no pudo conocerse en 24 (55.8%) de los pacientes, bien sea por no haberse logrado crecimiento celular para el análisis cromosómico o porque no se recibió muestra en el laboratorio de genética. En los restantes 19 pacientes, el cariotipo fue el normal en 15 (78.9%) y anormal en 4 (20%). Las anomalías citogenéticas encontradas fueron la monosomía 5q- dos pacientes, monosomía<sup>(12q-)</sup> en un paciente y trisomía 8.

Solo 6 (13.9%) pacientes entraron en "Remisión Completa" con una supervivencia máxima de 46 meses, y mínima de 21 meses. Los restantes 37 pacientes: 15 (35.7%) no se evaluó, 3 (7.3%) entraron a remisión parcial, 16 (38.1%) fueron refractarios.

Fue imposible establecer el tipo de tratamiento (diferente del soporte transfusional) recibido por los pacientes ya que no se establecía con claridad en la mayoría de las historias o por que no siempre eran vistos por el mismo médico y se cambiaba el manejo.

La mediana de supervivencia global fue de solo 8.17 meses (logró) y la probabilidad de supervivencia estimada a 5 años fue de solo 8.9%. Fig. 1. Solo 3 (6.9%) pacientes se transformaron en leucemia aguda.

Un paciente no volvió al INC por largo tiempo, se trato de ubicar pero se como estaba viva en su ultima cita se incluyó entre los 11 (25.6%) pacientes que continuaban vivos al final del estudio.

Las probabilidades de supervivencia según edad, hemoglobina, leucocitos, recuento absoluto de neutrófilos, porcentaje de blastos en FSP. y MO, recuento de Plaquetas y factores genéticos favorables, no produjo diferencias estadísticamente significativas, esto probablemente se debe tanto a la diferencia grande entre los valores de los eventos ej. de un mes a 4 años de supervivencia y 600 mínimo – 151.000 máximo de leucocitos, como también al tamaño pequeño de la muestra. Como observamos en la tabla 1.12 la P en la mayoría de los eventos fue mayor de 0.05 lo cual no tiene significancia, excepto en el recuento de monocitos, lo <sup>que</sup> sugeriría que esta variante fue importante como factor pronóstico de supervivencia en nuestro estudio.

**TABLA 1.12**

<b>CARACTERISTICA</b>	<b>SIGNIFICANCIA P.</b>
<b>Supervivencia y: .</b>	
<b>Edad</b>	<b>0.,638</b>
<b>Hemoglobina</b>	<b>0,54</b>
<b>Leucocitos</b>	<b>0,172</b>
<b>R/to abso. Neutrófilos</b>	<b>0.,146</b>
<b>R/to abso. monocitos</b>	<b>0,0004</b>
<b>No.blasto F.S.P.</b>	<b>0,45</b>
<b>No.blasto M.O</b>	<b>0,61</b>
<b>Rto. Plaquetas</b>	<b>0,65</b>
<b>Subtipo OMS</b>	<b>0,619</b>
<b>Anomalía citogenetica</b>	<b>0,79</b>

Según figura 2 los pacientes con Hb mayor o igual a 8 g /dl tienen una mejor supervivencia que los pacientes que tienen menos de 8 g/dl los cuales mueren todos.

Los pacientes que tienen leucocitosis todos mueren más rápidamente, según figura 3. Con respecto al recuento de neutrófilos, mueren más rápidamente los que tienen neutrofilia , neutropenia severa y muy severa; sobreviviendo sólo los que tienen neutrófilos normales y una leve y moderada neutropenia. Según figura 4.

De acuerdo con la figura 5 los pacientes que tienen menos de 20000 plaquetas mueren todos.

Según la figura 6 los pacientes que no tienen blastos en S.P. tienen buen pronóstico. Como observamos en la figura 7.b, según el subtipo de la OMS y el porcentaje de blastos en MO mueren más rápidamente los que tienen AREB tipo II y AREB tipo I, con una mediana de supervivencia de solo 4 y 5 meses respectivamente. Como observamos en la figura 7a. la LMMC también es de muy mal pronóstico porque los pacientes mueren muy rápidamente, mientras las anemias sin blastos o pocos blastos tienen una mediana de supervivencia de 10 meses.

De acuerdo a la figura 8 los pacientes con citogenética de “buen pronóstico” no se alejan de la del grupo total. Sin embargo dado el bajo número de pacientes con cariotipo es difícil el análisis.

Los pacientes que tienen monocitosis mayor de 5.000/ml, de acuerdo con la figura 9, tienen un mal pronóstico porque mueren más rápidamente, con una mediana de sobrevida de 3 meses.

Con respecto a la edad los pacientes con peor pronóstico fueron los menores de 35 años con una mediana de sobrevida de 5 meses comparado con 8.6 meses de los mayores de esa edad, como lo vemos en la figura 10.

La causa de muerte mayormente encontrada fue sangrado (27%), seguido de infecciones (12.1%), sin embargo en más del 50% no se logró identificar con claridad la causa

Como ya habíamos anotado no hubo significancia estadística en la gran mayoría de las variables con respecto a la sobrevida, excepto la monocitosis.

#### XIV. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Los Síndromes mielodisplásicos son una entidad rara en el Instituto Nacional de Cancerología(INC) presentándose solo en un 0.077% de todos los casos nuevos de pacientes que consultan al INC por enfermedades malignas. Tienen un mal pronóstico de vida con una mediana de sobrevida de solo 8.17 meses.

El 32,6% de los pacientes con SMD en el INC pertenecen a anemia refractaria con excesos de blastos esto explica, en parte, el hecho que nuestros pacientes mueran más rápidamente que en la literatura ya que estos pacientes según el subtipo pueden tener una mediana de supervivencia de 2-4 años; mientras que los usuarios de INC el 72,1% tienen una supervivencia de menos de un año, 9,3% tienen una supervivencia de 1 a 2 años y el resto solo viven de 2 a 4 años.

No es posible explicar el pésimo pronóstico de los pacientes con LMMC, ya que en la literatura este grupo tiene una mediana de sobrevida de 22 meses y en nuestro estudio fue de solo 4 meses.

Siendo el INC una institución de IV nivel es probable que haya un sesgo en la remisión de pacientes con ésta patología, es decir, que remitan los pacientes más complejos o que sean remitidos tardíamente en la evolución de su enfermedad. Esto explicaría el mal pronóstico de los pacientes con SMD en el INC.

La transformación leucémica en nuestros pacientes fue baja (6.9%), probablemente debido a la corta sobrevida.

No existe un protocolo de manejo de estos pacientes. Por lo que creemos necesario crear un protocolo de manejo de los pacientes con SMD en el INC, que permita prolongar la sobrevida de ellos ya que es muy mala en este momento, como lo demostró nuestro estudio.

## XV. BIBLIOGRAFIA

1. Anderson JE., Appelbaum FR., Fisher LD. et al. Allogeneic bone marrow transplantation for 93 patients with myelodysplastic syndrome. *Blood* 1993, 82: 677-681
2. Anderson JE., Appelbaum FR, Schoch G., et al. Allogeneic marrow transplantation for refractory anemia: a comparison of two preparative regimens and analysis of prognostic factors. *Blood* 1996, 87: 51-58
3. Anderson JE., Appelbaum FR., Schoch G. et al. Allogeneic marrow transplantation for myelodysplastic syndrome with advanced disease morphology: a phase II study of busulfan, cyclophosphamide, and total-body irradiation and analysis of prognostic factors. *Journal of Clinical Oncology* 1996, 14: 220-226.
4. Anderson JE., Appelbaum FR., Storb F. An update on allogeneic marrow transplantation for myelodysplastic syndrome. *Leukemia and Lymphoma* 1995,17:95-99.
5. Anderson JE., Gilliland DG., List AF. and De Witte TM. Myelodysplastic Syndrome. *Hematology* 1999, 296-312. Education Program Book. Ed. American Society of Hematology.
6. Andreeff M., Stone R., Michaeli J., et al. Hexamethylene bisacetamide in myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia: a phase II clinical trial with a differentiation-inducing agent. *Blood* 1992, 80: 2604-2609.
7. Appelbaum FR., Storb R., Ramberg RE., et al. Treatment of preleukemic syndromes with marrow transplantation . *Blood* 1987, 69: 92-96.
8. Bain B. Leukemia Diagnosis. A Guide to the FAB Classification. 1990 (44-60).
9. Barrett, John. Myelodysplastic syndrome and aplastic anemia: distinct entities or diseases linked by a common pathophysiology?. *Seminars in Hematology* 2000, 37(1): 15-29.
10. Beran M., Kantarjian H., O'Brien S., et al. Topotecan, a topoisomerase I inhibitor, is active in treatment of myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia. *Blood* 1996; 88: 2473-2479

11. Berman E., Heller G., Santorsa J., et al. Results of a randomized trial comparing idarrubicin and cytosine arabinoside with daunorubicin and cytosine arabinoside in adult patients with newly diagnosed acute myelogenous leukemia. *Blood* 1991; 177: 1666-1674.
12. Champlin R., Giralt S., Gajewski J. T cells, graft-versus-leukemia: innovative approaches for blood and marrow transplantation. *Acta Haematologica* 1996;95:157-163.
13. Culligan DJ., Cachia P., Whittaker J., Jacobs A. and Padua RA. Clonal lymphocytes are detectable in only some cases of MDS. *British Journal of Haematology* 1992, 81: 346-352
14. De Witte T., Muus P., De Pauw B., Haanen C.. Intensive antileukemia treatment of patients younger than 65 years with myelodysplastic syndromes and secondary acute myelogenous leukemia. *Cancer* 1990, 66: 831-837
15. De Witte T., Suci S, Peetermans M., et al. Intensive chemotherapy for poor prognosis myelodysplasia (MDS) and secondary acute myeloid leukemia (sAML) following MDS of more than 6 months duration: a pilot study by the leukemia Cooperative Group of European Organization for Research and Treatment in Cancer (EORTC-LCG). *Leukemia* 1995; 9: 1805-1811.
16. De Witte T., Van Biezen A., Hermans J. et al Autologous bone marrow transplantation for patients with myelodysplastic syndromes (MDS) or acute myeloid leukemia following MDS. *Blood* 1997, 90: 3853-3857
17. Demuyneck H., Verhoef GE., Zachee P. et al. Treatment of patients with myelodysplastic syndromes with allogeneic bone marrow transplantation from genotypically HLA-identical sibling and alternative donors. *Bone Marrow Transplantation* 1996,17:745-751.
18. Dickstein JJ. and Vardiman JW. Issues in the pathology and diagnosis of the chronic myeloproliferative disorders and the myelodysplastic syndromes. *American Journal Of Clinical Pathology* 1993, 99(4):513-525.
19. Economopoulos T., Papageorgiou E., Stathakis N., et al. Treatment of high risk myelodysplastic syndromes with idarrubicin and cytosine arabinoside supported by granulocyte macrophage colony-stimulating factor. (GM-CSF). *Leukemia Research* 1996; 20: 385-390.

20. Estey E., Kantarjian H., Giles F. and Beran M. Treatment of newly-diagnosed AML and MDS with cyclophosphamide, Ara-C and topotecan. *Blood* 1998, 92(Suppl 1):232a.
21. Estey E., Thall P., Andreeff M. et al. Use of granulocyte colony-stimulating factor before, during, and after fludarabine plus cytarabine induction therapy of newly diagnosed acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndromes: comparison with fludarabine plus cytarabine without granulocyte colony-stimulating factor. *Journal of clinical oncology* 1994, 12 (4): 671-678
22. Estey E., Thall P., Beran M., Kantarjian H., Pierce S. and Keating M. Effect of diagnosis (refractory anemia with excess blasts, refractory anemia with excess blasts in transformation, or acute myeloid leukemia [AML]) on outcome of AML-type chemotherapy. *Blood* 1997, 90: 2969-2977.
23. Felix CA., Hoesler MP., Provisor D. et al. The p53 gene in pediatric therapy-related leukemia and myelodysplasia. *Blood* 1996, 87: 4376-4381
24. Ferrara F., Leoni F., Pinto A. et al. Fludarabine, cytarabine, and granulocyte-colony stimulating factor for the treatment of high risk myelodysplastic syndrome. *Cancer* 1999, 86: 2006-2013
25. Gardner H.: Myelodysplastic syndromes. How to diagnose; how to treat, hopes for the future. XIV Congreso SLAOP. Pg 31-32.
26. Gilliland DG., Silverstein MN. et al. Myeloproliferative disorders and myelodysplastic Syndromes. *Hematology* 1997, 166-176. Education Program Book. Ed. American Society of Hematology.
27. Golde DW and Cline MJ. Human Preleukemia: identification of a maturation defect in vitro. *The New England Journal of Medicine* 1973; 288: 1083-1086.
28. Gordon Michael. Advances in supportive care of myelodysplastic syndromes. *Seminars in Hematology* 1999; 36(Suppl. 6): 21-24.
29. Gordon MS. Myelodysplastic syndromes. In *Decision Making In Oncology*. 1997 pg 15-19.
30. Greenberg P., Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluation prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997, 89: 2079-2088.[Erratum, *Blood* 1998, 91: 1100].

31. Greenberg PL. Myelodysplastic Syndromes. 2<sup>o</sup> Edition. Hematology Basic. Principles And Practice. 1995 (1098-1192).
32. Haas O. and Helmut G. Patogenesis, biology and management of myelodysplastic syndromes in children. Seminars in hematology 1996, 33 (3): 225-235
33. Hamblin TJ. Immunological abnormalities in myelodysplastic syndromes. Seminars in Hematology 1996, 33: 150-162
34. Harris NL., Jaffe ES. Diebold J., et al. The World Health Organization clasification of neoplasms and Lymphoid Tissues. Report of the clinical advisory committe metting Airlie House, Virginia, november 1997. Journal of Clinical Oncology 1999, 17: 3835-3849.
35. Heaney ML. and Gode DW. Myelodysplasia. The New England Journal of Medicine. 1999, 340: 1649-1660.
36. Hellstrom-Lindberg E., Ahlgren T., Beguin Y. et al. Treatment of anemia in myelodysplastic syndromes with granulocyte colony-stimulating factor plus erythropoietin: results from a randomized phase II study and long-term follow up of 71 patients. Blood 1998, 92: 68-75.
37. Hellstrom-Lindberg E. Efficacy of erythropoietin in the myelodysplastic syndromes: a meta-analysis of 205 patients from 17 studies. Brithish Journal of Haematology 1995;89:67-71.
38. Kaloutsi VY. Comparison of bone marrow and hematologic findings in patients with human immunodeficiency virus infection and those with myelodysplastic syndromes and infections diseases. American Journal of Clinical Pathology 1994, 101: 123-129.
39. Koeffler HP. and Golde DW. Cellular maturation in human preleukemia. Blood 1978, 52: 355-361.
40. Kouides PA. and Bennett JN. Myelodysplastic Syndromes. Seminars In Hematology 1996, 33(2): 87-175.
41. Lai R., Arber DA, Brynes R., et al. Untreated chronic lymphocytic leukemia concurrent with or followed by acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. American Journal of Clinical Pathology 1999, 111; 373-378.

42. Lanzkowsky. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. Edición 3 1999 (341).
43. Luna-Fineman S., Shannon K., Atwater SK. et al. Myelodysplastic and myeloproliferative disorders of childhood: a study of 167 patients. *Blood* 1999, 93: 459-466
44. Matthew CA, et al. The P53 gene in pediatric therapy-related leukemia and myelodysplasia. *Blood* 1996, 87(10): 4376-4381.
45. Mckendie SB. Síndromes mielodisplásicos. *Hematología Clínica*. 1991. Pg 306- 314
46. Mineishi S., Filippa D., Childs B., Castro-Malaspina H. Hypoplastic myelodysplastic syndrome (MDS): clinical, hematologic, and pathologic observations in 36 cases. *Blood* 1994, 84(Suppl 1): 315a.
47. Mongkongsritragoon W., Letendre L., Quian J. and Li CY. Nodular lesions of monocytic component in myelodysplastic syndrome. *American Journal of Clinical Pathology* 1998,110: 154-162
48. Morosetti R., Koefler HP. Differentiation therapy in myelodysplastic syndromes. *Seminars in Hematology* 1996, 33:236-245.
49. Negrin RS., Stein R., Doherty K., et al. Maintenance treatment of the anemia of myelodysplastic syndromes with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin: evidence for in vivo synergy. *Blood* 1996, 87: 4076-4081.
50. Nevill TJ., Fung HC., Shepherd JD. et al. Cytogenetic abnormalities in primary myelodysplastic syndrome are highly predictive of outcome after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1998, 92: 1910-1917.
51. Nichols K., Parsons SK., Guinan E. long-term follow-up of 12 pediatric patients with primary myelodysplastic syndrome treated with HLA-identical sibling donor bone marrow transplantation. *Blood* 1985, 85: 4020-4022
52. Orazi A., Albitar M., Heerema N. et al. Hypoplastic myelodysplastic syndromes can be distinguished from acquired aplastic anemia by CD34 and PCNA immunostaining of bone marrow biopsy specimens. *American Journal of Clinical Pathology* 1997,107: 268-273
53. Pacheco de Oliveira Haley. Síndromes Mielodisplásicos. *Enciclopedia Iberoamericana de Hematología* 1º Edición 1992. (112-140).

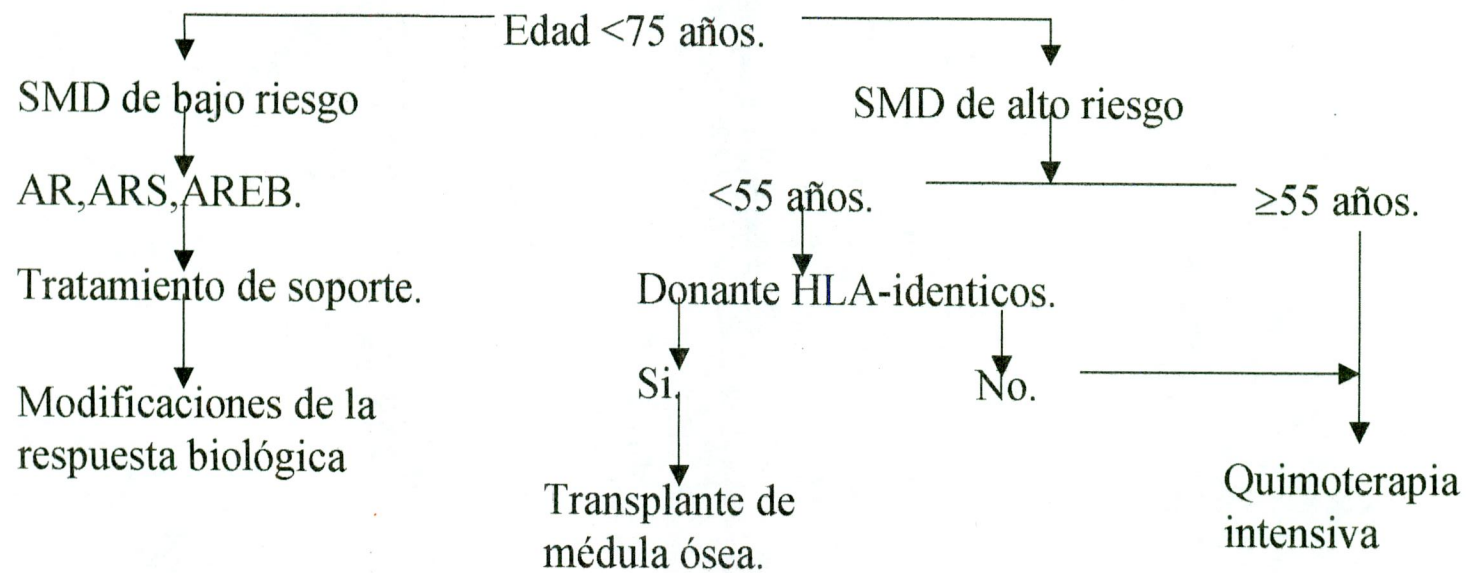
54. Passmore SJ., Hann IM.; Stiller CA. et al. Pediatric myelodysplasia: a study of 68 children and a new prognostic scoring system. *Blood* 1995, 85: 1742-1750.
55. Preisler HD. The treatment of the myelodysplastic Syndromes. *Cancer* 1999,86:1893-1898
56. Quesnel B., Guillermin G., Vereecque R. et al. Methylation of the P15 INK4b gene in myelodysplastic syndromes is frequent and acquired during disease progression. *Blood* 1998, 91(3): 2985-2990.
57. Raskind WH., Steinmann L. and Najfeld V. Clonal development of myeloproliferative disorders: clues to hematopoietic differentiation and multistep pathogenesis of cancer. *Leukemia*. 1998, 12: 108-116
58. Rosendfeld C et al. A hypothesis for the pathogenesis of myelodysplastic syndromes. Implications for new therapies. *Leukemia* 2000,14: 2-8.
59. Rosenthal N. and Farhi DC. Myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia in connective tissue disease after single-agent chemotherapy. *American Journal of Clinical Pathology* 1996, 106: 676-679.
60. San Miguel J. y Otros. *Cuestiones en hematología*. Madrid: Editorial Harcourt Brace. 1998 .Pg. 49.
61. Schumacher H. *Myelodysplastic syndromes. Approach to diagnosis and treatment*. Editorial Igaku-Shoin. New York 1995.
62. Schwartz CL. and Cohen HJ. Myeloproliferative and myelodysplastic syndromes. In *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 3th. Edition. Pizzo Phillip And Poplack Cavid G. 1997. (505-521).
63. Soenen V., Preudhomme C., Roumier C., et al. 17p deletion in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. Analysis of breakpoints and deleted segments by fluorescence in situ. *Blood* 1996, 87: 4376-4381
64. *The Ninth European Tutorial on Haematopathology: Leukaemias and Lymphomas*. London,England. March. 2000
65. Vallespi T., et al. Diagnosis classification, and cytogenetics of myelodysplastic syndrome. *Haematologia* 1998, 83: 258-275.

66. Williams SD. The Myelodysplastic Syndromes. *Current Problems In Cancer* 1998,(6):384-425.
67. Wilson CS., Traweed T., Slovac M., et al. Myelodysplastic syndrome occurring after autologous bone marrow transplantation for lymphoma. *American Journal of Clinical Pathology* 1997, 108: 369-377.
68. Yoshida Y., Nakahata T., Shibata A., et al. Effects of long-term treatment with recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with myelodysplastic syndrome. *Leukemia and Lymphoma* 1995; 18: 457-463.
69. Young, N. Acquired aplastic anemia. *JAMA* 1999, 282(3): 271-278.

# ANEXOS

# TRATAMIENTO (55)

Resumen de cómo se debe seguir el tratamiento con los pacientes con SMD



I. HISTORIA CLINICA \_\_\_\_\_ No. \_\_\_\_\_

II. Cumple criterio de inclusión:

1. SI \_\_\_\_\_  
2. NO \_\_\_\_\_ Por qué? \_\_\_\_\_

III. Fecha diagnóstico de S. M. D. Fecha: \_\_\_\_\_

IV. Sub tipo 1. \_\_\_ A. R. DD MM AA  
2. \_\_\_ A. R. S. 4. \_\_\_ L. M. M. C.  
3. \_\_\_ A. R. E. B. 5. \_\_\_ OTROS  
6. \_\_\_ Secundarios

V. EDAD \_\_\_\_\_ Años (al ingreso)

VI. SEXO: 1. \_\_\_ Femenino 2. \_\_\_ Masculino

VII. Hemoglobina al ingreso: \_\_\_\_\_ gr/dl. No. De Blastos: 1. FSP \_\_\_ 2. MO \_\_\_  
Leucocitos al ingreso \_\_\_\_\_ /mm. Monocitosis \_\_\_\_\_  
Plaquetas al ingreso \_\_\_\_\_ /&mm. Neutrófilos \_\_\_\_\_  
Creatinina \_\_\_\_\_ mg/dL.  
Depósitos de Fe: 1. Aumentados \_\_\_ 4. No valorados \_\_\_  
2. Disminuidos: \_\_\_ 5. Otros \_\_\_\_\_  
3. Sideroblastos \_\_\_\_\_

VIII. Estado citogenético al ingreso:

1. \_\_\_ Normal Buen pronóstico \_\_\_\_\_  
2. \_\_\_ Negativo Mal pronóstico \_\_\_\_\_  
3. \_\_\_ No evaluado Pronóstico Intermedio \_\_\_\_\_  
4. \_\_\_ Anormal. Por qué? \_\_\_\_\_

IX. Soporte transfusional: \_\_\_\_\_ SI (Y)  
\_\_\_\_\_ NO (N)

X. Transformación Hematológica

1. \_\_\_ SI  
2. \_\_\_ no Fecha: \_\_\_\_\_

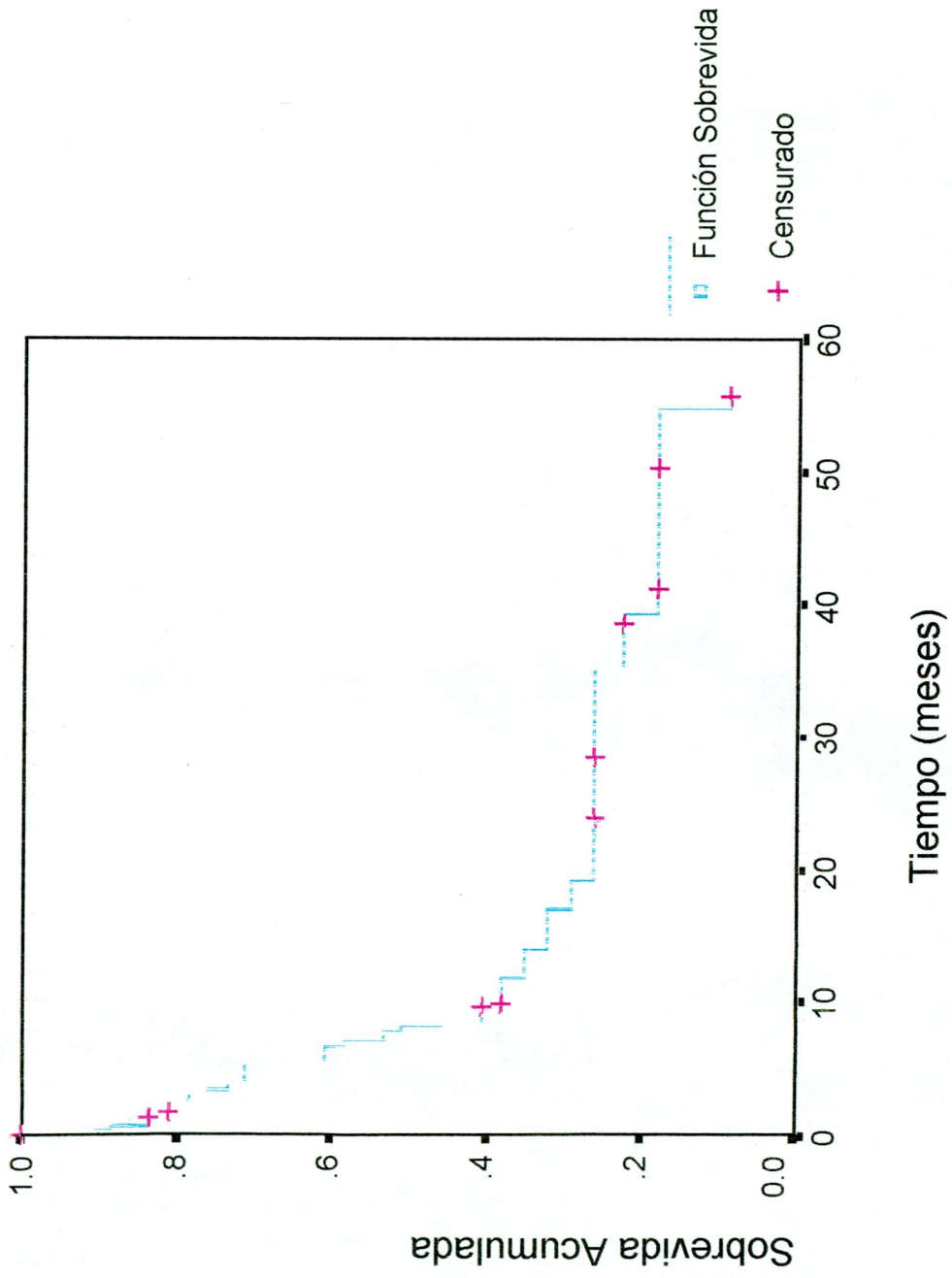
XI Respuesta al tratamiento: 1. \_\_\_ No se evaluó 4. \_\_\_ Refractaria  
2. \_\_\_ Parcial 5. \_\_\_ R. completa  
3. \_\_\_ Muerte en la inducción Fecha: \_\_\_\_\_

XII \_\_\_\_\_ Recaída: Fecha: \_\_\_\_\_

XIII Ultima vez que se supo del paciente: Fecha \_\_\_\_\_

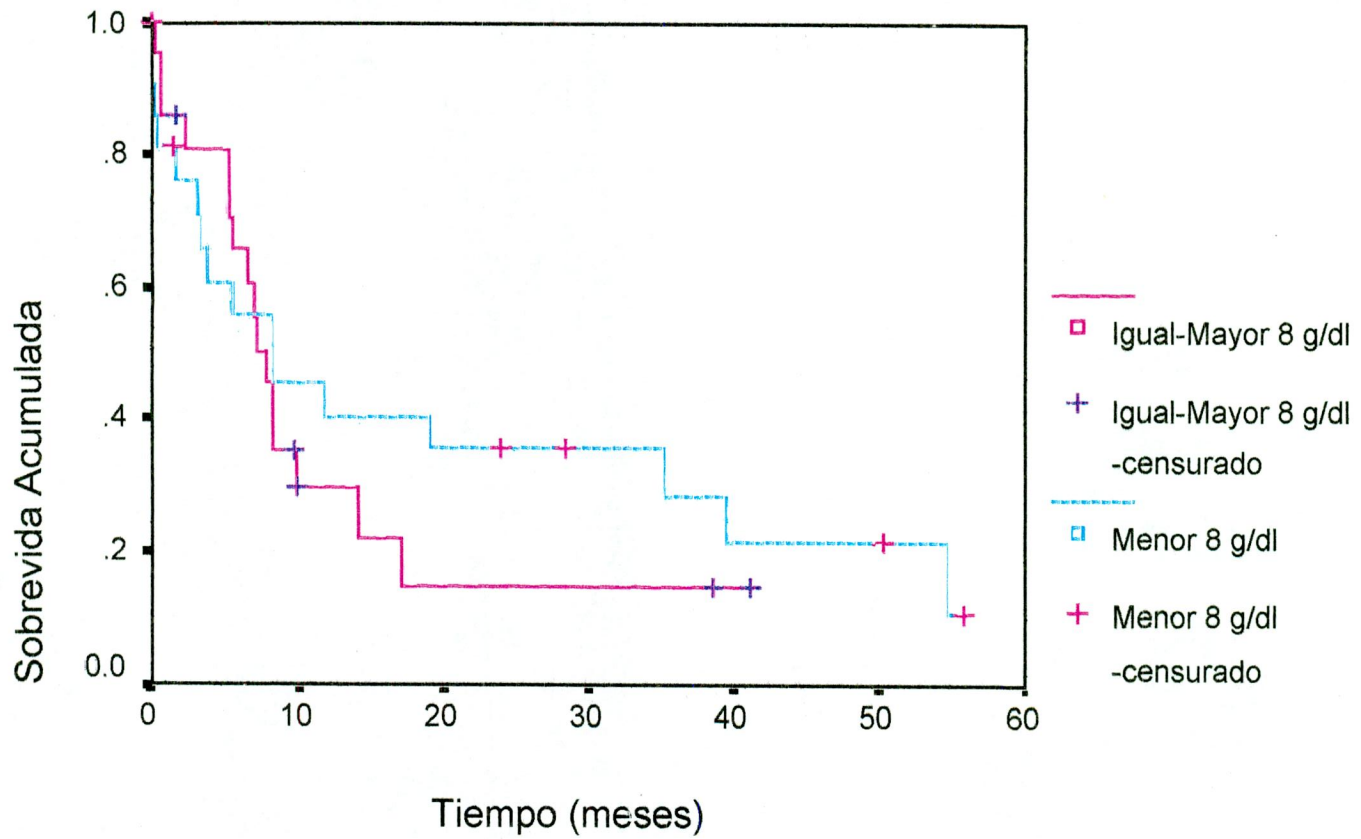
1. \_\_\_ Vivo. 2. \_\_\_ Muerto 3. Causa Muerte: Sangrado \_\_\_\_\_  
Infección \_\_\_\_\_  
Otras \_\_\_\_\_

Figura 1. Sobrevida General



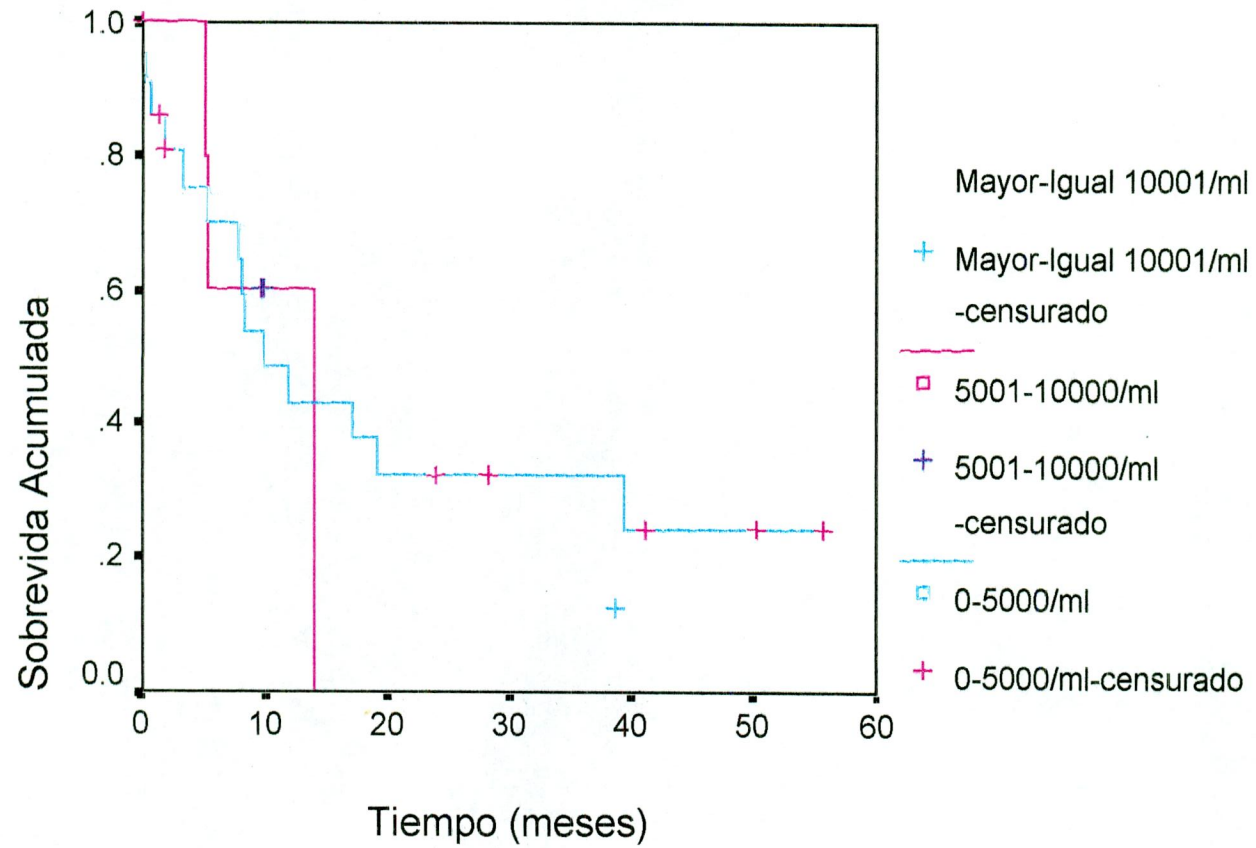
# Figura 2. Tiempo Sobrevida

## Hemoglobina



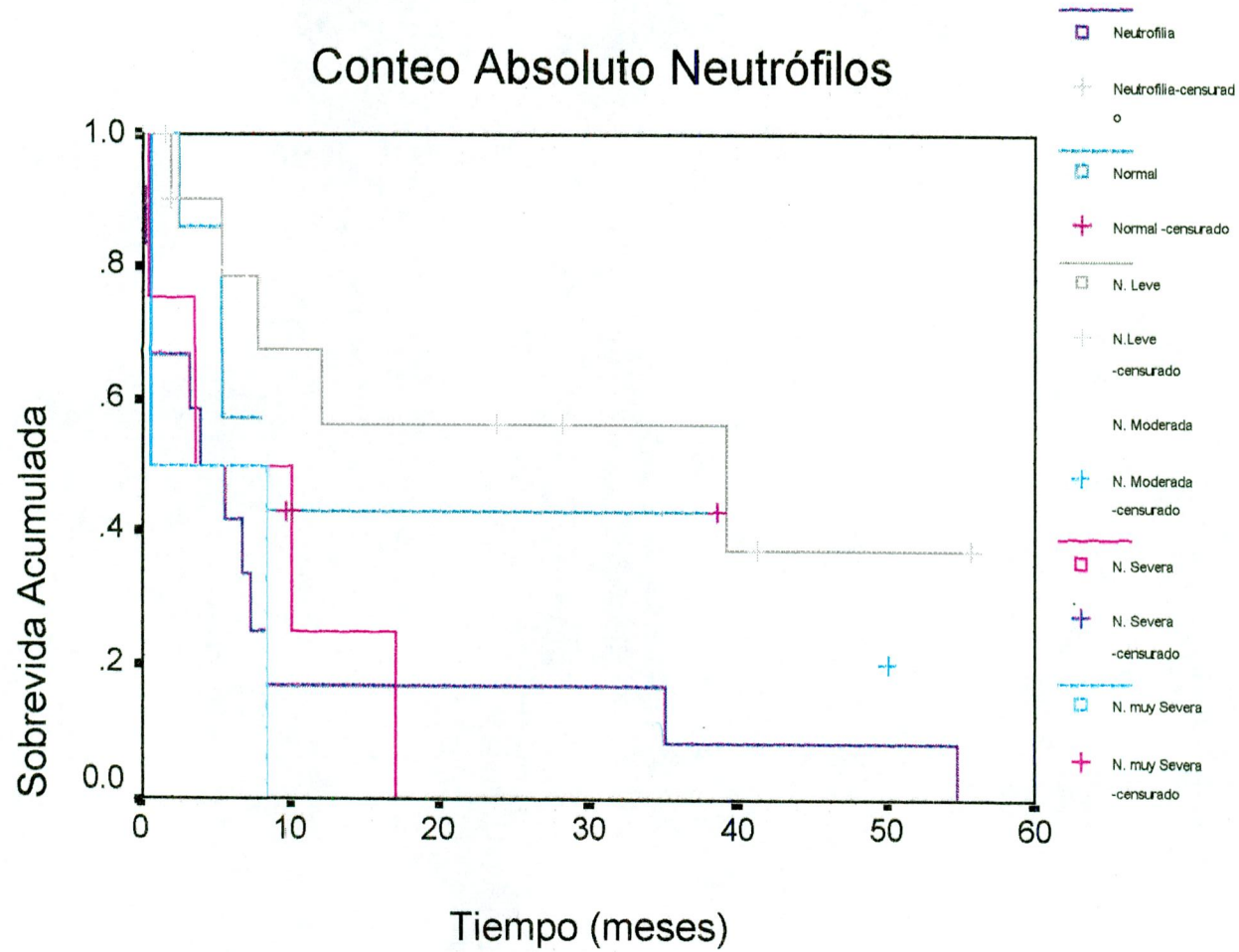
### Figura 3. Tiempo Sobrevida

Conteo Absoluto Leucocitos



# Figura 4. Tiempo Sobrevida

## Conteo Absoluto Neutrófilos



# Figura 5. Tiempo Sobrevida

## Recuento Plaquetas

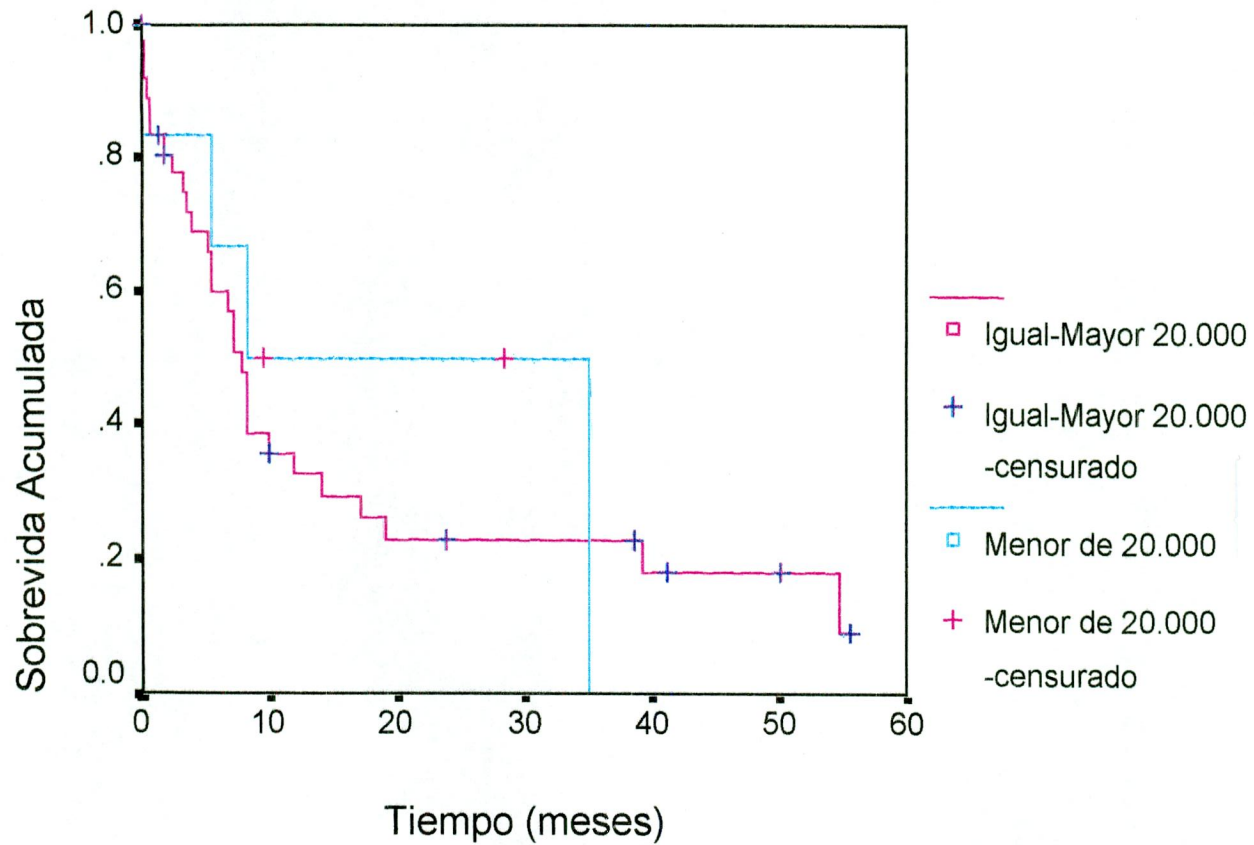
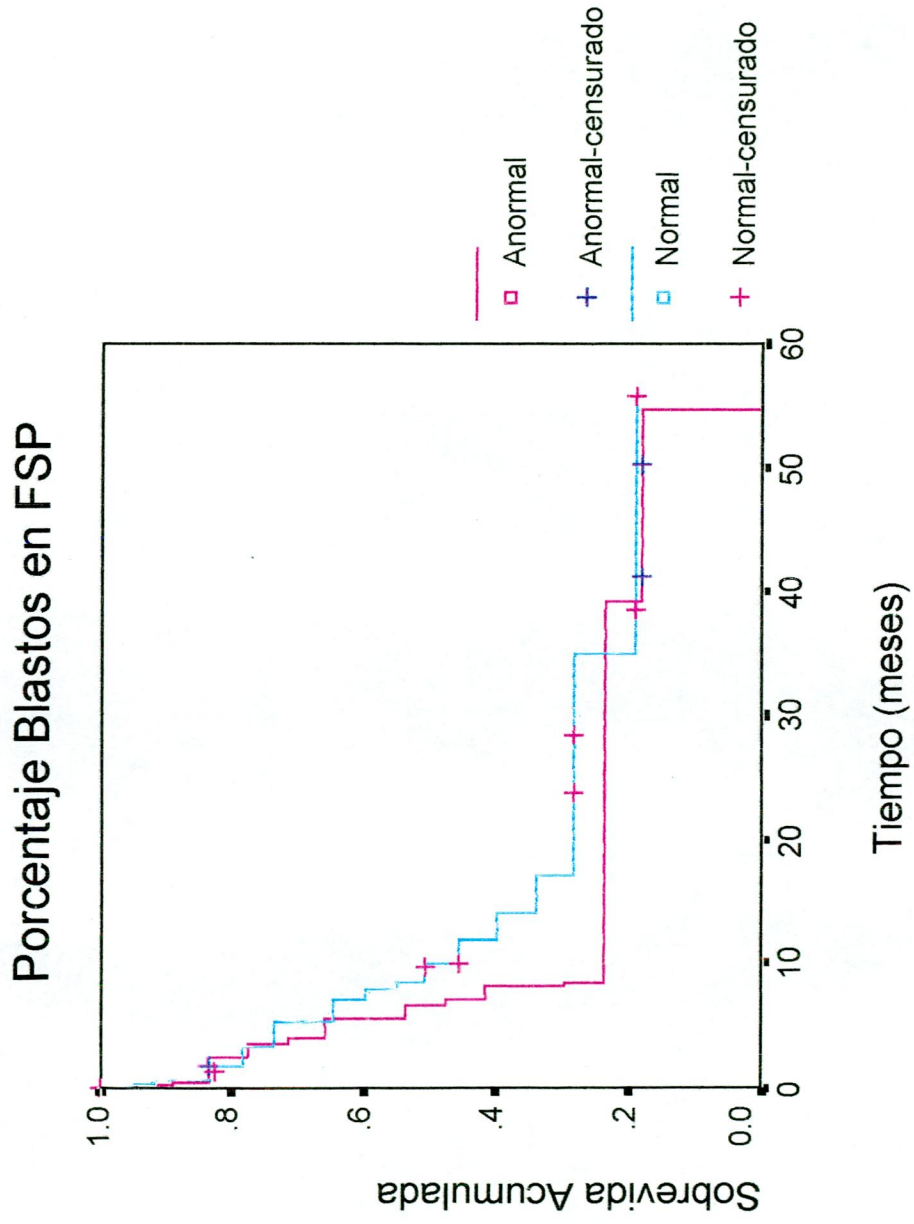


Figura 6. Tiempo Sobrevida



# Figura 7. Tiempo Sobrevida

## Porcentaje Blastos MO

### Subtipos SMD

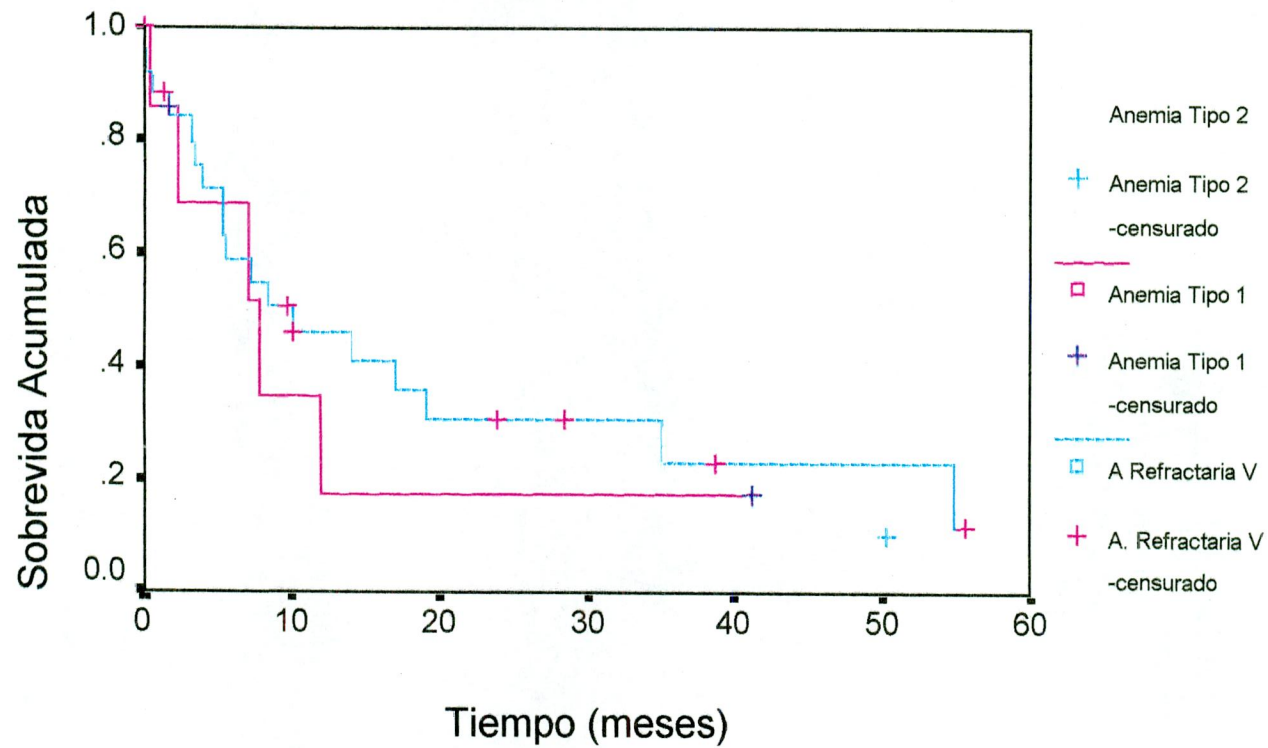
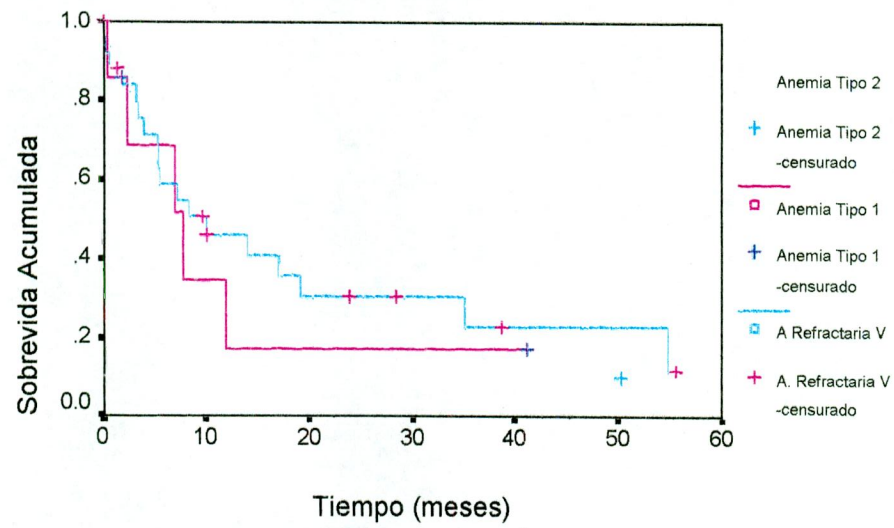




Figura 7b. Tiempo Sobrevida

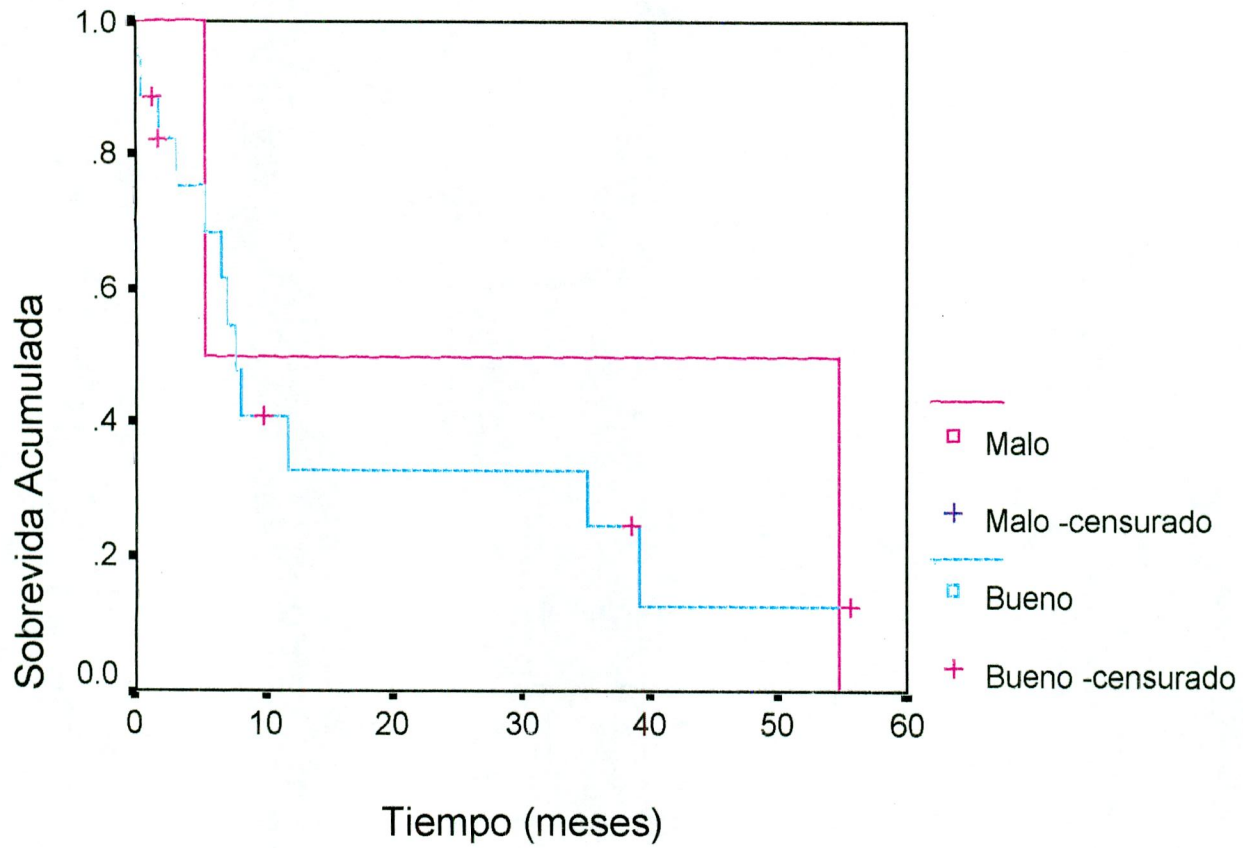
Porcentaje Blastos MO

Subtipos SMD - OMS



# Figura 8. Tiempo Sobrevida

## Pronóstico



# Figura 9. Tiempo Sobrevida

## Conteo Absoluto Monocitos

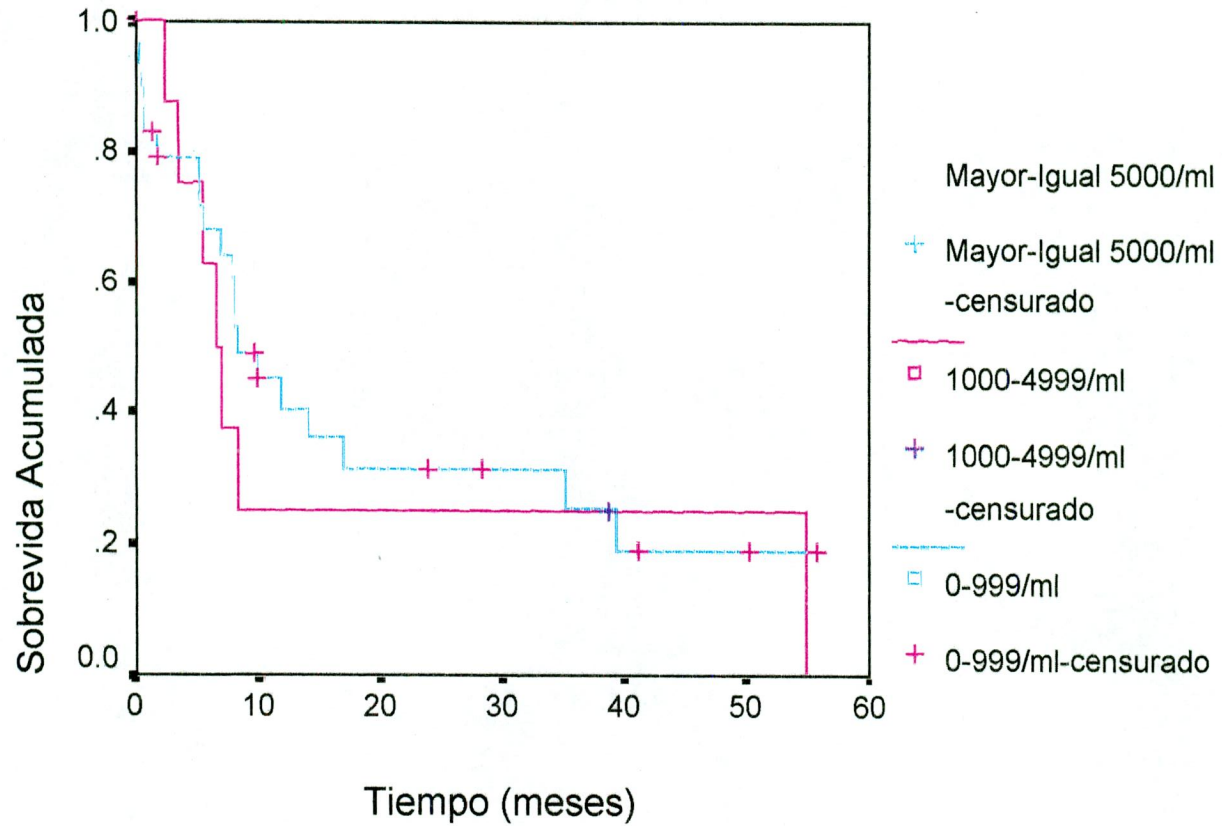
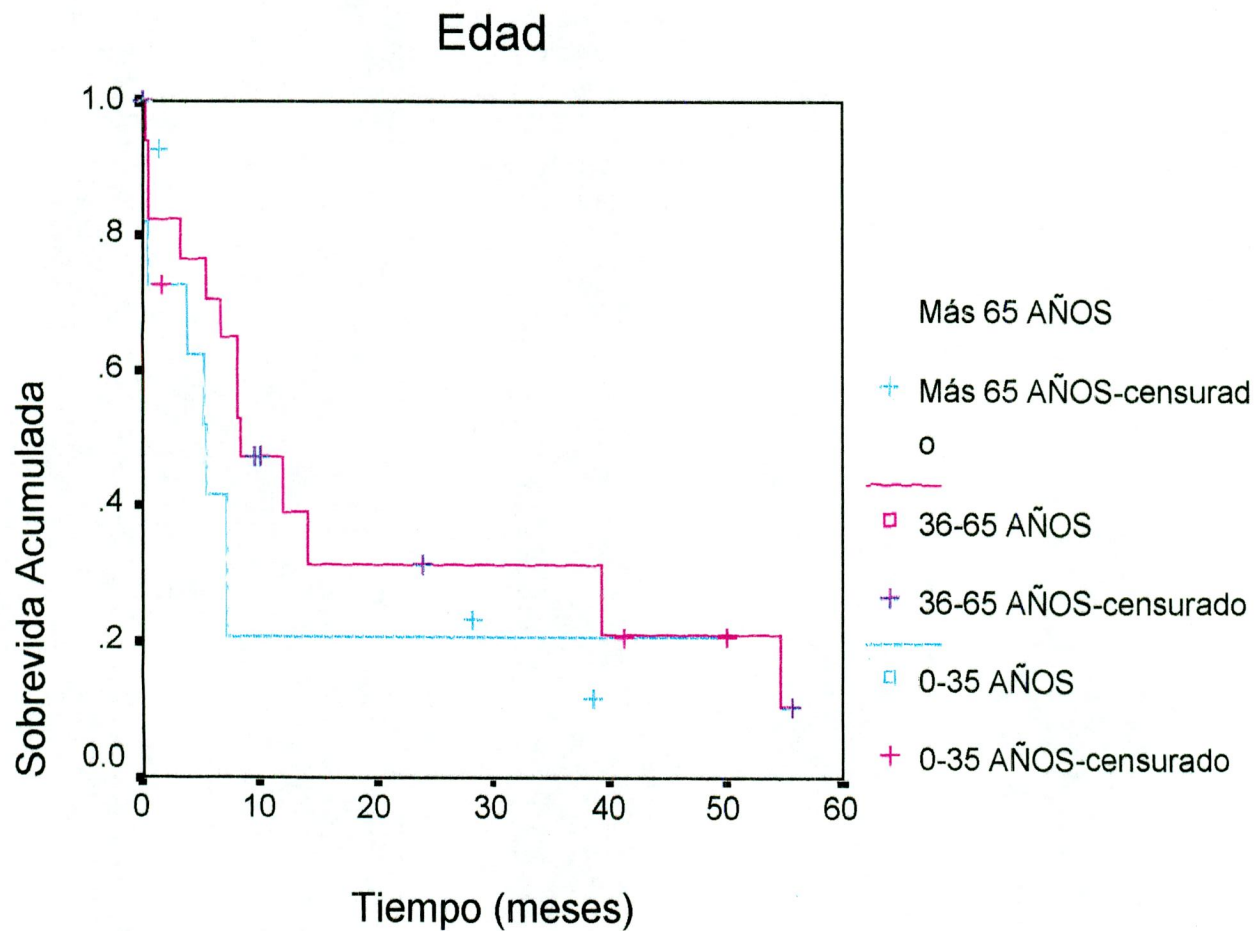


Figura 10. Tiempo Sobrevivida



Instituto Nacional de Cancerología



INC002722