



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO  
NACIONAL SIGLO XXI**

**CORRELACIÓN ENTRE ALTERACIONES  
CITOGENÉTICAS Y LOS TIPOS DE SÍNDROMES  
MIELODISPLÁSICOS**

**T E S I S**

**QUE PRESENTA:**

**DR. ARMANDO NORATO DELGADO**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN**

**HEMATOLOGÍA**

**ASESOR: DRA. SUSANA GUERRERO RIVERA**



**México, D. F. Febrero de 2013**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Instituto Mexicano del Seguro Social  
Unidad Médica de Alta Especialidad  
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI  
Dr. Bernardo Sepúlveda  
(Hoja para la Recolección de Firmas)**

---

**DOCTORA  
DIANA G. MENEZ DÍAZ  
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**

---

**DOCTOR  
LUIS ANTONIO MEILLÓN GARCÍA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE HEMATOLOGÍA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**

---

**DOCTORA  
SUSANA GUERRERO RIVERA  
ASESORA DE TESIS  
JEFE DE LA DIVISIÓN DE INVESTIGACIÓN DE SALUD  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**

## *AGRADECIMIENTOS*

A Dios por su inmensa bondad hacia nosotros.

A mi madre por su amor y apoyo incondicional que han sido el motor de mí que hacer.

A mi hermano que siempre me ha guiado por el camino de la prudencia.

A mis compañeros por su agradable amistad.

A Isabel que me ha compartido de su tiempo y amor.

A todos los profesores del curso que en gran medida han contribuido a mi desarrollo personal y profesional, en especial a la Dra. Susana Guerrero Rivera por considerarnos siempre más que alumnos y transmitirnos el valor de la perseverancia.

A todos y cada uno de mis pacientes que han sido los mejores libros.

## ÍNDICE

RESUMEN.....	6
I. ANTECEDENTES.....	8
1.1 Introducción.....	8
1.2 Fisiopatología.....	9
1.3 Manifestaciones clínicas y diagnóstico.....	9
1.4 Clasificación y pronóstico.....	11
1.5 Relevancia del cariotipo en los síndromes mielodisplásicos.....	13
1.6 Tratamiento.....	16
II. JUSTIFICACIÓN.....	18
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	18
IV. HIPÓTESIS.....	18
V. OBJETIVOS.....	19
5.1 Objetivos generales.....	19
5.2 Objetivos específicos.....	19
VI. MATERIAL Y MÉTODOS.....	19
6.1 Tipo de estudio.....	19
6.2 Universo de trabajo.....	19
6.3 Criterios de inclusión.....	20
6.4 Criterios de no inclusión.....	20
6.5 Recolección de datos.....	20
6.6 Variables dependientes.....	20
6.7 Variables Independientes.....	21
6.8 Procedimientos.....	21
6.9 Recursos para el estudio.....	23
VII. ASPECTOS ÉTICOS.....	23
VIII. ANALISIS ESTADÍSTICO.....	24
IX. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	24

X. RESULTADOS.....	25
10.1 Características generales de los pacientes.....	25
10.2 Alteraciones citogenéticas.....	26
10.3 Correlación de la citogenética con la clasificación de la OMS y la LMMC.....	28
10.4 Frecuencia del riesgo citogenético de acuerdo al sistema IPSS en los subgrupos de mielodisplasia de la OMS y la LMMC.....	30
10.5 Correlación de los hallazgos citogenéticos y la supervivencia.....	31
XI. DISCUSIÓN.....	33
XII. CONCLUSIONES.....	37
XIII. ANEXOS.....	38
XIV. BIBLIOGRAFÍA.....	43

## RESUMEN.

### **Correlación entre alteraciones Citogenéticas y los tipos de Síndromes Mielodisplásicos.**

**Antecedentes.** Los síndromes mielodisplásicos (SMD) comprenden un grupo heterogéneo de trastornos clónales de la célula tallo hematopoyética; se caracterizan por hematopoyesis inefectiva, traducida clínicamente por citopenias en sangre periférica y un riesgo mayor de progresión a leucemia aguda. El diagnóstico se basa en la evidencia morfológica de displasia observada en los precursores hematopoyéticos en el frotis de médula ósea y el estudio de la biopsia de hueso. Se ha demostrado mediante análisis multivariados que las alteraciones genéticas tienen un impacto en la supervivencia global de los pacientes con SMD e incluso algunos autores consideran la información obtenida en el cariotipo como diagnóstica de la enfermedad dando a esta herramienta un papel crucial en el estudio y tratamiento de los pacientes con esta entidad.

**Objetivos.** Determinar la frecuencia y el tipo de alteraciones citogenéticas en pacientes mexicanos con SMD. Correlacionar las distintas alteraciones citogenéticas y los subtipos morfológicos de síndrome mielodisplásico de acuerdo a la clasificación de la OMS. Analizar la supervivencia de los pacientes de acuerdo al riesgo citogenético del sistema IPSS.

**Material y métodos.** La población estudio fue en pacientes de 18 años o más con diagnóstico de SMD primario o secundario que hayan ingresado al servicio de Hematología de la UMAE especialidades en los últimos 3 años y que cuenten con estudio de cariotipo. Se revisaron los expedientes de los pacientes para registrar la información requerida en la hoja de recolección de datos. Se realizó estadística descriptiva (de acuerdo a distribución) para cada una de las variables cuantitativas, las alteraciones citogenéticas se analizaron en tablas de frecuencia y la supervivencia de acuerdo a las alteraciones citogenéticas mediante curvas de Kaplan-Meier. Se utilizará el programa estadístico SPSS16.

**Resultados.** En esta serie de 52 pacientes con SMD y cariotipo se encontró que 19 pacientes (36.5%) presentaron alguna anomalía citogenética. La alteración cromosómica más frecuente fue el cariotipo complejo que se observó en 8 pacientes (42%) de 19. El 71.2% de todos los pacientes presentó cariotipo de riesgo favorable. Los pacientes con RAEB tienen la tasa más alta de cariotipo con alto riesgo. En el 90% de los pacientes la media de seguimiento fue de 38 meses, con una supervivencia global de 78.7%, los pacientes con riesgo citogenético favorable tuvieron una supervivencia global de 89.2% a 103.7 meses (IC 95% 64.5-143), los de riesgo intermedio una supervivencia global de 71.4% a 28.7 m (IC 95% 17.7-39.7) y en los pacientes de riesgo alto la supervivencia global fue de 50% a 32.3 m (IC 95% 13-51.6).

**Conclusiones.** La prevalencia de las alteraciones citogenéticas en los síndromes mielodisplásicos fue de 36.5%. El cariotipo complejo fue la alteración citogenética más frecuente. Las alteraciones citogenéticas agrupadas de acuerdo al IPSS tienen implicaciones pronósticas en la supervivencia.

## IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES

Dra. Susana Guerrero Rivera

Médico no familiar.

HE CMN Siglo XXI Servicio de Hematología

Matrícula 10703543

CURP: GURS651123MDFRvS01

Correo electrónico: [susana\\_23@yahoo.com.mx](mailto:susana_23@yahoo.com.mx)

Dr. Luis Antonio Meillón García

Jefe del Servicio de Hematología

HE CMN Siglo XXI Servicio de Hematología

Matrícula 7346367

CURP: MEGL541120HDFLRS09

Correo electrónico: [imeillon@prodigy.net.mx](mailto:imeillon@prodigy.net.mx)

Dr. Armando Norato Delgado

Residente del Tercer Año de Hematología

HE CMN Siglo XXI Servicio de Hematología

Matrícula 99232847

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

Carrera: Médico Especialista en Hematología

Número de cuenta: 510215815

CURP: NODA830829SRLR03

Correo electrónico: [norato83@hotmail.com](mailto:norato83@hotmail.com)



## **I. ANTECEDENTES**

### **1.1 Introducción**

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) comprenden un grupo heterogéneo de trastornos clonales de la célula tallo hematopoyética; se caracterizan por hematopoyesis inefectiva, traducida clínicamente por citopenias en sangre periférica y un riesgo mayor de progresión a leucemia aguda (1-3).

La presentación de los SMD se incrementa conforme avanza la edad; probablemente es la neoplasia hematológica más común en personas mayores de 70 años, en quienes la incidencia anual excede 20 por 100 000 personas (4-5). Dicha incidencia puede variar de acuerdo a la población en estudio, en Europa se presentan de 3 a 20 casos por 100 000 personas, mientras que en Estados Unidos de América se diagnostican más de 10 000 casos nuevos por año. Es posible que exista un sub-registro, debido a poca información de los SMD, en México se desconoce su incidencia. En cuanto a género es más frecuente en hombres que en mujeres (4.5 vs 2.7) relacionada probablemente a factores ocupacionales (5).

Los SMD pueden originarse ya sea de novo o ser secundarios a la exposición a radiación ionizante, agentes quimioterapéuticos antineoplásicos, exposición ocupacional a solventes, fertilizantes y pesticidas (4). La exposición a tabaco puede ser un factor predisponente. Algunos padecimientos hereditarios y congénitos como el síndrome de Diamond-Blackfan, el síndrome de Shwachman-Diamond, la disqueratosis congénita, la anemia de Fanconi y la neutropenia congénita grave, se asocian a un mayor riesgo de presentar SMD (4).

Debido al incremento en la esperanza de vida y de pacientes sobrevivientes a padecimientos oncológicos, se espera que en los próximos años se registre un incremento de los SMD. El SMD se asocia con sustancial morbilidad y mortalidad

generalmente debidas a las consecuencias de las citopenias o progresión a leucemia aguda (14).

## **1.2 Fisiopatología**

No se conoce con exactitud la fisiopatología de los SMD, es posible que el evento inicial sea la transformación neoplásica de una célula madre pluripotente después de sufrir alteraciones genéticas y epigenéticas, así como cambios en el microambiente de la médula ósea, anormalidades en las citocinas y alteraciones inmunológicas en el paciente que en suma permiten y confieren una ventaja de crecimiento a la clona afectada que, eventualmente será capaz de sustituir las células hematopoyéticas normales (7).

La característica de la enfermedad es la hematopoyesis inefectiva, situación en la cual la médula ósea es hipercelular con un incremento en la división celular, sin embargo muchas de estas células mueren por apoptosis, observándose como resultado citopenias en la sangre periférica. La función celular también se encuentra afectada, por ejemplo: los precursores eritroides presentan una respuesta disminuida a la Eritropoyetina (Epo) situación que posiblemente contribuye al desarrollo de la anemia, los granulocitos maduros tienen disminuida la actividad de la mieloperoxidasa y las plaquetas pueden tener alteraciones en la adhesión y agregación (7,12).

Esta heterogeneidad de los síndromes mielodisplásicos probablemente se debe a la variedad de lesiones genéticas que contribuyen a la patogénesis de la enfermedad (6, 7).

## **1.3 Manifestaciones Clínicas y Diagnóstico**

Las manifestaciones clínicas de los pacientes con SMD varían de acuerdo al número y la gravedad de las citopenias, así como al porcentaje de blastos en la

medula ósea. El 85% de los pacientes presenta anemia, el volumen celular medio se encuentra aumentado, existen anormalidades en la formas de los eritrocitos que incluyen ovalocitos, eliptocitos, células en lagrima, esferocitos o células fragmentadas, también se pueden observar precursores eritroides en sangre periférica y la cuenta de reticulocitos es baja para el grado de anemia.

La neutropenia se encuentra en el 50% de los pacientes al diagnóstico y la cuenta de monocitos con frecuencia es incrementada, sin pasar de 1500 células, en cuyo caso se sospecharía de una leucemia mielomonocítica crónica. Las alteraciones morfológicas en los polimorfonucleares incluyen la anomalía de Pseudopelger Huet adquirida, neutrófilos con núcleo en anillo, fosfatasa alcalina disminuida, gránulos primarios disminuidos en cantidad con alteraciones en el tamaño y la forma; la capacidad quimiotáctica, fagocítica y bactericida también se encuentran alteradas.

El 25 a 50% de los pacientes cursan con trombocitopenia leve a moderada, también se ha reportado trombocitosis leve en los pacientes con ciertas anormalidades citogenéticas (5q-), las plaquetas pueden ser anormalmente grandes, hipogranuladas, la agregación plaquetaria en respuesta a la epinefrina y colágeno son disminuidas. También se ha reportado disminución en la actividad de los linfocitos T CD8 y CD4. (2, 7, 13).

El diagnóstico de la enfermedad se sospecha en presencia de una cuenta de células sanguíneas anormal (15). El diagnóstico del SMD se basa en la evidencia morfológica de displasia observada en los precursores hematopoyéticos en el frotis de médula ósea, que puede afectar una, dos o tres líneas celulares (megacariocítica, eritroide y mieloide); la biopsia de hueso, es útil para determinar la celularidad de la médula ósea, su arquitectura y observar la presencia o no de mielofibrosis. El estudio de cariotipo es de vital importancia para una correcta evaluación de los SMD, no sólo como factor pronóstico, lo cual ha sido plenamente demostrado, sino como una herramienta diagnóstica en algunos

casos. Otros estudios como la citometría de flujo y alteraciones moleculares están cobrando mayor importancia conforme se conoce más acerca de estos aspectos en los SMD (15).

#### **1.4 Clasificación y Pronóstico**

Los SMD fueron definidos y clasificados en 1982 por la Asociación Franco-Americana-Británica (FAB) e incluyó cinco categorías que fueron establecidas con base en la morfología y el porcentaje de mieloblastos en los aspirados de médula ósea, ver anexo 1. Para el diagnóstico de SMD se requería más del 10% de células displásicas en 2 o más líneas celulares. Las categorías fueron la Anemia Refractaria (RA), Anemia Refractaria con Sideroblastos Anillados (RARS), Anemia Refractaria con Exceso de Blastos (RAEB), Anemia Refractaria con Exceso de Blastos en Transformación (RAEB-T) y la Leucemia Mielomonocítica Crónica (LMMC). El diagnóstico de LMA requirió al menos 30% de mieloblastos, menos de esta cantidad fue considerado como mielodisplasia. Las primeras dos categorías AR y RARS se caracterizaron por tener menos del 5% de mieloblastos en la médula ósea y supervivencia media prolongada con bajas tasas de evolución a LMA. Los pacientes con RAEB y RAEB-T tenían en la médula ósea entre 5 y 20% de mieloblastos o entre 20 y 30% respectivamente; en estos casos las citopenias son más graves y el riesgo para desarrollar LMA es aumentado con el subsecuente acortamiento en la supervivencia media. El grupo de la LMMC que fue considerado en esta clasificación es heterogéneo con pacientes que cursan con citopenias graves y displasia de las tres líneas celulares a otros en los que predomina el componente mieloproliferativo con cuentas sanguíneas elevadas, monocitosis, esplenomegalia y síntomas hipermetabólicos.

La supervivencia media de los pacientes con LMMC-SMD es de 23 meses en comparación a 15 meses en aquellos con LMMC-SMP, el riesgo de progresión a LMA es similar en ambos grupos. La clasificación FAB es muy útil, sin embargo

existe variación importante dentro de los grupos en relación a la supervivencia y a las características clínicas (8).

En el 2001 la Asociación Europea de Hematopatólogos y La Sociedad de Hematopatología desarrollaron una nueva clasificación de la Organización Mundial de la Salud (WHO), ver anexo 2. La clasificación WHO define la LMA con la presencia de 20% de mieloblastos o más, de esta forma la RAEB-T se excluyó de este sistema. La LMMC se removió de la categoría de los SMD y se agrupó dentro de los síndromes mieloproliferativos. Una nueva entidad, la citopenia refractaria con displasia multilineaje fue propuesta, esta categoría permite agrupar a los pacientes con displasia en la medula ósea que tienen neutropenia o trombocitopenia aislada en lugar de la anemia típica. El sistema de la FAB requería que los pacientes presentaran displasia en 10% o más en dos o los tres linajes hematopoyéticos, la clasificación WHO modificó este aspecto, estableciendo el concepto de la displasia de un linaje como la eritrodisplasia que ahora es clasificada como RA o RARS dependiendo de la presencia o ausencia de sideroblastos anillados, la displasia debe estar presente por 6 meses y otras causas de citopenias deben ser excluidas. También se propuso un nuevo concepto el de Citopenia Refractaria con Displasia Multilineaje con o sin Sideroblastos Anillados (15).

Así mismo varios sistemas pronósticos han sido desarrollados para predecir los resultados individuales de cada paciente, actualmente se ha establecido que el pronóstico es inversamente relacionado al número de blastos en la medula ósea y sangre periférica (15).

Un grupo de estudio internacional sobre SMD propuso un puntaje llamado "The International Prognostic Scoring System" (IPSS) ver anexo 3, para estratificar a los pacientes de acuerdo con el porcentaje de blastos en la medula ósea, el número de citopenias y el cariotipo, en relación a este último aspecto tres categorías de cariotipo fueron propuestas: aquellas con buen pronóstico que incluyen un

cariotipo normal, delección del 5q como anormalidad aislada, delección del 20q como alteración aislada y delección del cromosoma Y: pacientes con pronóstico desfavorable que incluye cariotipos complejos (más de tres anormalidades) o con alteraciones en el cromosoma 7; el grupo de pronóstico intermedio comprende todas las otras anormalidades que no se incluyen en las categorías de riesgo buen pronóstico o cariotipo desfavorable. De acuerdo a las variables comentadas este sistema divide a los pacientes en un subgrupo de bajo riesgo (riesgo bajo e intermedio-1) y un subtipo de alto riesgo (intermedio-2 y riesgo alto) (15).

En colaboración con Dusseldorf la OMS desarrollo un modelo pronóstico, el World Health Organization Classification-Based Prognostic Scoring System (WPSS) que toma en cuenta las categorías de la OMS, el cariotipo, grado de fibrosis en la medula ósea y la dependencia de transfusiones, ver anexo 4 (16). Este sistema clasifica a los pacientes en 5 grupos de riesgo que muestran diferente sobrevida y probabilidad de evolución a leucemia aguda. El WPSS permite definir el pronóstico individual del paciente con SMD de manera más precisa comparada con el IPSS; por ello puede ser usado para implementar estrategias de tratamiento adaptadas al riesgo (3).

### **1.5 Relevancia del cariotipo en los Síndromes Mielodisplásicos**

En relación a las alteraciones citogenéticas se sabe que aproximadamente el 60% de las personas con SMD tiene un cariotipo normal y la presencia de alteraciones citogenéticas características puede establecer el diagnóstico en casos donde los hallazgos morfológicos son sutiles (2). Además el encontrar cambios citogenéticas adicionales a las alteraciones iniciales puede implicar una evolución clonal y el desarrollo de leucemia (2). Los cariotipos anormales se pueden observar hasta en 50% de los pacientes con SMD de novo y en el 80% de los casos de SMD secundario. La anormalidad citogenética más común es la trisomía 8, aunque otros estudios muestran resultados diferentes, Schechter y cols. recientemente reportaron que la delección del (5q) constituye el 15 a 20% de las alteraciones

cromosómicas, siendo en este trabajo la alteración citogenética más frecuente (17). Otras anormalidades comunes incluyen la monosomía del 5 o 7, pérdida del cromosoma Y o deleciones que involucran los brazos largos de los cromosomas 7, 11, 13 y 20. Cariotipos complejos definidos como tres o más anormalidades son vistos en aproximadamente el 15% de los casos y presagian un pronóstico desfavorable (2, 13).

Las anormalidades cromosómicas se han asociado más frecuentemente con los subtipos de la FAB Anemia Refractaria con Excesos de Blastos (RAEB) y Anemia Refractaria con Excesos de Blastos en transformación (RAEB-t). La presencia de deleción en el brazo largo del cromosoma 5 como alteración aislada es más frecuentemente observada en pacientes con Anemia Refractaria simple. En pacientes quienes desarrollan SMD o Leucemia después de la exposición a agentes alquilantes es común observar pérdida parcial o completa del cromosoma 5 o 7. Personas con SMD secundario a exposición a inhibidores de la topoisomerasa II tiene una alta frecuencia de rearreglos cromosómicos que involucran al gen MLL sobre el cromosoma 11q23 o con menos frecuencia el gen AML1 sobre el cromosoma 21q21. Otras anormalidades cromosómicas asociadas con SMD relacionado a tratamiento incluyen 3p14-21, 6p21, 12p 11-17 y 19p13. Las mutaciones que afectan al gen supresor de tumores p53 sobre el cromosoma 17 son asociadas con un gran periodo de latencia entre la exposición a toxina y el diagnostico de SMD o Leucemia Mieloide Aguda (2).

Hasee y cols. reportaron los análisis citogenéticos de más de 2000 pacientes con SMD, las anormalidades en el cariotipo fueron encontradas en 52.3% de los pacientes. El impacto del cariotipo sobre la historia natural de la enfermedad fue estudiado en 1286 pacientes que solo se trataron con medidas de soporte. En pacientes con cariotipo normal la supervivencia media fue de 53 meses, comparado con 8.7 meses de sobrevida en pacientes con cariotipo complejo. En este estudio la anormalidad citogenética más común fue la deleción del cromosoma 5 que ocurrió en 30% de todos los pacientes o 58% de los pacientes

con alteraciones citogenéticas de buen pronóstico. Otras anomalías frecuentes incluyeron la monosomía del cromosoma 7 o delección del cromosoma 7 en 21% de los casos y trisomía 8 en 16% de los pacientes con SMD (11).

En este mismo estudio se analizó la relación de las anomalías citogenéticas y el pronóstico; se definió favorable cuando la supervivencia media fue de aproximadamente 3 años y fue vista en pacientes con translocaciones que afectaron al cromosoma 1q, cromosoma 7q, 12q, 17q sin cariotipo complejo, monosomía 21, trisomía 21 así como la pérdida del cromosoma X. La supervivencia favorable de estos pacientes fue observada solo si los pacientes no tenían alteraciones citogenéticas adicionales. Además se identificaron otras 21 anomalías citogenéticas que por su rareza no se pudo determinar su significancia pronóstica (11).

Anomalías con pronóstico intermedio definido como supervivencia media entre 1 y 3 años fue vista en pacientes con alteraciones en el cromosoma 3, Cr 11q23 y trisomía del 19. Los pacientes con tres o más anomalías en el cariotipo tuvieron una supervivencia media de 17 meses, pacientes con 4 a 6 anomalías 9 meses y aquellos con más de 6 alteraciones presentaron una supervivencia de solo 5 meses. Estos análisis demuestran el impacto de la citogenética en el pronóstico de los pacientes con SMD (11).

Solé y cols. investigó la significancia pronóstica de las anomalías citogenéticas menos frecuentes en una serie de 968 pacientes con SMD primario. En sus resultados 454 pacientes (47%) mostraron anomalías en el cariotipo, el cariotipo complejo se reportó en 107 pacientes (11%), la anomalía citogenética aislada más común fue la trisomía del cromosoma 8 en 56 pacientes (5.8%), después la delección del cromosoma 5q en 55 pacientes (5.7%) y las anomalías en el cromosoma 7 (delección o monosomía) presentes en 43 pacientes (4.4%). Las alteraciones en los cariotipos fueron más comunes en los pacientes con RAEB y RAEB-t (59 y 70% respectivamente) (14). Las



anormalidades cromosómicas según el subtipo de la FAB fueron; en la RA la alteración más común fue la delección del(5q), trisomía 8, monosomía 7, pérdida del cromosoma Y y del(20q); en RARS la trisomía 8, pérdida del cromosoma Y, del(5q) y del(20q). En la RAEB del(5q), trisomía 8, monosomía 7, del(12p) e i(17q). En RAEB-t monosomía 7, trisomía 8, del(5q), del(7q) e i(17q) y finalmente en LMMC las alteraciones dominantes fueron trisomía del 8, trisomía 21 y pérdida del cromosoma Y (14). El estudio confirma la importancia pronóstica de los hallazgos citogenéticos en los pacientes con SMD.

Así, varios estudios que incluyen pacientes con SMD y resultados citogenéticos han demostrado mediante análisis multivariados que las alteraciones genéticas tienen un impacto extremadamente importante en la supervivencia global de los pacientes e incluso algunos autores consideran la información obtenida en el cariotipo como diagnóstica de la enfermedad dando a esta herramienta un papel crucial en el estudio y tratamiento de los pacientes con esta enfermedad (2, 9, 14).

## **1.6 Tratamiento**

Las decisiones terapéuticas se toman con base en las manifestaciones clínicas, gravedad de las citopenias, la edad del paciente, necesidad de transfusiones y el puntaje obtenido con el sistema pronóstico IPSS. En algunas situaciones el cariotipo es piedra angular para decidir el tratamiento como en el síndrome 5q- en el que se observa mayor respuesta al tratamiento con inmunomoduladores como la lenalidomida (18).

En los pacientes de riesgo bajo el objetivo es disminuir los requerimientos transfusionales, mejorar la calidad de vida y retrasar la transformación a enfermedad de alto riesgo o leucemia mieloide aguda. En los pacientes de alto riesgo el objetivo es lograr la remisión completa en los pacientes jóvenes e incluso curar la enfermedad con un trasplante de células hematopoyéticas o bien en

pacientes mayores prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida. Las terapias disponibles actualmente incluyen soporte con factores de crecimiento y transfusiones, lenalidomida, agentes hipometilantes, quimioterapia intensiva y el trasplante de medula ósea. El uso de lenalidomida tiene actividad clínica significativa en pacientes de bajo riesgo, anemia y alteración en el cromosoma 5. La 5-azacitidina y decitabina tienen su mayor utilidad en la enfermedad de alto riesgo, la azacitidina mejora la supervivencia en el SMD de alto riesgo. Los pacientes con celularidad menor al 20% (dependiendo de la edad) se benefician de terapias específicas como las dirigidas al sistema inmune. Cuidados adicionales incluyen el empleo de antibióticos profilácticos y la terapia de quelación de hierro (15).

En pacientes con enfermedad progresiva o refractaria, particularmente después del tratamiento con agentes hipometilantes, las opciones son escasas e incluyen quimioterapia a dosis bajas como con citarabina, el trasplante de medula no mieloablativo y la participación en ensayos clínicos (15).

## **II. JUSTIFICACION**

El estudio del cariotipo en los pacientes con SMD es una herramienta útil para el diagnóstico, pronóstico y decisiones terapéuticas. Las alteraciones citogenéticas pueden variar de acuerdo a la población en estudio como se ha observado con la alteración 5q- que es más frecuente en poblaciones de caucásicos mientras que en asiáticos se presenta con menor frecuencia. A pesar de la relevancia de los estudios citogenéticos en los pacientes con SMD aun existe un déficit de información en este aspecto. Adicionalmente en nuestro país no se han realizado estudios que aporten información sobre la frecuencia de alteraciones citogenéticas en pacientes con mielodisplasia, el tipo de anormalidad citogenética y la asociación con los subtipos de la OMS, esto destaca la importancia de conocer en nuestro medio la frecuencia y el tipo de alteraciones cromosómicas en esta población de pacientes.

## **III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Cuál es la frecuencia y el tipo de alteraciones citogenéticas en los pacientes mexicanos con SMD de novo y secundario?

## **IV. HIPOTESIS**

En los pacientes con síndrome mielodisplásico el 50% tienen alteraciones citogenéticas dentro de las cuales la anormalidad citogenética aislada más común es la trisomía del cromosoma 8, después la delección del cromosoma 5q y las anormalidades en el cromosoma 7 (delección o monosomía).

## **V. OBJETIVOS**

### **5.1 Objetivo general**

Determinar la frecuencia y el tipo de alteraciones citogenéticas en pacientes mexicanos con SMD de novo y secundario.

### **5.2 Objetivos específicos.**

- Describir las características clínicas al diagnóstico de los pacientes con síndrome mielodisplásico primario y secundario.
- Analizar el tipo y frecuencia de las alteraciones citogenéticas en los pacientes con síndrome mielodisplásico.
- Correlacionar las distintas alteraciones citogenéticas y los subtipos morfológicos de síndrome mielodisplásico de acuerdo a la clasificación de la OMS.
- Analizar la supervivencia de los pacientes de acuerdo al riesgo citogenético del sistema IPSS.

## **VI. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **6.1 Tipo de estudio**

Cohorte retrospectiva de pacientes con SMD. Se cuenta con una base de datos de pacientes con SMD que fueron diagnosticados de enero del año 2000 a julio del 2012 y que han sido seguidos durante los últimos 3 años.

### **6.2 Universo de trabajo**

El estudio se realizará con pacientes de 18 años o más con diagnóstico de síndrome mielodisplásico primario o secundario que hayan ingresado o acudido a

la consulta externa del servicio de Hematología de la UMAE especialidades en los últimos 3 años y que cuenten con estudio de cariotipo.

### **6.3 Criterios de inclusión**

- Pacientes mayores de 18 años de edad, de ambos géneros.
- Pacientes con síndrome mielodisplásico primario o secundario.
- Estudio de citogenética disponible.

### **6.4 Criterios de no inclusión**

- Pacientes con síndrome mielodisplásico menores de 18 años de edad.
- Pacientes con síndrome mielodisplásico que no tengan estudio de cariotipo.

### **6.5 Recolección de datos**

Se revisaran los expedientes de cada paciente para buscar la información requerida en la hoja de recolección de datos, en caso de que el expediente no se encuentre en la base de datos, la información este incompleta o el paciente deje de acudir al servicio se intentará localizar a los pacientes para verificar su estado de salud y recabar los datos faltantes.

### **6.6 Variables dependientes**

Alteraciones citogenéticas en el cariotipo de médula ósea.

Escala de medición: ordinal de acuerdo a IPSS.

## **6.7 Variables Independientes.**

- Edad: Se tomará en años cumplidos.
- Género: de acuerdo a fenotipo
- Tipo de SMD: con base en la clasificación de la OMS.
- Contacto con mielotóxicos: se incluye en todas las historias clínicas de los pacientes de hematología.
- Tabaquismo: también se incluye en la historia clínica.
- Co-morbilidad: Serán registradas las comorbilidades como DM2 y HAS, así como insuficiencia cardíaca, entre otras.
- Nivel de Hemoglobina: Se registrará de la biometría hemática tomada al ingreso.
- Cuenta de Plaquetas: Se registrará de la biometría hemática tomada al ingreso.
- Cuenta de neutrófilos: Se registrará de la biometría hemática tomada al ingreso.
- Supervivencia a partir del diagnóstico: se tomará en meses a partir del diagnóstico.
- Transfusiones de concentrado eritrocitarios: se cuantificará el número de paquetes globulares por mes.
- Transfusiones de plaquetas: se cuantificará el número de aféresis de plaquetas transfundidas por mes.
- Nivel de ferritina basal: se solicitará al diagnóstico o dentro del primer mes de realizado.

## **6.8 Procedimientos**

A los pacientes con sospecha de SMD se les realizó aspirado de medula ósea, las muestras se procesaron mediante la técnica de Hozier y Linquest modificada. Todos los casos fueron bandeados con la técnica sistemática de bandas G, se analizaron de 15 a 50 mitosis según lo permitiera la preparación o lo ameritara el

caso. Las anomalías cromosómicas se describieron de acuerdo a la nomenclatura de Paris.

Cariotipo en médula ósea.

1. Se agregó 0.5 a 1.0 ml de médula ósea heparinizada a un frasco de vidrio o tubo cónico el cual tenía 10 ml de la siguiente solución: nueve partes de KCl 0.075 M más una parte de solución de tripsina-EDTA a 0.25%, más colchicina a una concentración final de 0.08 g/ml.
2. Esta suspensión de células se incubó a 37 grados centígrados durante 30 minutos, se vació en tubos cónicos de centrifuga de 15 ml para centrifugar a 3000 rpm durante 5 minutos.
3. Se decantó el sobrenadante y se re suspendió el asiento; se fijó en metanol – ácido acético 3:1 fresco. Después se dejó reposar 30 minutos a temperatura ambiente.
4. Se centrifugó a 3000 rpm durante 5 minutos y se re suspendió otra vez en fijador. Se repitió cuantos cambios fueron necesarios (10 aproximadamente).
5. Las preparaciones se hicieron al gotear la suspensión de células a una altura de 1.50 cm sobre portaobjetos, se obtuvieron mejores resultados a la flama. Después se tiñeron con Giemsa (3 ml de Giemsa + 47 ml de amortiguador de fosfatos pH 6.8) durante 5 a 8 minutos.
6. Se observaron al microscopio de luz y se analizaron.
7. En las laminillas se practicaron la técnica de bandas G convencional para tener un análisis más preciso.

Bandas G

Las bandas G se consideran como un tipo de bandeo positivo; son estructuras constituidas por heterocromatina intercalalar, que comprenden cerca de 50% de las cromátides. Se reconocen por sus cualidades cromofílicas en especial para la solución Giemsa, Wright y otros colorantes básicos. Además son

relativamente resistentes al tratamiento con calor y a la digestión con enzimas proteolíticas, urea y detergentes.

Técnica: las preparaciones cromosómicas se secaron al aire y se dejaron envejecer durante una semana. Se colocaron las laminillas por aproximadamente 10 segundos o más según cada caso, en una solución que contenía 3 ml de solución de tripsina al 1.0% más 47 ml de amortiguador de fosfatos ph 6.8 en baño maría a 37 grados centígrados.

Se lavaron con solución salina isotónica y posteriormente en agua corriente. Se tiñeron durante un minuto en Giemsa (3 ml de Giemsa + 47 ml de amortiguador de fosfatos ph 6.8), se lavaron nuevamente con agua corriente y se secaron al aire. Se analizaron al microscopio y se seleccionaron metafases bien bandeadas para fotografía.

## **6.9 Recursos para el estudio**

No se requiere de apoyo económico ya que los estudios de cariotipo ya se tienen, se cuenta con un médico residente del 3 año de hematología y la supervisión de un médico de base.

## **VII. ASPECTOS ÉTICOS**

Se trata de un estudio de riesgo mínimo, los pacientes no serán sometidos a alguna maniobra o tratamiento diferente a lo establecido para el diagnóstico y tratamiento de la mielodisplasia, el cariotipo es un estudio que se realiza de manera rutinaria en los pacientes en los que se sospecha esta enfermedad. El estudio se realiza en laboratorios calificados. No se cuenta con muestras de médula ósea o sangre periférica que pudieran ser utilizadas en otros estudios y se cuidará la privacidad de cada uno de los pacientes.



## **VIII. ANALISIS ESTADISTICO**

Se realizará estadística descriptiva (de acuerdo a distribución) para cada una de las variables cuantitativas, las alteraciones citogenéticas se analizarán en tablas de frecuencia y la supervivencia será analizada de acuerdo a las alteraciones citogenéticas encontradas mediante curvas de supervivencia. Se utilizará el programa estadístico SPSS16.

## **IX. CRONONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

En abril se someterá el protocolo al comité de investigación de la UMAE especialidades.

A partir de mayo se recabarán los datos

En junio-julio se escribirá la tesis, para la titulación oportuna.

## X. RESULTADOS

### 10.1 Características generales de los pacientes

Se revisaron los expedientes de 65 pacientes con sospecha diagnóstica de síndrome mielodisplásico y cariotipo disponible, de ellos se excluyeron 13 por no padecer la enfermedad. El diagnóstico más frecuente en los pacientes excluidos fue la enfermedad hepática crónica con hipertensión portal.

Tabla 1. Características de los pacientes.

Característica	Cantidad
Pacientes, no.	52
Edad media, y (rango)	60 (25 -86)
Genero, no. (%)	
Mujeres	34 (65)
Hombre	18 (35)
Tipo de Mielodisplasia, no. (%)	
Primaria	3 (5.7)
Secundaria	49 (94.3)
Sintoma inicial , no. (%)	
Síndrome anémico	45 (86.5)
Síndrome purpúrico	4 (7.7)
Síndrome consuntivo	2 (3.8)
Síndrome febril	1 (1.9)
Estudios de laboratorio	
Hemoglobina gr/dl	8.2
Leucocitos x 10 <sup>3</sup> /uL	4.5
Neutrófilos x 10 <sup>3</sup> /uL	2.3
Plaquetas x 10 <sup>3</sup> /uL	131
Ferritina ng/dl	1343
Subtipo de la OMS (n=52), no. (%)	
RCDU	8 (15.4)
5q-	1 (1.9)
RCDM	31 (59.6)
RAEB-1	5 (9.6)
RAEB-2	5 (9.6)
LMMC	2 (3.8)

RCDU: Citopenia refractaria con displasia unilínea, 5q-: deleción del brazo largo del cromosoma 5, RCDM: Citopenia refractaria con displasia multilineal, RAEB-1: Anemia refractaria con exceso de blastos 1, RAEB-2: Anemia refractaria con exceso de blastos 2, LMMC: Leucemia mielomonocítica crónica.

Cincuenta y dos pacientes fueron incluidos en el estudio, las características generales se muestran en el cuadro 1. La edad media al diagnóstico fue de 60 años (mínima de 25 y máxima de 86, desviación estándar de 15 años).

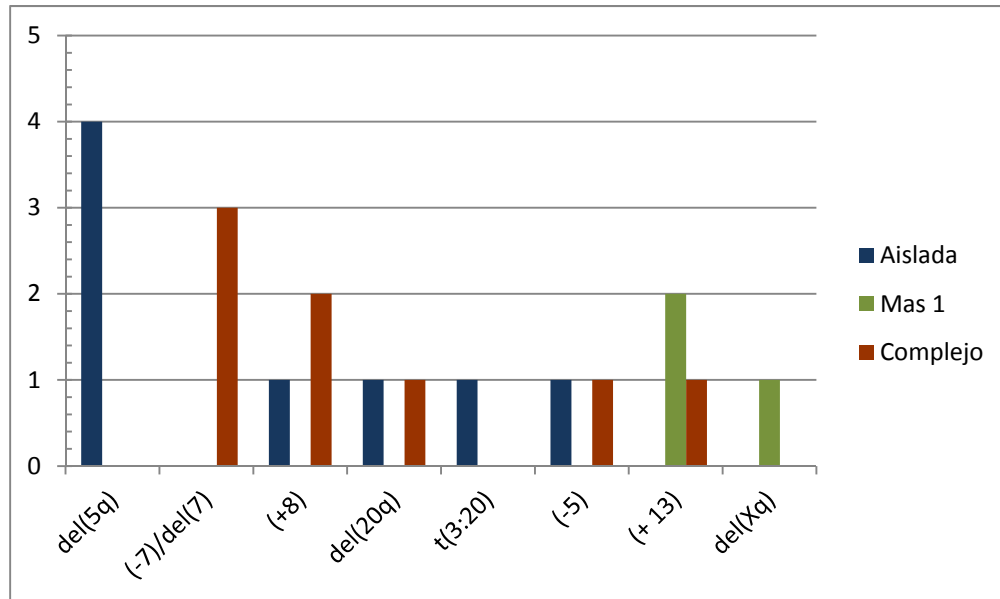
Treinta y cuatro pacientes fueron mujeres (65%). El síntoma inicial en 45 pacientes (86%) fue síndrome anémico. La hemoglobina media al diagnóstico fue de 8.2 gr/dl (min 12.9 gr/dl, máx. 12.7 gr/dl y des std 2.2 gr/dl), los leucocitos  $4.5 \times 10^3/\mu\text{L}$  (min  $0.8 \times 10^3/\mu\text{L}$ , máx.  $30 \times 10^3/\mu\text{L}$ , des std  $4.9 \times 10^3/\mu\text{L}$ ), neutrófilos  $2.3 \times 10^3/\mu\text{L}$  (min  $0.1 \times 10^3/\mu\text{L}$ , máx.  $25 \times 10^3/\mu\text{L}$ , des std  $4.0 \times 10^3/\mu\text{L}$ ), plaquetas  $131 \times 10^3/\mu\text{L}$  (min  $9 \times 10^3/\mu\text{L}$ , máx.  $672 \times 10^3/\mu\text{L}$ , des std  $147 \times 10^3/\mu\text{L}$ ) y ferritina 1343 ng/dl (min 11 ng/dl, máx. 4314 ng/dl, des std 945).

De acuerdo a los subtipos de síndrome mielodisplásico de la OMS el grupo más grande fue el de Citopenia Refractaria con Displasia Multilinaje (RCDM) con 31 pacientes (59.6%), los otros subgrupos fueron como sigue; Citopenia Refractaria con Displasia Unilinaje (RCDU) 8 (15.4%), Anemia Refractaria con Exceso de Blastos 1 (RAEB-1) 5 (9.6 %), Anemia Refractaria con Exceso de Blastos 2 (RAEB-2) 5 (9.6%) y Síndrome de 5q- en un paciente (1.9%). También se incluyeron 2 pacientes (3.8%) con diagnóstico de Leucemia Mielomonocítica Crónica con Displasia, cuadro 1.

## **10.2 Alteraciones Citogenéticas**

Se incluyeron solo pacientes en los que hubo un análisis citogenético adecuado, todos fueron referidos a 2 centros calificados para su elaboración. De los 52 pacientes incluidos en el estudio 33 presentaron cariotipo normal (63.5%) y 19 (36.5%) presentaron alguna alteración cromosómica las cuales se clasificaron como anomalías aisladas, acompañadas por una alteración adicional y como parte de un cariotipo complejo. En la grafica 1 se muestra la frecuencia de dichas alteraciones.

Grafica 1. Frecuencia de las alteraciones citogenéticas subdivididas en aislada, con una anomalía adicional y anomalías complejas.



En los pacientes con citogenética anormal la alteración aislada más frecuente en el cariotipo fue la delección del 5q que se presentó en 4 pacientes (21%), otras alteraciones aisladas incluyeron +8 en un paciente (5.3%), -5 un paciente (5.3%), 1 con del 20q (5.3%) y 1 con t (3:20) (5.3%). La alteración citogenética +13 con una anomalía adicional fue observada en 2 pacientes (10.5%) y la del (Xq) con una anomalía adicional en un paciente (5.3%). Las alteraciones en el cromosoma 7, ya sea -7 o del (7q) fueron observadas como parte de un cariotipo complejo en 3 de 19 pacientes (18.7%), no se presentaron como anomalías aisladas o en asociación con otra anomalía. La trisomía 8 formando parte de un cariotipo complejo se presentó en 2 pacientes (10.5 %). Otras alteraciones en el cariotipo que se observaron como parte de un perfil citogenético complejo fueron del (20q) en 1 paciente (5.3 %), 1 con -5 (5.3%) y 1 con +13 (5.3%).

Así la alteración citogenética más común en los pacientes con síndrome mielodisplásico fue el cariotipo complejo en 8 de 19 pacientes (42%).

Los 52 pacientes evaluados en el estudio fueron clasificados de acuerdo al riesgo citogenético del sistema IPSS resultando con cariotipo favorable o de bajo riesgo

37 pacientes (71.2%), cariotipo de riesgo intermedio 7 (13.5%) y cariotipo de riesgo alto 8 (15.4%). Adicionalmente los 52 pacientes fueron clasificados de acuerdo al sistema de clasificación pronóstica IPSS resultando con riesgo bajo 9 pacientes (17.3%), 32 con riesgo intermedio 1 (61.5%), 5 pacientes con intermedio 2 (9.6%) y alto riesgo en 6 pacientes (11.5%). También se estratificaron de acuerdo al sistema de puntaje WPSS, el grupo de muy bajo riesgo los constituyeron 6 pacientes (11.5%), bajo riesgo 11 (21.2%), riesgo intermedio 15 (28.8%), riesgo alto 10 (19.2%) y muy alto riesgo 9 (17.3%), Tabla 2.

**Tabla 2. Riesgo citogenético por IPSS, IPSS y WPSS.**

Característica	Cantidad
<b>Riesgo Citogenetico por IPSS, no. (%)</b>	
Bueno	37 (71.2)
Intermedio	7 (13.5)
Pobre	8 (15.4)
<b>IPSS, no. (%)</b>	
Riesgo bajo	9 (17.3)
Intermedio 1	32 (61.5)
Intermedio 2	5 (9.6)
Alto riesgo	6 (11.5)
<b>WPSS, no. (%)</b>	
Muy bajo	6 (11.5)
Bajo	11 (21.2)
Intermedio	15 (28.8)
Riesgo Alto	10 (19.2)
Muy Alto	9 (17.3)

IPSS: Sistema de puntaje internacional pronóstico, WPSS: Sistema de puntaje pronóstico de la Organización Mundial de la Salud.

### 10.3 Correlación de la citogenética con la clasificación de la OMS y la LMMC

La frecuencia de las anomalías cromosómicas entre los subtipos de la OMS se muestra en la tabla 3. En los pacientes con RCDU 5 de 8 presentaron cariotipo normal, las otras alteraciones del cariotipo en este subtipo de mielodisplasia fueron +8 en 1, -5 en 1 y cariotipo complejo en 1. En el grupo de RCDM 24 (77%) tuvieron cariotipo normal, 5q- en 2 (6.4%), cariotipo complejo en 2 (6.4%), del

20(q) en 1 (3.2%), t (3:20) en 1 (3.2%) y -13 mas una anomalía adicional en 1 (3.2%).

En los pacientes con RAEB-1 tres (60%) presentaron cariotipo normal y cariotipo complejo en 2 (40%), en el grupo de RAEB-2 un paciente (20%) tuvo del(5q), -13 con una anomalía adicional 1 paciente (20%) y cariotipo complejo en 3 (60%). En los pacientes con LMMC 1 (50%) presento cariotipo normal y del (Xq) con una alteración adicional 1 paciente (50%). Solo un paciente presento síndrome 5q- (anemia, trombocitosis hiperplasia de megacariocitos y del 5q).

**Tabla 3. Frecuencia de las anomalías cromosómicas entre los subtipos de mielodisplasia de la OMS y LMMC**

Subtipo de la OMS	Alteración Citogenética									
	Normal	del(5q)	+8	del(20q)	t(3:20)	-5	+13 mas 1 alteración adicional	del(Xq) mas 1 alteración adicional	Complejo	Total
RCDU	5	0	1	0	0	1	0	0	1	8
5q-	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
RCDM	24	2	0	1	1	0	1	0	2	31
RAEB-1	3	0	0	0	0	0	0	0	2	5
RAEB-2	0	1	0	0	0	0	1	0	3	5
LMMC	1	0	0	0	0	0	0	1	0	2
<b>Total</b>	<b>33</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>8</b>	<b>52</b>

RCDU: Citopenia refractaria con displasia unilínea, 5q-: deleción del brazo largo del cromosoma 5, RCDM: Citopenia refractaria con displasia multilineal, RAEB-1: Anemia refractaria con exceso de blastos 1, RAEB-2: Anemia refractaria con exceso de blastos 2, LMMC: Leucemia mielomonocítica crónica.

#### 10.4 Frecuencia del Riesgo Citogenético de acuerdo al sistema IPSS en los subgrupos de mielodisplasia de la OMS y la LMMC

La frecuencia del riesgo citogenético de acuerdo al sistema IPSS en cada subtipo de la OMS se muestra en la tabla 4. En los pacientes con RCDU 5 (62.5%) de 8 presentaron cariotipo de riesgo bajo o bueno, 2 (25%) cariotipo de riesgo intermedio y 1 (12.5%) cariotipo de alto riesgo o pobre. El paciente con Síndrome 5q- se clasificó con cariotipo favorable. En el grupo de RCDM 27 (87%) de 31 tuvieron cariotipo favorable, 2 (6.4%) cariotipo intermedio y 2 (6.4%) cariotipo pobre. En el grupo con RAEB-1 tres (60%) de 5 pacientes tuvieron cariotipo de bajo riesgo, ningún paciente presentó cariotipo de riesgo intermedio y 2 (40%) cariotipo pobre, en los pacientes con RAEB-2 ningún paciente tuvo cariotipo favorable, 2 (40%) fueron de riesgo citogenético intermedio y 3 (60%) presentaron cariotipo de alto riesgo. En los pacientes con LMMC 1 (50%) de 2 presentó cariotipo de bajo riesgo y 1 (50%) cariotipo de riesgo intermedio.

Tabla 4. Frecuencia del riesgo citogenético de acuerdo al sistema IPSS en los subgrupos de la OMS y la LMMC.

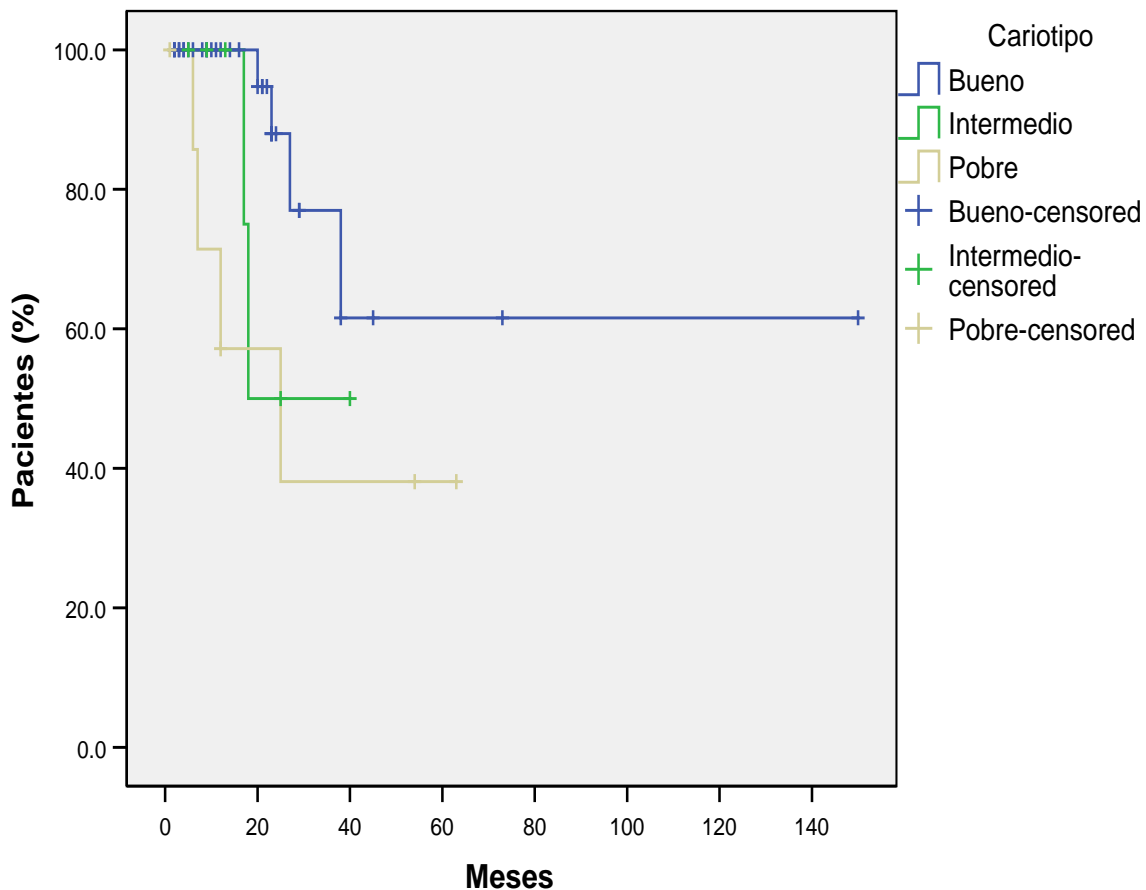
Subtipo de la OMS	Riesgo Citogenético		
	Bueno	Intermedio	Pobre
RCDU	5	2	1
5q-	1	0	0
RCDM	27	2	2
RAEB-1	3	0	2
RAEB-2	0	2	3
LMMC	1	1	0
<b>Total</b>	<b>37</b>	<b>7</b>	<b>8</b>

RCDU: Citopenia refractaria con displasia unilínea, 5q-: deleción del brazo largo del cromosoma 5, RCDM: Citopenia refractaria con displasia multilineal, RAEB-1: Anemia refractaria con exceso de blastos 1, RAEB-2: Anemia refractaria con exceso de blastos 2, LMMC: Leucemia mielomonocítica crónica.

## 10.5 Correlación de los hallazgos citogenéticos y la supervivencia.

En el 90% de los pacientes la media de seguimiento fue de 38 meses (IC de 95% 30.4-45.6). La supervivencia global del total de los pacientes fue de 78.7%. Al estratificar los pacientes de acuerdo al riesgo citogenético del sistema IPSS en los tres grupos descritos: riesgo favorable, riesgo intermedio y riesgo pobre o alto, los pacientes de riesgo bajo tuvieron una supervivencia global del 89.2% a 103.7 m (IC 95% 64.5-143) y una mortalidad de 10.8%, riesgo intermedio una supervivencia global de 71.4% a 28.7 m (IC 95% 17.7-39.7) y mortalidad de 28.6%, finalmente en los pacientes de riesgo alto la supervivencia global fue de 50% a 32.3 m (IC 95% 13-51.6) y mortalidad del 50% ( $p = 0.07$ ), ver grafica 2. En los pacientes con cariotipo normal la supervivencia global fue de 84%.

**Supervivencia (Kaplan-Meier) de los pacientes de acuerdo al riesgo citogenético definido por IPSS**





De los 10 pacientes que fallecieron 5 progresaron a leucemia mieloide aguda y de estos 2 (40%) pertenecieron al grupo de riesgo citogenético alto (Cariotipo complejo). Cuatro pacientes fallecieron como consecuencia de un proceso infeccioso, de estos 2 tenían cariotipo complejo (50%), en un paciente no se logro identificar la causa de muerte.

## **XI. DISCUSIÓN**

En el presente trabajo fueron incluidos 52 pacientes con diagnóstico confirmado de SMD y cariotipo disponible, fueron excluidos pacientes con otras patologías que cursan con citopenias y displasias en la médula ósea como la enfermedad hepática crónica.

La edad media de los pacientes fue de 60 años con un rango de 25 a 86 años, que es menor a la reportada en otras poblaciones en las que se observa que la mayor parte de los pacientes tiene más de 65 años (14).

El 65% de los pacientes fueron mujeres que contrasta con lo publicado por Solé y col. (14) que reporta mayor frecuencia de SMD en hombres, en esta serie el 57% son hombres, lo anterior es difícil de explicar, la mayor prevalencia en varones se ha relacionado con factores laborales (exposición a mielotóxicos), sin embargo en nuestra población puede tener relación con aspectos culturales, ya que es más frecuente que las mujeres acudan a los servicios médicos.

El síntoma inicial más frecuente en 86% de los pacientes fue el síndrome anémico, que es similar a lo descrito por otros autores (18).

Un dato interesante no descrito en otros estudios es el nivel de ferritina al diagnóstico que fue de 1343 ng/dl, lo cual es sugestivo de sobrecarga de hierro, quizá relacionada al tratamiento que llevaron los pacientes antes de su envío a nuestra unidad o bien a las alteraciones en el metabolismo del hierro descritas en los pacientes con SMD; se sabe que la hematopoyesis ineficaz y la hipoxia ocasionada por la anemia incrementan la absorción de hierro en el tubo digestivo de estos pacientes (19).

El grupo más grande de acuerdo a los subtipos de la OMS fue el de RCDM que se presentó en 31 pacientes (59.6%) que coincide con lo publicado por Haase y cols. (11) en cuya serie el grupo más frecuente también fue el de RCDM.

La frecuencia de las alteraciones citogenéticas fue de 36.5% que es inferior a lo descrito en la literatura, De Ángelo y cols. (2) reportan alteraciones citogenéticas en la mitad de los pacientes, sin embargo otros grupos como el de Solé y cols. (14) obtuvieron un cariotipo anormal en 47%, lo anterior no se relaciona a deficiencias en el procesamiento de las muestras ya que se reportaron en promedio 17 metafases que es consistente con adecuada calidad de los estudios citogenéticos.

En nuestra cohorte el 63.5% de los pacientes presento cariotipo normal, que en otros estudios se reporta en el 49% de los pacientes. De los cariotipos con alteraciones citogenéticas la anomalía más común fue el cariotipo complejo que se presento en 8 (42%) de 19 pacientes, en el estudio de Solé y cols. (14) el cariotipo complejo se encontró en 23.6% de los pacientes con citogenética anormal; en el grupo de Haase y cols.(11) el cariotipo complejo se presentó en 14%. El cariotipo complejo se relaciona con pobre pronóstico en la supervivencia y mayor riesgo de evolucionar a leucemia mieloide aguda y se ve con mayor frecuencia en síndrome mielodisplásicos secundarios. En nuestra población 5 (62%) de 8 pacientes tenían AREB sin antecedentes de haber recibido quimioterapia previamente para otros canceres, sin embargo, es posible que estos pacientes hayan tenido contacto con otras sustancias mielotóxicas que favorezcan la aparición de cariotipo complejo (20).

La delección del 5q en la cohorte estudiada se presento en 4 pacientes que corresponde a 20% de los pacientes con cariotipo alterado, Solé y cols. Reportan 5q- en 5.7% de su serie, Hasee y cols. (11) encontraron 5q- en el 18.5%. El síndrome 5q- fue recientemente agregado a la clasificación de la OMS, se caracteriza por anemia, trombocitosis, hiperplasia de megacariocitos y del 5q, no todos los casos presentan estas características, en el presente estudio solo 1 de los pacientes con 5q- reunió los criterios comentados. Este subgrupo de pacientes tiene respuestas hasta del 50-80% con lenalidomida (18), por tal motivo es

importante detectarlos. Al parecer pueden existir diferencias en la prevalencia del síndrome 5q- en las diferentes poblaciones, como se observa en nuestros casos con respecto a otras series; se desconoce qué factores puedan estar influyendo.

Los resultados de los cariotipos fueron clasificados de acuerdo al riesgo citogenético del sistema IPSS obteniendo cariotipo favorable en el 71.2%, riesgo intermedio en 13.5% y alto riesgo en 15.4%. En el trabajo de Solé y cols. (14) obtuvieron 62%, 22% y 16% respectivamente y en la cohorte de Hasee, y cols. (11) 58.7%, 19.4% y 21.9%. A pesar de que entre los cariotipos anormales la alteración citogenética más frecuente es el cariotipo complejo la mayoría de los pacientes (63.5%) tienen cariotipo normal lo que explica el mayor porcentaje de riesgo citogenético favorable en el estudio.

Adicionalmente los pacientes se clasificaron por el sistema WPSS el cual se basa en la clasificación de la OMS, el riesgo citogenético igual al IPSS y los requerimientos transfusionales. Pocos estudios tienen información de los síndromes mielodisplásicos de acuerdo a esta clasificación; en la cohorte estudiada el grupo de muy bajo riesgo lo constituyeron 6 pacientes (11.5%), bajo riesgo 11 (21.2%), riesgo intermedio 15 (28.8%), riesgo alto 10 (19.2%) y muy alto riesgo 9 (17.3%).

En relación a la frecuencia de las alteraciones cromosómicas entre los subtipos de la OMS en los pacientes con RCDU predominó el cariotipo normal en 62% de los pacientes, Hasee y cols. (11) observó 67.9% de cariotipo normal en el grupo de AR; en la RCDM también predominó el cariotipo normal en 77% de los pacientes estudiados en la cohorte, Hasee y cols. (11) reportaron 53.7%, en el grupo de RAEB-1 el 60% de nuestros pacientes presentaron cariotipo normal y en el RAEB-2 ninguno, Hasee y cols. (11) reportaron 45.7% y 49.6% respectivamente. En la cohorte de nuestro estudio se confirma que los pacientes con RAEB tienen la tasa más alta de cariotipo de alto riesgo, que es similar a lo descrito en otras cohortes.

En los resultados obtenidos se observó diferencia en la supervivencia en relación a los tipos de riesgo citogenético, en los pacientes con cariotipo de riesgo desfavorable la media de supervivencia fue de 103 meses, en los de riesgo intermedio de 29 meses y en los de riesgo alto 32 meses, una posible explicación de estas diferencias en los grupos de riesgo intermedio y alto son las muertes relacionadas con otros factores como los procesos infecciosos y hemorragias más que la evolución a leucemia aguda.

## **XII. CONCLUSIONES**

1. La prevalencia de las alteraciones citogenéticas en los síndromes mielodisplásicos fue de 36.5%, discretamente menor a los reportado en otros estudios.
2. El cariotipo complejo fue la alteración citogenética más frecuente (42% de los cariotipos anormales) y predominó en los pacientes con RAEB.
3. Las alteraciones citogenéticas agrupadas de acuerdo al IPSS tienen implicaciones pronósticas en la supervivencia.

### XIII. ANEXOS

Anexo 1. Criterios de los Síndromes Mielodisplásicos por la Asociación Franco-Americana-Británica

Criterios de los Síndromes Mielodisplásicos por la Asociación Franco-Americana-Británica			
Subtipo	Abreviación	Sangre Periférica	Medula Ósea
Anemia Refractaria	RA	Blastos menos 1%	Blastos menos de 5%
Anemia Refractaria con Sideroblastos en Anillo	RARS	Blastos menos 1%	Blastos menos de 5% y más de 15% de sideroblastos en anillo
Anemia Refractaria con Exceso de Blastos	RAEB	Blastos menos de 5%	Blastos 5%-20%
Anemia Refractaria con Exceso de Blastos en Transformación	RAEB-T	Blastos más del 5%	Blastos 20%-30% o Bastones de Auer
Leucemia Mielomonocítica Crónica	CMML	Monocitos más de $1 \times 10^9/L$	Menos de 30% de Blastos

Anexo 2. Clasificación de los Síndromes Mielodisplásicos por la Organización Mundial de la Salud

<b>Clasificación de los Síndromes Mielodisplásicos por la Organización Mundial de la Salud</b>				
Subtipo	Abreviación	Displasia más de 10%	Sangre Periférica	Medula Ósea
<b>Anemia Refractaria</b>	RA	Solo Eritroide	Blastos menos de 1%	Blastos menos de 5%
<b>Neutropenia Refractaria</b>	RN	Solo una línea celular	Blastos menos de 1%	Blastos menos de 5%
<b>Trombocitopenia Refractaria</b>	RT	Solo una línea celular	Blastos menos de 1%	Blastos menos de 5%
<b>Síndrome 5q-</b>	5q-Sx	Solo Eritroide	Blastos menos de 1%	Blastos menos de 5%, megacariocitos normales o incrementados con núcleo hipolobulado. Cariotipo del (5q)
<b>Anemia Refractaria con Sideroblastos en anillo</b>	RARS	Solo Eritroide	Blastos menos de 1%	Blastos menos de 5% Más de 15% de Sideroblastos en anillo
<b>Citopenias Refractarias con Displasia Multilinaje</b>	RCMD	2-3 líneas celulares	Blastos menos de 1%	Blastos menos de 5%
<b>Citopenias Refractarias con Displasia Multilinaje</b>	RCMD-RS	2-3 líneas celulares	Blastos menos de 1%	Blastos menos de 5% Más de 15% de Sideroblastos en anillo
<b>Anemia Refractaria con Exceso de Blastos-1</b>	RAEB-1	1-3 líneas celulares	Blastos menos de 5%	Blastos de 5%-9%
<b>Anemia Refractaria con Exceso de Blastos-2</b>	RAEB-2	1-3 líneas celulares	Blastos de 5% a 19% Bastones de Auer	Blastos de 10%-19% Bastones de Auer
<b>Síndrome Mielodisplásico Inclasificable</b>	MDS-U	Displasia en menos del 10% de 1-3 líneas celulares	Blastos menos de 1%	Blastos menos de 5%



Anexo 3. Sistema de Puntaje Pronóstico Internacional (IPSS)

Sistema de Puntaje Pronóstico Internacional (IPSS)					
	Puntaje				
Indicador pronostico	0	0.5	1	1.5	2.0
<b>% Blastos en Medula Osea</b>	Menos de 5	5-10	-	11-20	21-30
<b>Cariotipo<sup>a</sup></b>	Bueno	Intermedio	Pobre	-	-
<b>Citopenias<sup>b</sup></b>	0-1	2-3	-	-	-
	IPSS				
	Bajo	Intermedio 1	Intermedio 2	Alto	
Puntaje	0	0.5-1	1.5-2.0	2.5	
<b>Sobrevida Media en Años<sup>c</sup></b>	5.7	3.5	1.1	0.4	
<b>Progresión a Leucemia (25%)<sup>c</sup></b>	9.4	3.3	1.1	0.2	

<sup>a</sup> Cariotipo: Bueno; normal (46 XX y 46 XY); -Y; del (5q); del (20q). Intermedio; Todas las alteraciones no incluidas en las categorías bueno o pobre. Pobre; Cariotipo complejo (más de 3 alteraciones cromosómicas); alteraciones en el cromosoma 7.

<sup>b</sup> Citopenias: Cuenta total de neutrófilos menor a 1800, Hemoglobina menor de 10 gr/dl, Plaquetas menores de 100 mil.

<sup>c</sup> Sin tratamiento.

Anexo 4. Sistema de Puntaje Pronóstico Basado en la Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (WPSS)

**Sistema de Puntaje Pronóstico Basado en la Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (WPSS)**

Variable	0	1	2	3
<b>Categoría de la OMS</b>	RA, RARS, SMD con del (5q)	RCMD, RCMD-RS	RAEB-1	RAEB-2
<b>Cariotipo<sup>a</sup></b>	Bueno	Intermedio	Pobre	

**Requerimientos transfusionales<sup>b</sup>** No Regular

**Fibrosis en la Medula Ósea:** La presencia de fibrosis medular grado 2-3 implica un desplazamiento a un grupo de riesgo más avanzado después de haber valorado la categoría de la OMS, el cariotipo y los requerimientos de transfusiones

Grupo de Riesgo	Score	Sobrevida Media (Meses)	Progresión a Leucemia Mieloide Aguda (Probabilidad acumulada a 2 años)
<b>Muy Bajo</b>	0	141	0.03
<b>Bajo</b>	1 (o score 0 + Fibrosis)	66	0.06
<b>Intermedio</b>	2 (o score 1 + Fibrosis)	48	0.21
<b>Alto</b>	3-4 (o score 2 + Fibrosis)	26	0.38
<b>Muy Alto</b>	5-6 (o score 3-4 + Fibrosis)	9	0.8

<sup>a</sup> Cariotipo: Bueno; normal (46 XX y 46 XY); -Y; del (5q); del (20q). Intermedio; Todas las alteraciones no incluidas en las categorías bueno o pobre. Pobre; Cariotipo complejo (más de 3 alteraciones cromosómicas); alteraciones en el cromosoma 7.

<sup>b</sup> La Dependencia a Transfusión de Concentrados Eritrocitarios es definida como aquellos pacientes que se transfunden al menos 1 unidad de CE cada 8 semanas durante un periodo de 4 meses. <sup>c</sup> La Fibrosis Medular debe ser evaluada de acuerdo al Consenso de Criterios Europeo.

ANEXO 5. Hoja de Recolección de Datos

Instituto Mexicano del Seguro Social  
 Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI Dr. Bernardo Sepúlveda  
 Servicio de Hematología  
 Hoja de Recolección de Datos Clínica de Mielodisplasia

Nombre \_\_\_\_\_ Genero \_\_\_\_\_ Edad \_\_\_\_\_  
 Ocupación \_\_\_\_\_ Estado Civil \_\_\_\_\_ Escolaridad \_\_\_\_\_  
 Origen y residencia \_\_\_\_\_

Antecedente Familiar de Enfermedades Hematológicas

\_\_\_\_\_

Tabaquismo \_\_\_\_\_ Alcoholismo \_\_\_\_\_ Otras  
 toxicomanías \_\_\_\_\_ Exposición a mielotóxicos \_\_\_\_\_  
 Tipo sanguíneo \_\_\_\_\_

Comorbilidades y su tratamiento \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Fecha del Diagnostico de la Mielodisplasia \_\_\_\_\_  
 Subtipo de Mielodisplasia (OMS) \_\_\_\_\_  
 Datos Clínicos Relevantes

Plaquetas al diagnostico \_\_\_\_\_ Hemoglobina \_\_\_\_\_ Leucocitos  
 \_\_\_\_\_ Neutrófilos \_\_\_\_\_ Ferritina \_\_\_\_\_ Nivel de EPO \_\_\_\_\_ Otros  
 estudios de Laboratorio \_\_\_\_\_  
 AMO

Cariotipo \_\_\_\_\_ IPSS  
 \_\_\_\_\_ WPSS \_\_\_\_\_

Estudios de Imagen

\_\_\_\_\_

Medicamentos Empleados

\_\_\_\_\_

Soporte transfusional

\_\_\_\_\_

Seguimiento							
Fecha	Hb gr/dl	Leu/ml	Neu/ ml	Pla/ml	Mon/ MI	Ferritina	Tratamiento

#### **XIV. BIBLIOGRAFIA**

1. Komrokji R, Zhang L, Bennett J, et al. Myelodysplastic Syndromes Classification and Risk Stratification. *Hematol Oncol Clin N Am* 2010; 24: 443–457.
2. De Angelo D, Stone R, et al. Myelodysplastic Syndrome: Biology and Treatment. *Hematology Basic Principles and Practice* 2009; Chapter 67: 1051-1072.
3. Cazzola M, Malcovati L. Prognostic Classification and Risk Assessment in Myelodysplastic Syndromes. *Hematol Oncol Clin N Am* 2010; 24: 459–468.
4. Tefferi A, Vardiman JW. Myelodysplastic syndromes. *New Engl J Med* 2009; 1872; 361.
5. Sekeres M. The Epidemiology of Myelodysplastic Syndromes. *Hematol Oncol Clin N Am* 2010; 24: 287–294.
6. Cazzola M, Malcovati L. Myelodysplastic syndromes—coping with ineffective hematopoiesis. *N Engl J Med* 2005;352:536.
7. Bejar R, Levine R, Ebert B. Unraveling the Molecular Pathophysiology of Myelodysplastic Syndromes. *J Clin Oncol* 2011; 29: 504-515.
8. Bryan J, Jabbour E, Prescott H, et al. Current and Future Management Options for Myelodysplastic Syndromes. *Drugs* 2010; 70 (11): 1381-1394.
9. Greenberg P, et al: International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes (published erratum appears in *Blood* 91:1100, 1998). *Blood* 1997; 89:2079.
10. Vardiman J, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009;114: 937.
11. Haase D, et al: New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: Evidence from a core dataset of 2124 patients. *Blood* 2007; 110: 4385.
12. Nimer S, et al: Myelodysplastic Syndromes. ASH 50th anniversary review. *Blood* 2008; 111: 4841-4851.

13. Kaushansky K, et al. Myelodysplastic Syndromes. Williams Hematology Eighth Edition 2010. Chapter 88.
14. Solé F, et al: Identification of novel cytogenetic markers with prognostic significance in a series of 968 patients with primary myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2005; 90 (9): 1168-1178.
15. Garcia-Manero G, et al. Myelodysplastic syndromes: 2011 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am. J. Hematol.* 2011; 86: 491-498.
16. Della Porta MG, et al. Clinical relevance of bone marrow fibrosis and CD34-positive cell clusters in primary myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2009; 27: 754.
17. Schechter J, Galili N, Raza A. Refining existing therapy through improved biologic insights. *Blood Reviews* 2012; 26: 73-80.
18. List A, Kurtin S, Roe DJ, Buresh A, et al. Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. *NEJM* 2005; 352: 549-57.
19. Leitch HA, et al. Controversies surrounding iron chelation therapy for MDS. *Blood Reviews* 2011; 25: 17-31.
20. Brandt L: Exposure to organic solvents and risk of haematological malignancies. *Leuk Res* 1992; 16: 67.