



# **PREVALENCIA PARA SINDROMES MIELODISPLASICOS EN POBLACION DERECHOHABIENTE DE PETROLEOS MEXICANOS**

Investigador Responsable

**Dra. Libia Eurídice Cordero Lima**

Para presentación en:

**TESIS DE POSGRADO**

Para obtener el título de especialista en:

**MEDICINA INTERNA**

**HOSPITAL CENTRAL NORTE PETRÓLEOS MEXICANOS**

Investigador Asociado:

Dr. Francisco J. Mijangos Huesca

Jefe de Hematología Hospital Central Norte Petróleos Mexicanos.



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.

## *Dedicatoria*

*A mi amado esposo, mis queridos padres y hermano y a la nueva luz de mi vida Alana Key, que aunque aun no te conozco chiquitita, espero ansiosa el día en que pueda tenerte entre mis brazos.*

## AGRADECIMIENTOS

*En primer lugar agradezco a Dios, por ayudarme a terminar este proyecto, gracias por darme la fuerza y el coraje para hacer este sueño realidad, por ponerme tantas pruebas y por estar conmigo en cada momento de mi vida. Por cada regalo de gracia que me ha dado y que inmerecidamente he recibido, por enseñarme que en este camino el esforzarse no es suficiente, sino que hay que ser siempre cada día mejor.*

*Agradezco la oportunidad que el Hospital Central Norte me brindó para mi formación académica, a todos los pacientes que me permitieron aprender de sus enfermedades y que de manera directa o indirecta hicieron de mí una mejor persona, al entender su sufrimiento y en ocasiones en dejarlos ir. Gracias a mi titular de curso el Dr. Luis Castro D'Franchis que me dio la oportunidad de formarme como especialistas en Petróleos Mexicanos y a mis maestros el Dr. Oscar Terán, Dr. Mendiola Nuñez, Dr. Ruíz Haro y Dr. Miguel Labastida por los conocimientos que compartieron a través de 4 años. Al personal de enfermería, laboratorio, rayos X y a mis compañeros de trabajo que tanto esfuerzo pusimos para llegar hasta aquí.*

*Pero en particular agradezco a mi maestro y amigo el Dr. Francisco Javier Mijangos por el apoyo otorgado para este proyecto y por orientar y apoyarme en momentos de desesperación y alentarme a luchar para llegar a mi objetivo.*

*A mis padres Antonio Cordero y Virginia Lima, por todo el apoyo que me han brindando desde la infancia hasta ahora, y porque siempre han trabajado para darnos lo mejor a mi hermano y a mí. A través de estas líneas quiero agradecerles lo mucho que han dado y por ser los mejores padres del mundo y porque nunca nos faltó nada, gracias por los consejos, apoyo, desvelos, preocupaciones y amor incondicional que me han brindado.*

*A mi hermano Marco Antonio Cordero, por aguantar a la hermana mayor y por preocuparse por mí cuando las cosas me salían mal. Sigue adelante con ese proyecto de vida que tienes, porque sabes que me siento orgullosa de tener un hermano como tú, mi ejemplo de esfuerzo por los sueños.*

*Pero en especial, quiero agradecer al amor de mi vida, Mario E. Key, por apoyarme y creer en mí, por estar conmigo en esas noches de desvelo, por amarme tal como soy y porque desde que lo conocí supe que era el hombre de mis sueños, junto a él me han pasado las cosas más increíbles. Gracias por hacerme la mujer más feliz del mundo al regalarme lo más maravilloso, una bebé, que con tantas ansias esperamos.... TE AMO!!*

## INDICE

|  |    |
|--|----|
| 1) INTRODUCCION .....                    | 5  |
| 2) MARCO TEORICO.....                    | 7  |
| 3) PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....       | 15 |
| 4) JUSTIFICACION.....                    | 15 |
| 5) OBJETIVOS.....                        | 16 |
| 6) HIPOTESIS.....                        | 17 |
| 7) MEDICION Y ANALISIS DE VARIABLES..... | 17 |
| 8) MATERIAL Y METODOS.....               | 19 |
| 9) RESULTADOS.....                       | 20 |
| 10) DISCUSION.....                       | 29 |
| 11) BIBLIOGRAFIA.....                    | 30 |

## INTRODUCCIÓN

Los síndromes mielodisplásicos inicialmente se consideraron discrasias sanguíneas, posteriormente con el análisis de sus características clínicas se identificaron como enfermedades preleucemias, sin embargo esto causaba aun gran controversia por que el médico no le definía adecuadamente al paciente en que momento tendría una leucemia o cuales serían las condiciones para su manejo, es así como surgen grupo colaborativos como la FAB que ya en un análisis mas completo identifica agrupando estas patologías en 5 entidades nosológicas que conforman el grupo de síndromes mielodisplásicos cuya característica principal es la mielopoyesis clonal derivada de las células madre con alteración en la proliferación y diferenciación.

Los pacientes con síndrome mielodisplásico suelen presentar defectos de la maduración de la serie mieloide, anemia y otras citopenias, dimorfismos de los glóbulos rojos que incluyen macrocitos ovoides, hiposegmentación nuclear e hipogranulación de los neutrófilos y plaquetas, en el frotis de sangre periférica, sideroblastos en anillo que reflejan la acumulación anormal de hierro en las mitocondrias, así como una médula ósea hipercelular con “cambios megaloide”, megacariocitos atípicos e hiperplasia eritroide.

En los últimos 25 años, se han descrito sistemas de clasificación que tratan de estimar el riesgo de muerte o de transformación a leucemia en pacientes con Síndrome Mielodisplásico. La mayoría de estos estudios identifican factores de riesgo, por lo que se han creado dos sistemas de clasificación: (Franco-Americano-Británica) [FAB] y la Organización Mundial de la Salud [OMS], así como un sistema de puntuación pronóstico, siendo el principal el Sistema de Puntuación Pronóstico Internacional [IPSS]

El IPSS es la herramienta más utilizada para la evaluación pronóstica de los pacientes con Síndrome Mielodisplásico, se basa en la primacía del número de líneas hematopoyéticas afectadas por citopenias, hallazgos citogenéticos y el porcentaje de blastos de la médula ósea, categorizándolas en cuatro pronósticos: bajo riesgo, riesgo intermedio 1, riesgo intermedio 2, y alto riesgo. Este sistema se basa en la clasificación de la FAB y es aplicable al sistema de clasificación de la OMS. Desafortunadamente este sistema sobreestima la importancia clínica de severidad (potencialmente mortal) señalados como neutropenia y trombocitopenia sobre la necesidad de determinación en la intervención terapéutica.

Los objetivos del tratamiento en los pacientes son mejorar la supervivencia global, disminuir el tiempo de progresión a Leucemia Mielomonocítica Aguda, controlar los síntomas relacionados con las citopenias y mejorar la calidad de vida. El tratamiento óptimo para cada paciente dependerá de la edad del mismo, su estado general y de la categoría pronóstica.

La incidencia mundial es de 6 a 20 casos por 100000 habitantes. En México, la incidencia real es desconocida, asimismo se ha sugerido que infecciones virales o sustancias tóxicas pueden participar en el desarrollo de la enfermedad, involucrando a nuestra población por las sustancias agregadas y producidas en el Petróleo, que no han sido definidas o estudiadas.

La prevalencia de la Mielodisplasia en la población petrolera tiene incremento relacionada a la exposición de hidrocarburos y derivados del petróleo en comparación con la población de familiares y la reportada en la literatura nacional.

El problema radica en la gran variabilidad clínica de los pacientes y los diferentes esquemas de clasificación, debido a que no se identifica en forma adecuada el diagnóstico de una serie de pacientes con sospecha de Síndrome Mielodisplásico; por lo que la aplicación de las nuevas escalas diagnósticas serán de utilidad para conocer el pronóstico de la enfermedad en el paciente, ya que hasta el momento no tenemos conocimiento de estudios similares que se hayan realizado y publicado en hospitales latinoamericanos o de otros países en desarrollo, por lo que necesario identificar la incidencia y prevalencia de los síndromes mielodisplásicos asociados a riesgos ocupacionales en la población petrolera comparados con la población abierta.

## MARCO TEÓRICO

Los síndromes mielodisplásicos primarios son un grupo de entidades clínicas, que han sido al largo del tiempo identificadas de diferente forma, inicialmente se consideraron discrasias sanguíneas, posteriormente con su análisis de sus características clínicas se identificaron como enfermedades preleucémias, sin embargo esto causaba aun gran controversia por que el médico no le definía adecuadamente al paciente en que momento tendría una leucemia o cuales serían las condiciones para su manejo, es así como surgen grupo colaborativos como la FAB que ya en un análisis mas completo identifica agrupando estas patologías en 5 entidades nosológicas que conforman el grupo de síndromes mielodisplásicos. Su característica principal es la mielopoyesis clonal derivada de las células madre con alteración en la proliferación y diferenciación.

Los pacientes con síndrome mielodisplásico suelen presentar defectos de la maduración de la serie mieloide, anemia y otras citopenias, dimorfismos de los glóbulos rojos de la población que incluye macrocitos ovoides, hiposegmentación nuclear e hipogranulación de los neutrófilos y plaquetas en el frotis de sangre periférica, sideroblastos en anillo que reflejan la acumulación anormal de hierro en las mitocondrias, así como una médula ósea hiperplásica con “cambios megaloide”, megacariocitos atípicos e hiperplasia eritroide [1].

Los síndromes mielodisplásicos, probablemente se originen a partir de una raíz primitiva celular. El inicio de la mutación o vía molecular se desconoce dada la heterogeneidad histológica y citogenética, sin embargo la enfermedad en sus diversas formas, probablemente constituye un grupo de entidades molecularmente diferentes con grados variables de hematopoyesis ineficaz y susceptibilidad a la transformación leucémica.

Por otra parte, las mutaciones secundarias, la haploinsuficiencia, los cambios epigenéticos y las respuestas alteradas a las citocinas, el sistema inmune y el estroma de la médula ósea contribuyen también al fenotipo de la enfermedad.

Los estudios realizados en paciente con Síndrome Mielodisplásicos y cariotipos anormales han demostrado la presencia de poblaciones mieloides clonales, definiendo así en la actualidad que se subdividen los riesgos de progresión y sobrevida en relación a los resultados obtenidos en estos cariotipos. También se ha visto que las células mesenquimales, células endoteliales circulantes y células madre hematopoyéticas muy primitivas, pueden pertenecer al clon patológico [1]. Estas últimas dan lugar a un fenotipo similar al del Síndrome Mielodisplásico cuando se trasplantan en ratones con inmunodeficiencia severa, cumpliendo así



con el criterio principal para ser consideradas células madre neoplásicas. La célula madre hematopoyética puede tener gran relevancia para el tratamiento, puesto que su estado de latencia y el contacto con el nicho hematopoyético las pueden proteger de la acción de los agentes quimioterápicos, lo que podrían ser la causa de la respuesta transitoria de estas enfermedades.

Puesto que las células madre clonales y policlonales probablemente coexisten en los Síndrome Mielodisplásicos, las diferencias biológicas e inmunofenotípicas entre estos dos tipos de células, podrían utilizarse para el desarrollo de terapias dirigidas específicamente contra las células clonales [2].

El síndrome se ha atribuido a una sensibilidad anormal a la apoptosis en las células progenitoras, a la capacidad de respuesta limitada de estas células, a los factores de crecimiento y a los mecanismos epigenéticos de metilación del ADN y acetilación de las histonas con la subsecuente alteración de la transcripción genética. La metilación anormal de la transcripción es universal en los pacientes con síndrome mielodisplásicos y el número de loci implicados es mayor en la enfermedad de alto riesgo y durante la progresión de la enfermedad.

La evaluación de laboratorio pone de manifiesto en casi todos los pacientes con Síndrome Mielodisplásico una anemia hipoproliferativa con una respuesta inadecuada de los reticulocitos. La anemia puede ser macro normocítica y con menor frecuencia puede ser microcítica. La neutropenia y/o la trombocitopenia pueden acompañar a la anemia; se observa pancitopenia en aproximadamente la mitad de los pacientes. La neutropenia o trombocitopenia aisladas son poco frecuentes y se ven en menos del 5% de los casos [3].

La anemia macrocítica per se sola o con presencia de neutrofilia, monocitosis o trombocitosis debe hacer sospechar otra posibilidad diagnóstica como infecciones o inflamaciones, o asociaciones con recuentos de plaquetas normales o elevadas como la delección aislada del brazo largo del cromosoma 5 (5q-).

La displasia en la médula ósea en al menos el 10% de las células de un linaje mieloide específico es la característica cardinal de los Síndromes Mielodisplásicos, en algunos pacientes, especialmente aquello con sideroblastos en anillo, puede verse un patrón de dimorfismo en el frotis de sangre periférica, donde se observa una población de eritrocitos normocrómica o hipocrómica. En la médula ósea, las características morfológicas de diseritropoyesis incluyen asincronía nuclear/citoplasma, vacuolización del citoplasma, multinucleación, lobulaciones nucleares, y el aumento de cariorrexis [2]. La maduración de la serie eritroide puede estar desplazada hacia la izquierda, siendo poco común una parada completa de la maduración. Tras la tinción de Perls puede observarse la presencia de sideroblastos en anillo, donde cinco o más gránulos de hierro rodean al menos

un tercio de la circunferencia nuclear, reflejando un acúmulo de hierro anormal en las mitocondrias. La sangre puede mostrar blastos circulantes, pero la proporción no debe alcanzar el 20%, en cuyos casos el diagnóstico sería la leucemia aguda. La presencia de bastones de Auer no excluye el diagnóstico de Síndrome Mielodisplásico, mientras que exista menos de 20% de blastos en la sangre periférica y en la médula ósea.

Las características morfológicas de disgranulopoyesis se pueden ver en sangre periférica y en el aspirado de médula ósea, e incluyen hipogranularidad citoplasmática e hiposegmentación nuclear (la llamada pseudo-Pelger-Hüet o anomalía Pelgeroide). La hipersegmentación nuclear es menos común y se debe descartar una deficiencia de vitamina B12 o folato; cuando se ven en Síndromes Mielodisplásicos neutrófilos hipersegmentados suelen ser con puentes anormales de cromatina. Y en los paciente con anomalías 17q/p53, los neutrófilos pueden ser anormalmente pequeños con núcleo condensado y unilobular o no segmentado. También pueden verse anomalías de granulación tipo Chediak-Higashi [4].

La presencia de monocitos anormales o el aumento de sus precursores inmaduros, especialmente promonocitos, es un hallazgo compatible con una Neoplasia Mielomonocítica.

La proporción de blastos circulantes y medulares, constituyen una de las piedras angulares en la clasificación de los Síndromes Mielodisplásicos. Debido a las diferencias en el pronóstico y la toma de decisiones asociados con estas proporciones de blastos, se requieren un recuento manual de cifras de por lo menos 300 células, en extensiones bien preparadas y con unas muestras adecuada de sangre periférica y de médula ósea. En particular, el Grupo Internacional de Trabajo en la morfología, recomienda un recuento manual de 500 células, debido a las diferencias en el pronóstico, asociado a las pequeñas diferencias en la proporción de blastos circulantes.

Los megacariocitos displásicos pueden tener núcleos hipolobulados o pueden tener lóbulos nucleares anormalmente separados. Las plaquetas pueden ser anormalmente grandes o hipogranulares. En los Síndrome Mielodisplásicos asociados con delección aislada (5q-), los megacariocitos característicamente presentan núcleos hipolobulados [4].

Las anomalías citogenéticas han sido encontradas en el diagnóstico de 20 a 70% de los pacientes con variantes de los síndromes mielodisplásicos. Siendo las anomalías más frecuentes el 5q, monosomía 7q, trisomía 8 y 20q. Se han detectado anomalías del inmunofenotipo por citometría de flujo en los precursores eritroides y mielomonocíticos, hasta en un 90% a 95% de los casos de pacientes diagnosticados por criterios morfológicos y/o citogenéticos. Este alto grado de

correlación con la morfología y la citogenética han sugerido un posible papel de esta metodología para el análisis de inmunofenotipo por citometría de flujo en el diagnóstico. En particular, en situaciones en que los hallazgos morfológicos son límite y los resultados de los análisis citogenéticos son normales o no informativos, se han sugerido que la detección de tres o más anomalías inmunofenotípicas por citometría podría considerarse como diagnóstico sugerente de un Síndrome Mielodisplásico [2].

Aproximadamente el 50% de los pacientes con Síndrome Mielodisplásicos primarios presentan anomalías cromosómicas clonales, aunque esta cifra varía en función de los subtipos, que van desde ninguna anomalía, detectado por bandas-G o hibridación in situ fluorescente en el subtipo de muy bajo grado o anemia refractaria, hasta el 80% entre los pacientes con exceso de blastos.

Aunque la presencia de anomalías cromosómicas clonales normalmente implican un proceso neoplásico y por lo tanto pueden ayudar en el diagnóstico, es preciso señalar que ciertas anomalías, como la trisomía 8, la pérdida del cromosoma Y considerado un fenómeno relacionado con la edad, del 20q, y la trisomía 15, cuando se ven como anomalías únicas, no necesariamente indican un Síndrome Mielodisplásico. Por otra parte, otras anomalías como la monosomía 7, del 7q, 1(17q) y t(17p), no son sólo diagnósticas, sino que también auguran un pronóstico adverso.

Además, ciertas alteraciones citogenéticas, se asocian con fenotipos y características clínicas, así cuando se presenta como una anomalía aislada, la del (5)(q13q33) se asocia con la presencia de megacariocitos pequeños e hipolobulados, con un curso clínico relativamente indolente y buen pronóstico, y con excelente respuesta clínica, hematológica y citogenética a lenalidomida. Otra anomalía con clínica diferencial es la del (17q), que se asocia con la presencia de células pseudo-pelger-Hüet, con vacuolas pequeñas, una delección de TP53 y un riesgo relativamente alto de transformación leucémica [1].

El análisis citogenético proporciona así información valiosa en el diagnóstico y el pronóstico en la evaluación de pacientes, siendo estos resultados incorporados en casi todos los últimos sistemas de puntuación pronóstica.

El papel del inmunofenotipo en la cuantificación de blastos, merece una consideración especial; las proporciones de blastos en la sangre y en la médula como se indica en los diversos sistemas de clasificación y pronóstico, se basan en el recuento diferencial derivado de una evaluación morfológica. En general, para la cuantificación de blastos, hay buena correlación entre el inmunofenotipaje por citometría de flujo y la morfología basada en el recuento diferencia manual.

La hematopoyesis ineficaz y especialmente la eritropoyesis, está ligada a un exceso de muerte celular y a una maduración defectuosa. La inhibición de la activación de la caspasa 8 y/o la liberación del citocromo C, proviene la apoptosis de los eritroblastos. Se ha demostrado que una vía dependiente de Fas, relacionada con la sobre-exposición del receptor de muerte Fas y su ligando FasL, está involucrada en el descenso de la expresión génica eritroide y la maduración terminal, alterando procesos a nivel del retículo endoplásmico y la mitocondria [3].

En el síndrome 5q-, un hallazgo común es la diseritropoyesis, estando relacionado con la haploinsuficiencia y está implicada en la biogénesis de éste. Así mismo, alteraciones en la integridad del ribosoma, derivados de la inactivación alélica de los genes RPS 19 y RPS 20, desencadena estabilización de p53, provocando hipoplasia eritroide debida a muerte por apoptosis acelerada de los progenitores y anemia macrocítica, demostrando que la estabilización de p53 es un efector clave en las manifestaciones hematopoyéticas.

En la anemia sideroblástica la pérdida de expresión de la proteína ABCB7, puede ser la base de la alteración en el metabolismo de hierro. En otros Síndromes Mielodisplásicos con diseritropoyesis, es común la observación de una pérdida prematura de GATA-1 [6].

Los estudios de expresión génica realizados en las células progenitoras (identificadas por marcadores de superficie como AC133 o CD34) y en neutrófilos de pacientes, han mostrado la heterogeneidad de la enfermedad a nivel molecular, las diferencias en la expresión de genes entre enfermedades de bajo riesgo y alto riesgo y las diferencias específicas de la citogenéticas entre las subcategorías de los Síndrome Mielodisplásicos. Se requieren estudios adicionales para determinar el valor de las firmas de expresión génica para clasificar a la enfermedad o preceder transformaciones leucémicas.

Los estudios de expresión génica en los Síndrome Mielodisplásicos también han puesto de manifiesto que hay genes infra o sobre-expresados cuya contribución individual al desarrollo de la enfermedad no se ha establecido de forma definitiva.

El criterio mínimo para el diagnóstico morfológico es la displasia en al menos 10% de las células de cualquiera de la línea mieloide y de acuerdo con la Organización Mundial de la salud (OMS) para la clasificación de cánceres hematológicos del 2008, requiere un conteo de blastos de menos del 5% en la médula ósea y menos del 1% en la sangre periférica y por lo menos 15% de sideroblastos en anillo en la población precursora eritroide [5,6].

En los últimos 25 años, se han descrito sistemas de clasificación que tratan de estimar el riesgo de muerte o de transformación a leucemia en pacientes con

Síndrome Mielodisplásico. La mayoría de estos estudios identifican factores de riesgo, por lo que se han creado dos sistemas de clasificación: (Franco-Americano-Británica) [FAB] y la Organización Mundial de la Salud [OMS], así como un sistema de puntuación pronóstico, siendo el principal el Sistema de Puntuación Pronóstico Internacional [IPSS] [5].

La primera clasifica en 5 subcategorías: Anemia refractaria (AR), Anemia Refractaria con sideroblastos en anillo (ARSA), Anemia Refractaria con Exceso de Blastos (AREB), Anemia Refractaria con Exceso de Blastos en Transformación (AREB-T) y Leucemia Mielomonocítica Crónica (LMMC) (Tabla 1).

**Tabla 1** *Clasificación FAB*

| TIPO  | BLASTOS EN      | BLASTOS EN SANGRE |
|---|-----------------|-------------------|
|   | MÉDULA ÓSEA (%) | PERIFÉRICA (%)    |
| Anemia Refractaria (AR)   | <5              | <1                |
| Anemia Refractaria con Sideroblastos en Anillo (ARSA)               | <5              | <1                |
| Leucemia Mielomonocítica Crónica (LMMC)                             | <20             | <5                |
| Anemia Refractaria con Exceso de Blastos (AREB)                     | 5-20            | <5                |
| Anemia Refractaria con Exceso de Blastos en Transformación (AREB-T) | 20-30           | <5                |

Sin embargo ha sido modificada por la clasificación de la OMS (Tabla 2), debido a que registra el número de displasias en las diversas líneas celulares, separa las anomalías citogenéticas como la 5q y señala el umbral máximo de porcentaje de blastos [6]. Reduciendo el nivel de blastos necesario para el diagnóstico de LMA (20%), con lo que la categoría AREB-T se convertía en LMA, colocando a la LMMC en una nueva categoría de Neoplasia Mieloide, que tiene características mielodisplásicas y mieloproliferativos (SMD-NMP), y reconociendo la displasia multilineal y la deleción 5q aislada, como formas de la enfermedad con rasgos distintivos. El concepto de este nuevo sistema es que la clasificación de las neoplasias hematopoyéticas no debe basarse solamente en los hallazgos morfológicos, sino también en el uso de información clínica, genética, inmunofenotípica y biológica, para definir entidades separadas de la enfermedad. Sin embargo, como aún no se ha descubierto, un solo marcador fiable biológico o genético, que identifique toso o casi todos los casos, la morfología continúa siendo la herramienta más importante para la clasificación de los Síndromes Mielodisplásicos [6].

**Tabla 2** Clasificación OMS 2008

| ENFERMEDAD  | HALLAZGOS EN   |   |
|---|--|---|
|   | SANGRE PERIFÉRICA  | MÉDULA ÓSEA   |
| Citopenia Refractaria con Displasia Unilínea (CRDU):<br>Anemia Refractaria (AR);<br>Neutropenia Refractaria (NR);<br>Trombocitopenia Refractaria (TR) | Unicitopenia o bicitopenia<br>Blastos: <1%   | Displasia unilínea: en >10% de las células de una línea mieloide<br>Blastos: <5%<br>Sideroblastos en anillo: <15%   |
| Anemia Refractaria con Sideroblastos en Anillo (ARSA)   | Anemia<br>No blastos   | Diseritropoyesis<br>Blastos: <5%<br>Sideroblastos en anillo: ≥15%   |
| Citopenia Refractaria con Displasia Multilínea (CRDM)   | Citopenia(s)<br>Blastos: <1%<br>Sin bastones de Auer<br>Monocitos: <1x10 <sup>9</sup> /L         | Displasia en >10% de las células en > 2 líneas mieloideas<br>Blastos: <5%<br>Sin bastones de Auer<br>Sideroblastos en anillo: +/-15%  |
| Anemia Refractaria con Exceso de Blastos - 1 (AREB-1)   | Citopenia(s)<br>Blastos: <5%<br>Sin bastones de Auer<br>Monocitos: <1x10 <sup>9</sup> /L         | Displasia unilínea o multilínea<br>Blastos: 5-9%<br>Sin bastones de Auer  |
| Anemia Refractaria con Exceso de Blastos - 2 (AREB-2)   | Citopenia(s)<br>Blastos: 5-19%<br>Con o sin bastones de Auer<br>Monocitos: <1x10 <sup>9</sup> /L | Displasia unilínea o multilínea<br>Blastos: 10-19%<br>Con o sin bastones de Auer  |
| Síndrome Mielodisplásico Inclasificable (SMD-I)   | Citopenias<br>Blastos <1%  | Displasia inequívoca en al menos el 10% de las células de una o más líneas mieloideas cuando se acompañan de una anomalía citogenética considerada como diagnóstico presuntivo de SMD<br>Blastos: <5% |
| Síndrome Mielodisplásico con del(5q) aislada  | Anemia<br>Plaquetas: normales o aumentadas<br>Blastos: < 5%                                      | Megacariocitos con núcleo hipolobulado<br>Blastos: <5%<br>5q- (única anomalía)<br>Sin bastones de Auer  |

El IPSS es la herramienta más utilizada para la evaluación pronóstica de los pacientes con Síndrome Mielodisplásico, se basa en la primacía del número de líneas hematopoyéticas afectadas por citopenias, hallazgos citogenéticos y el porcentaje de blastos de la médula ósea, categorizándolas en cuatro pronósticos: bajo riesgo, riesgo intermedio 1, riesgo intermedio 2, y alto riesgo (Tabla 3). Este sistema se basó en la clasificación de la FAB y es aplicable al sistema de clasificación de la OMS. Desafortunadamente este sistema sobreestima la importancia clínica de severidad (potencialmente mortal) señalados como neutropenia y trombocitopenia sobre la necesidad de determinación en la intervención terapéutica [5].

**Tabla 3 Sistema de estratificación pronóstica según citogenética**

| GRUPO        | CARIOTIPO  | SUPERVIVENCIA<br>(meses) |
|--------------|--|--------------------------|
| Favorable    | 5q-, 12p-, 20q-, +21, -Y, 11q-, t(11(q23)), normal, cualquier anomalía doble que incluya 5q-.                          | 51                       |
| Intermedio-1 | +1q, 3q21/q26, +8, t(7q), +19, -21, cualquier otra anomalía, cualquier anomalía doble sin incluir anomalías en 5q o 7. | 29                       |
| Intermedio-2 | -X, -7 or 7q-, cualquier anomalía doble que incluya -7 o 7q-, complejo con 3 anomalías.                                | 15.6                     |
| Desfavorable | Complejo con más de 3 anomalías.   | 5.9                      |

Los objetivos del tratamiento en los pacientes son mejorar la supervivencia global, disminuir el tiempo de progresión a Leucemia Mielomonocítica Aguda, controlar los síntomas relacionados con las citopenias y mejorar la calidad de vida. El tratamiento óptimo para cada paciente dependerá de la edad del mismo, su estado general y de la categoría pronóstica.

En la actualidad, el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos es el único tratamiento curativo, sin embargo solo un 25% de los pacientes son candidatos a este tratamiento, ya que la edad promedio al momento del diagnóstico supera los 70 años. Además el trasplante alogénico asocia con una alta tasa de mortalidad relacionada con el trasplante (aproximadamente 39% a 1 año), una supervivencia libre de enfermedad aproximadamente del 29% a los 5 años, y una enfermedad injerto contra huésped crónica que presentan aproximadamente el 15% de los trasplantados en un año.

El tratamiento con agentes hipometilantes (azacitidina, decitabina) produce mejores tasas de respuesta en comparación con el tratamiento de soporte y en algunos casos retrasa el tiempo de progresión a LMA. Se ha demostrado que el tratamiento.

El uso de quimioterapia de inducción en estos paciente, produce remisiones completas en más del 50% de los pacientes, pero a diferencia de los pacientes con LMA de novo, no altera la historia natural de la enfermedad y presenta una alta tasa de recaídas [5.6].

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El identificar la prevalencia de Síndromes Mielodisplásicos en la población petrolera para así determinar la incidencia real a nivel nacional de los Servicios de Salud de Petróleos Mexicanos, para optimizar los recursos hospitalarios en cuanto a diagnóstico certero y tratamiento específico

## **JUSTIFICACIÓN**

Los Síndrome Mielodisplásico tienen un pico de frecuencia en pacientes mayores de 50 años sin embargo se puede presentar desde la infancia. En EU y otros países se ha iniciado el censo de prevalencia de esta enfermedad ya que el no diagnosticarla adecuada y oportunamente impacta en forma importante la economía y repercusión en la calidad de vida o sobrevida del paciente cuando se presentan estos casos. La incidencia mundial se reconoce del 6 hasta 20 casos por 100000 habitantes. Las estrategias de detección y de tratamiento actualmente en estos países se fundamentan en los casos calculados que se tiene por año. Aun así se maneja un subregistro ya que muchos casos se presentan como anemias persistentes o refractarias que no tienen un diagnóstico etiológico definido.

El diagnóstico actualmente está mejor definido, con un índice pronóstico que se acerca a valorar mejor el pronóstico de la enfermedad, sin embargo en México aun no se determina adecuadamente la incidencia como país y se inician registros por algunas instituciones, asimismo la nueva clasificación y el IPSS no es aplicado en todos los pacientes.

Se sugiere sin comprobarse que algunos derivados del petróleo y sustancias tóxicas pueden contribuir a la incidencia de este tipo de padecimientos, por nuestra parte debe surgir la responsabilidad de reconocer adecuadamente el problema y sus factores de riesgo asociados.

Es indispensable reconocer los casos actuales para establecer las necesidades de auxiliares diagnósticos y herramientas que permiten aplicar la clasificación actual de la enfermedad, determinar su pronóstico, evaluar la necesidad de medicamentos y cuidados de soporte que amerita esta enfermedad.



Como se ha visto en lo anteriormente expuesto, los Síndromes Mielodisplásicos son un conjunto de enfermedades con gran variabilidad clínica-pronóstica. Esto condiciona que pese a los índices estadísticos, existan situaciones y características de estas enfermedades en las que se desconoce el impacto en el diagnóstico, evolución y actualizaciones terapéuticas habituales idóneas dentro de los Servicios de Salud de Petróleos Mexicanos.

El estudio pretende ser publicado en una revista indexada y no tiene ningún tipo de influencia, patrocinio o relación con empresas comerciales.

## **OBJETIVOS**

Todas estas cuestiones nos han llevado a realizar el presente trabajo cuyo objetivo general es:

Identificar la prevalencia y las características clínicas, biológicas y ocupacionales que tienen impacto en el diagnóstico de Síndrome Mielodisplásico dentro de la población petrolera, para los cuales se han perseguido los siguientes Objetivos Específicos:

- Identificar el cuadro clínico con la presencia de valores anormales en los parámetros de la citometría hemática en pacientes con sospecha diagnóstica de Síndrome Mielodisplásico.
- Identificar los factores de riesgo que pueden condicionar el incremento del diagnóstico de Mielodisplásias en la población petrolera y tratar de identificar si los mismos tienen un papel en el pronóstico independientemente del grado de severidad.
- Establecer las características clínicas y biológicas de los pacientes con diagnóstico de Síndrome Mielodisplásico y clasificarlas dentro del nuevo sistema de la Organización Mundial de la Salud.

## **HIPÓTESIS ALTERNA**

La prevalencia de la Mielodisplasia en la población petrolera tiene incremento relacionada a la exposición de hidrocarburos y derivados del petróleo en comparación con la población de familiares y la reportada en la literatura nacional.

Dada la gran variabilidad clínica de los pacientes y los diferentes esquemas de clasificación, no se identifica en forma adecuada el diagnóstico de una serie de pacientes con sospecha de Síndrome Mielodisplásico; por lo que la aplicación de las nuevas escalas diagnósticas serán de utilidad para conocer el pronóstico de la enfermedad en el paciente.

## **HIPOTESIS NULA**

La prevalencia de Mielodisplasia en nuestra población petrolera es similar a la de la población general reportada en la literatura nacional, y por tanto los factores de riesgos evaluados no implican una repercusión directa en nuestra población específica. El cuadro clínico es debidamente identificado por el médico y la nueva clasificación no tiene repercusión en la sobrevida del paciente.

## **MEDICIÓN Y ANÁLISIS DE VARIABLES**

### **TIPO DE ESTUDIO**

Mediante un estudio retrolectivo, con características de ser observacional, transversal, retrospectivo, descriptivo, abierto se analiza las características clínicas del síndrome mielodisplásico y sus factores de riesgo en la población de Petróleos Mexicanos.

### **UNIVERSO DE ESTUDIO**

Pacientes diagnosticados con Síndrome Mielodisplásico por hematólogos de las unidades medicas, incluidos en el Sistema Integral de Administración Hospitalaria a nivel nacional realizado entre Enero del 2010 y Junio del 2012

## **MUESTRA**

Pacientes diagnosticados con Síndrome Mielodisplásico con CIE D460 al D469, realizado por Hematólogos de las diferentes unidades (Hospital Central Norte, Hospital Regional Poza Rica, Hospital Regional Salamanca, Hospital Regional de Minatitlán, Hospital Regional de Villahermosa, Hospital Regional de Madero) incluidos en el Registro del Sistema Integral de Administración Hospitalaria de Petróleos Mexicanos, diagnosticados entre Enero del 2010 y Junio del 2012, según los criterios de la OMSS del 2001.

Los criterios de inclusión para este estudio se basan en la presencia de citopenias cuyos índices del sistema eritroide definen la citometría hemática como anemia macrocítica que no haya respondido a tratamiento con Folatos y Vitamina B12; presencia de alteraciones granulomonocitarias en el momento del diagnóstico característicamente neutropenia acompañada de hipolobulación e hipogranulación en el frotis de sangre periférica, definiéndose como un nivel de neutrófilos  $< 1.5 \times 10^9/L$  y clasificada como leve ( $1.5 - 1 \times 10^9/L$ ), moderada ( $1 - 0.5 \times 10^9/L$ ) o grave ( $< 0.5 \times 10^9/L$ ); recuento plaquetario, definiéndose como trombocitopenia como un recuento de plaquetas  $< 100 \times 10^9/L$  y clasificada como trombocitopenia leve ( $50 - 100 \times 10^9/L$ ), moderada ( $30 - 50 \times 10^9/L$ ) o grave ( $< 30 \times 10^9/L$ ).

Los criterios de exclusión para el estudio se basaron en anemia nutricional característicamente macrocítica cuyos índices mejoraron tras la administración de folatos y vitamina B12; presencia de infecciones o estados séptico iniciales que condicionaran alteración en los parámetros hematológicos; aparición de mielodisplasia secundaria a tratamiento quimioterapéutico o radioterapia para otras enfermedades y pacientes con enfermedades hepáticas crónicas definidas.

Los criterios de eliminación fueron pacientes transitorios sin renovación de contrato, por la dificultad de seguimiento en las consultas del expediente electrónico y pacientes que abandonaron las consultas de seguimiento

## **VARIABLES**

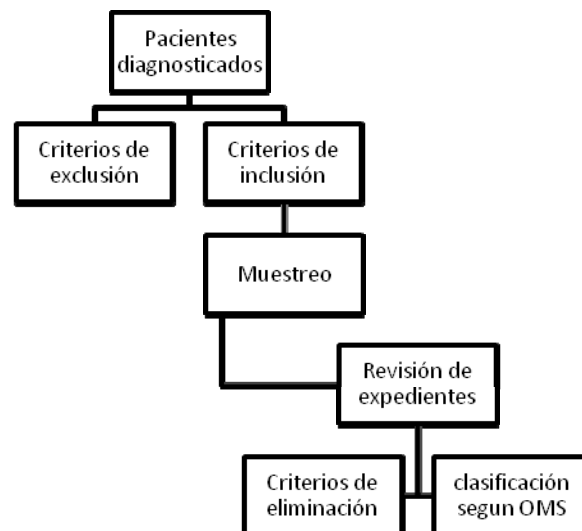
Todos los pacientes fueron clasificados de acuerdo con los tres índices que señalan las características cuantitativas y cualitativas de los glóbulos rojos promedio, incluyendo dentro del estudio hematológico a la cantidad total de leucocitos circulantes por unidad de volumen, que corresponde a la concentración total de dos de las cinco categorías y la medición cuantitativa plaquetaria en la citometría hemática analizada en la medición automatizada inicial.

Para realizar el estudio concerniente a las características clínico-biológicas de los pacientes, el estudio citogenético de la medula ósea fue analizada siguiendo los procedimientos habituales, en búsqueda solo de la deleciones o cromosomatías.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realiza la revisión de expedientes clínicos de pacientes que se presentaran con el diagnostico de síndrome mielodisplásico, colectando los datos de las variables en una base de sistema informático, para analizar posteriormente la recolección de cada uno de los objetivos planteados. Se realizara el análisis estadístico descriptivo tras incluir todos los datos en un archivo Excel. Los resultados se expresaran con sus índices de frecuencia y porcentajes para las variables categóricas y para las variables continuas.

## DESCRIPCION DE PROCEDIMIENTOS



## ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Los resultados se analizarán con tablas de frecuencia y medidas de tendencia central para variables continuas y categóricas; Se aplicará estadística inferencial para determinar la aceptación o rechazo de la hipótesis nula.

Por tanto se analiza comparativamente la prevalencia internacional con la prevalencia en nuestro estudio. Con prueba de X<sup>2</sup>

Se analiza la frecuencia entre la muestra de trabajadores y la muestra de familiares para determinar si existe mayor riesgo en los trabajadores por su exposición con prueba de X2

Se analizara los valores hematológicos de inicio con los finales mediante un análisis multivariado de persona para determinar la influencia del tratamiento en el curso de la enfermedad.

## RESULTADOS

El estudio se llevo a cabo en un total de 144 pacientes con diagnostico de Síndrome Mielodisplásico obtenido en el Registro del Sistema Integral de Administración Hospitalaria de Petróleos Mexicanos a nivel nacional, de los cuales solo 115 pacientes (79.86%) se diagnosticaron durante el periodo comprendido de Enero del 2010 a Junio del 2012, el resto de los pacientes (20.13%) fueron diagnosticados antes del periodo de estudio, sin embargo se contemplaron dentro del estudio para fines de clasificación e índice pronóstico de la enfermedad dentro de la población Petrolera.

Del total 84 pacientes fueron mujeres y 60 hombres, el 47.2% de los pacientes eran trabajadores y 52.8 familiares. La media de edad fue de 67.8 años (rango, 12 a 97 años) y Según la clasificación de la OMS por aspirado de médula ósea los pacientes se distribuían de la siguiente manera: 11.8% con Anemia Refractaria, 13.2% con Citopenia refractaria con Displasia Unilinea, 56.3% con Citopenia Refractaria con Displasia Multilínea y 0.7% con Exceso de Blastos, sin embargo en el 18.1% se desconoce el reporte de médula ósea.

La media de plaqueta fue de  $160.76 \times 10^9/L$  (rango de 4 –  $629 \times 10^9/L$ ), de neutrófilos  $3.06 \times 10^9/L$  (rango de 0.5 –  $14.2 \times 10^9/L$ ) y la hemoglobina de 10.7 gr/dL (rango de 3.3 – 16.8 gr/dL) al momento del diagnóstico. La media de porcentaje de blastos fue de 1.4% (rango de 0 – 50%) y 68.1% no cuenta con aspirado de medula para el cálculo de IPSS. En 46 pacientes (32%) estaban disponibles los datos del análisis citogenético y con ellos se calculo el IPSS.

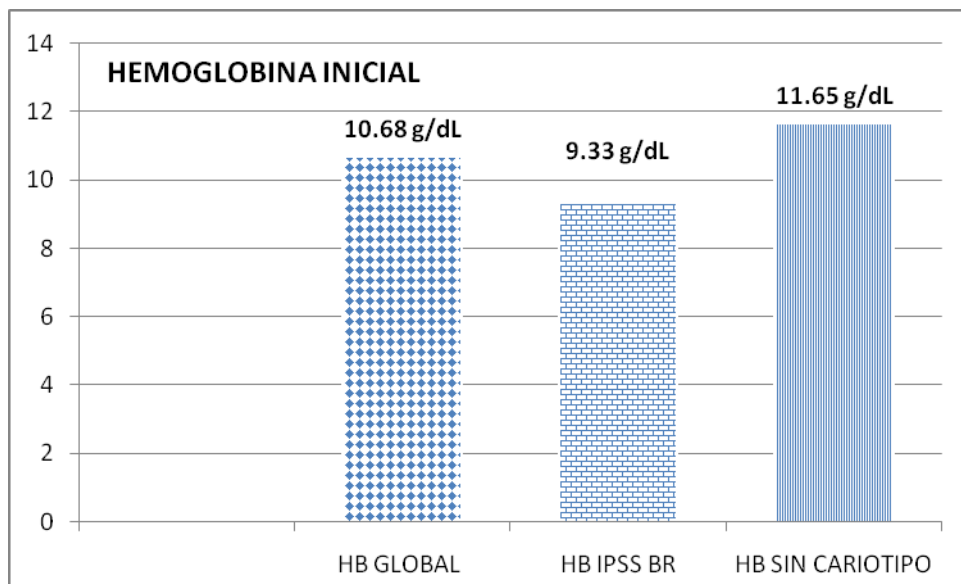
Las principales características de la cohorte de estudio se muestran en la Tabla 4.

El resto de los resultados serán presentados en tablas de frecuencia y graficas como sigue a continuación.

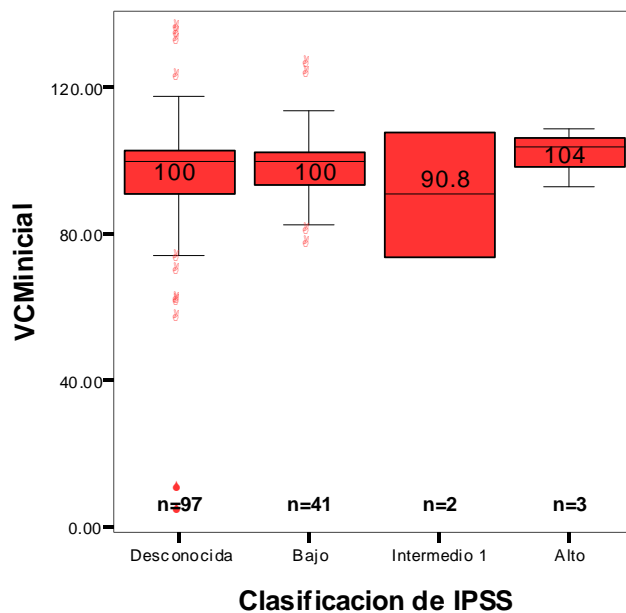
| <b>TABLA 4. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN EN ESTUDIO</b> |                   |                  |                          |
|--|-------------------|------------------|--------------------------|
|  | <b>GLOBAL</b>     | <b>IPSS</b>      | <b>SIN CLASIFICACION</b> |
|  | n (144)           | n (46)           | n (98)                   |
| Edad (años) media  | 67.87 (12-97)     | 64.54 (12-96)    | 69.43 (17-97)            |
| Femenino /Masculino (%)                                    | 84/60 (58/42)     | 28/18 (61/39)    | 56/42 (57/43)            |
| Hemoglobina (gr/dL) media (rango)                          | 10.7( 3.3–16.8)   | 11.06 (5.7-15.0) | 10.57(3.3-16.8)          |
| Neutrofilos (x109/L) media (rango)                         | 3.06 (0.5 – 14.2) | 3.2 (0.5-14.2)   | 3.00 (0.5-10)            |
| Plaquetas (x109/L) media (rango)                           | 160.76 (4- 629)   | 146.79 (16-629)  | 167,3 (4-592)            |
| <b>SUBTIPOS OMS, n (%)</b>                                 |                   |                  |                          |
| AR   | 17 (11.8)         | 3 (6.5)          | 14 (14.3)                |
| CRDU   | 19 (13.2)         | 12 (26.1)        | 7 (7.1)                  |
| CRDM   | 81 (56.3)         | 31 (67.4)        | 50 (51.0)                |
| LM   | 1 (0.7)           | 0 (0)            | 1 (1.0)                  |
| Sin clasificar   | 26 (18.1)         | 0 (0)            | 26 (26.5)                |
| <b>Síndrome 5q-</b>  |                   |                  |                          |
| BLASTOS MO (%) media (rango)                               | 1.4 (0 – 50)      | 1.15 (0-39)      | 1.55(0-50)               |
| <b>*CARIOTIPO, n (%)</b>                                   |                   |                  |                          |
| Bueno  | 41 (28.5)         | 41 (89.1)        | 0 (0)                    |
| Intermedio   | 2 (1.4)           | 2 (4.3)          | 0 (0)                    |
| Malos  | 3 (2.1)           | 3 (6.5)          | 0 (0)                    |
| Desconocido  | 98(68.1)          | 0 (0)            | 98 (100)                 |
| <b>SUBTIPOS IPSS, n (%)</b>                                |                   |                  |                          |
| Bajo   | 41 (28.5)         | 41 (89.1)        | 0 (0)                    |
| Int-1  | 2 (1.4)           | 2 (4.3)          | 0 (0)                    |
| Int-2  | 0 (0)             | 0 (0)            | 0 (0)                    |
| Alto   | 3 (2.1)           | 3(6.5)           | 0 (0)                    |
| Desconocido  | 98 (68.1)         | 0 (0)            | 98(100)                  |

\*Cariotipo: Bueno: normal, -Y, del (5q-), del (20q), Malo: complejo (>3 anormalidades) o anormalidades en el cromosoma 7, Intermedio: otras anormalidades.

De los 144 pacientes analizados la Hb promedio fue de 10.7 g/dL al momento del diagnóstico, los que contaban con IPSS de bajo riesgo fue de 11.27 g/dL y de 10.57g/dL los que no contaban con cariotipo conocido, (Gráfica2) el 100% presento anomalías en los índices eritrocitarios clasificándola como anemia normocítica normocromico, con un promedio de 100 de VCM. (VE TABLA)



GRAFICA 2. Hemoglobina inicial de la población en estudio

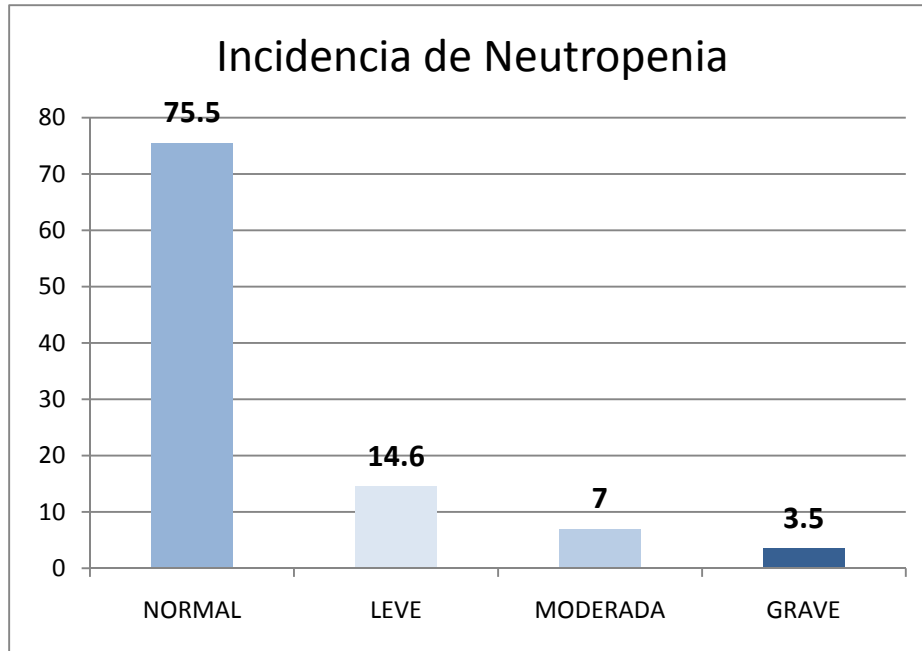


| DxIPSS                  |                         |        | Estadístico |
|-------------------------|-------------------------|--------|-------------|
| VCM inicial             | Sin diagnóstico<br>IPSS | Media  | 95.9567     |
|                         |                         | Mínimo | 3.80        |
|                         |                         | Máximo | 135.70      |
| Con diagnóstico<br>IPSS | Con diagnóstico<br>IPSS | Media  | 98.6326     |
|                         |                         | Mínimo | 73.60       |
|                         |                         | Máximo | 125.40      |
| Global                  | Global                  | Media  | 98.6326     |
|                         |                         | Mínimo | 3.80        |
|                         |                         | Máximo | 135.7       |

Respecto a los neutrófilos, 36 paciente (25%) presento neutropenia al momento del diagnóstico (neutrófilos  $<1.5 \times 10^9/L$ ). El 14.7% se clasifica como neutropenia leve, 6.3% neutropenia moderada y 3.5% neutropenia grave.

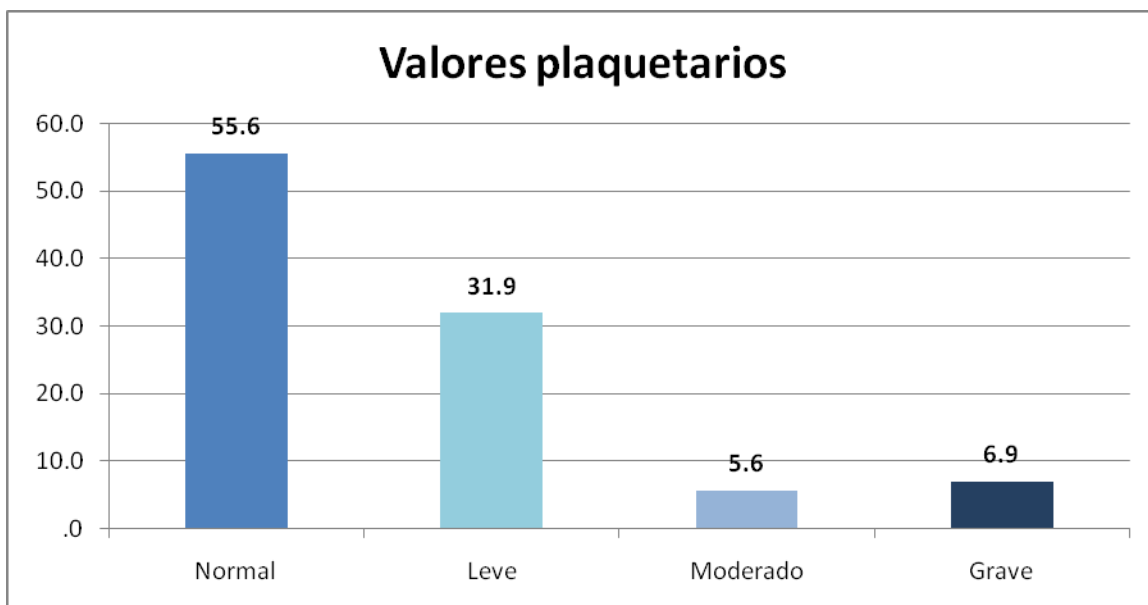
|        |                      | Clasificación de valores de Neutrofilos |                       |              |          |                       |              |          |                       |              |          |                       |              |
|--------|----------------------|---|-----------------------|--------------|----------|-----------------------|--------------|----------|-----------------------|--------------|----------|-----------------------|--------------|
|        |                      | Normal                                  |                       |              | Leve     |                       |              | Moderado |                       |              | Grave    |                       |              |
|        |                      | Recuento                                | % del N de la columna | % de la fila | Recuento | % del N de la columna | % de la fila | Recuento | % del N de la columna | % de la fila | Recuento | % del N de la columna | % de la fila |
|        |                      |   |                       |              |          |                       |              |          |                       |              |          |                       |              |
| dxIPSS | Total                | 108                                     | 100.0%                | 75.5%        | 21       | 100.0%                | 14.7%        | 9        | 100.0%                | 6.3%         | 5        | 100.0%                | 3.5%         |
|        | Sin diagnóstico IPSS | 69                                      | 63.9%                 | 71.1%        | 16       | 76.2%                 | 16.5%        | 9        | 100.0%                | 9.3%         | 3        | 60.0%                 | 3.1%         |
|        | Con diagnóstico IPSS | 39                                      | 36.1%                 | 84.8%        | 5        | 23.8%                 | 10.9%        | 0        | .0%                   | .0%          | 2        | 40.0%                 | 4.3%         |





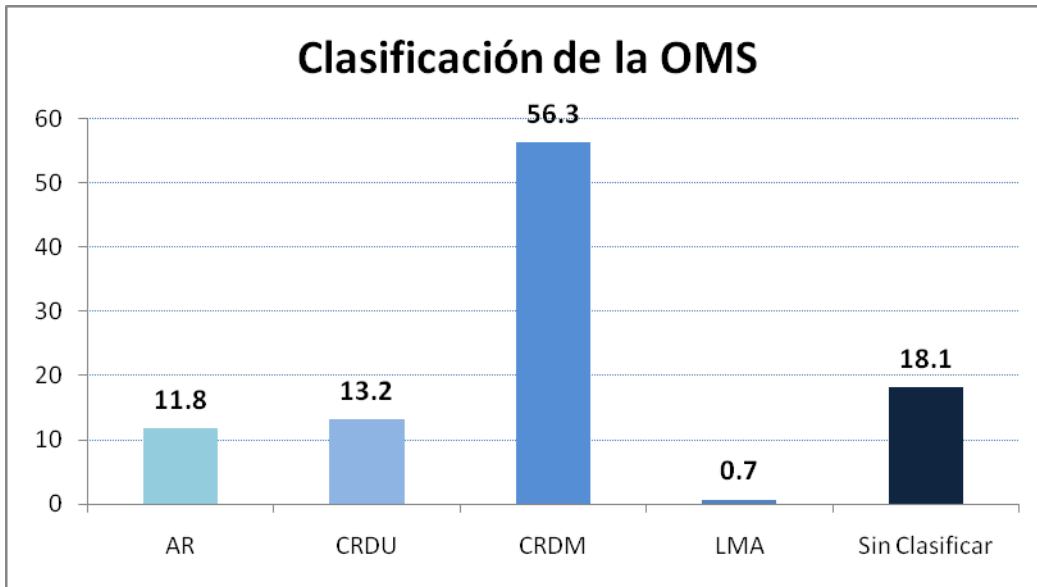
GRAFICA 3. Porcentaje de la Incidencia de neutrofilia en la población en estudio

En cuanto a la medición cuantitativa plaquetaria, 64 (44.4%) pacientes presentaron trombocitopenia al momento del diagnóstico de Síndrome Mielodisplásico, de los cuales fue leve en 46 pacientes (31.9%), moderado en 8 pacientes (5.6%) y grave en 10 paciente (6.9%) (Gráfica 3)



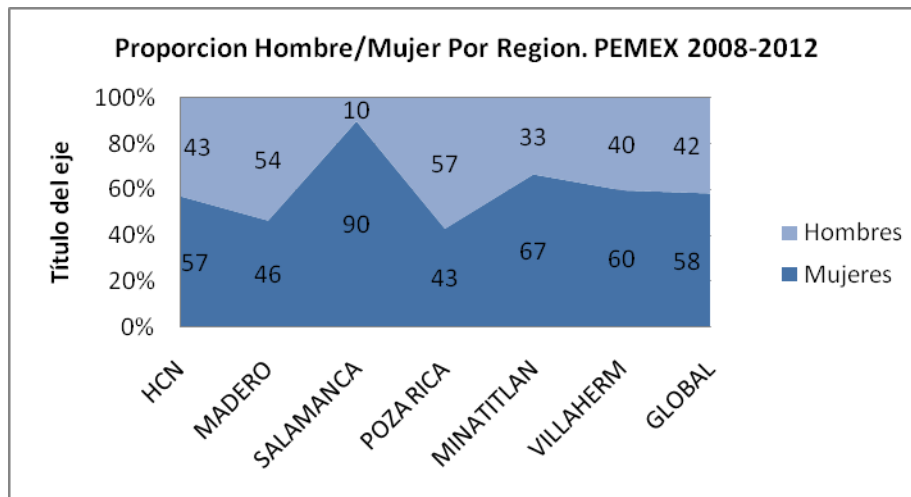
GRAFICA 4. Valores plaquetarios de población en estudio

Cuando analizamos el grupo de pacientes, comprobamos que 46 (31.9%) de los 144 contaban con estudios de citogenética para clasificarlos según el IPSS, categorizándolos como de bajo riesgo según cariotipo, número de blastos y citopenias, presentando en un paciente (14.28%) trombocitopenia grave y neutropenia leve al momento del diagnóstico. Del total de pacientes, de acuerdo a la clasificación de la OMS se distribuyeron de la siguiente manera: 11.8% con Anemia Refractaria, 13.2% con Citopenia refractaria con Displasia Unilínea, 56.3 con Citopenia Refractaria con Displasia Multilínea y 0.7% con Exceso de Blastos. (Gráfica 5).



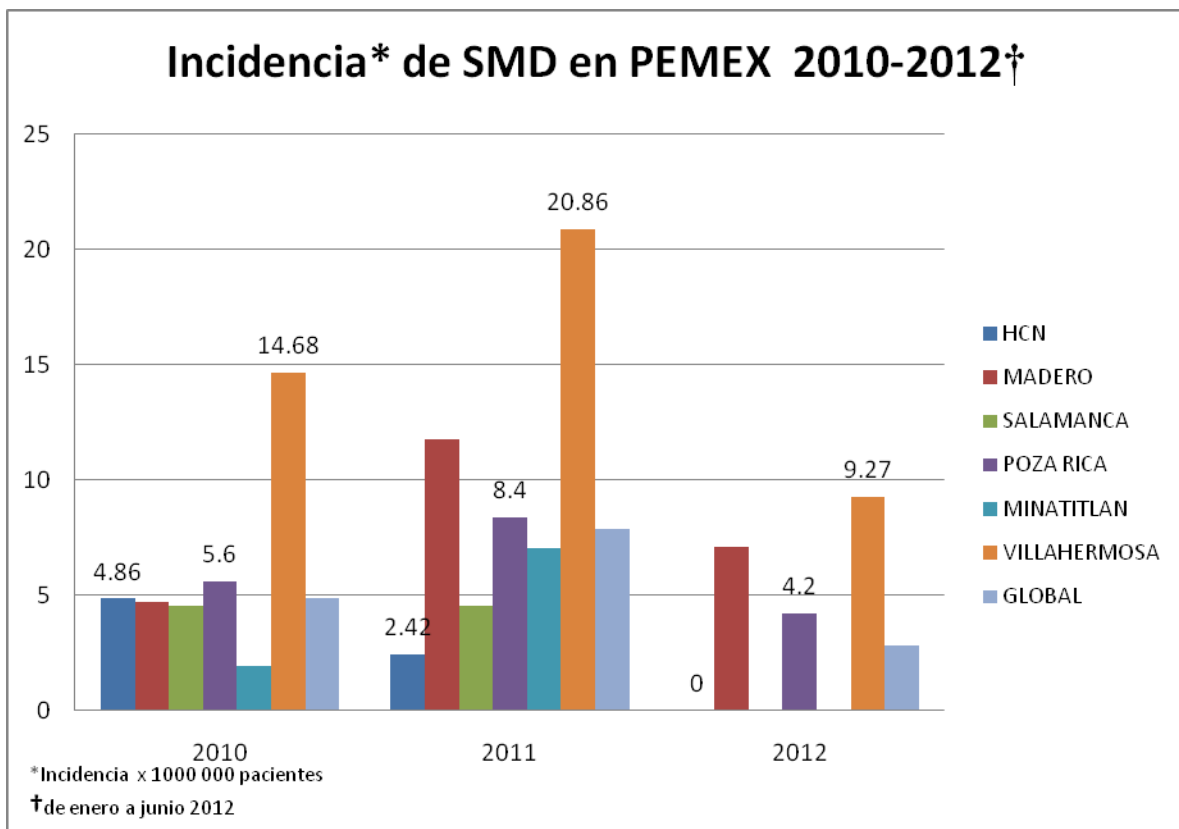
GRAFICA 5. Clasificación según la OMS de la población en estudio.

En relación a la distribución por sexo se encontró que (Gráfica 6)



Para la incidencia de acuerdo a los diferentes hospitales se obtuvo (Gráfica 7)

| Incidencia* de SMD en PEMEX 2010-2012† |       |       |      |
|--|-------|-------|------|
|  | 2010  | 2011  | 2012 |
| <b>HCN</b>                             | 4.86  | 2.42  | 0    |
| <b>MADERO</b>                          | 4.72  | 11.79 | 7.08 |
| <b>SALAMANCA</b>                       | 4.53  | 4.53  | 0    |
| <b>POZA RICA</b>                       | 5.6   | 8.4   | 4.2  |
| <b>MINATITLAN</b>                      | 1.92  | 7.03  | 0    |
| <b>VILLAHERMOSA</b>                    | 14.68 | 20.86 | 9.27 |
| <b>GLOBAL</b>                          | 4.87  | 7.85  | 2.84 |
| Incidencia por 100,000 pacientes       |       |       |      |



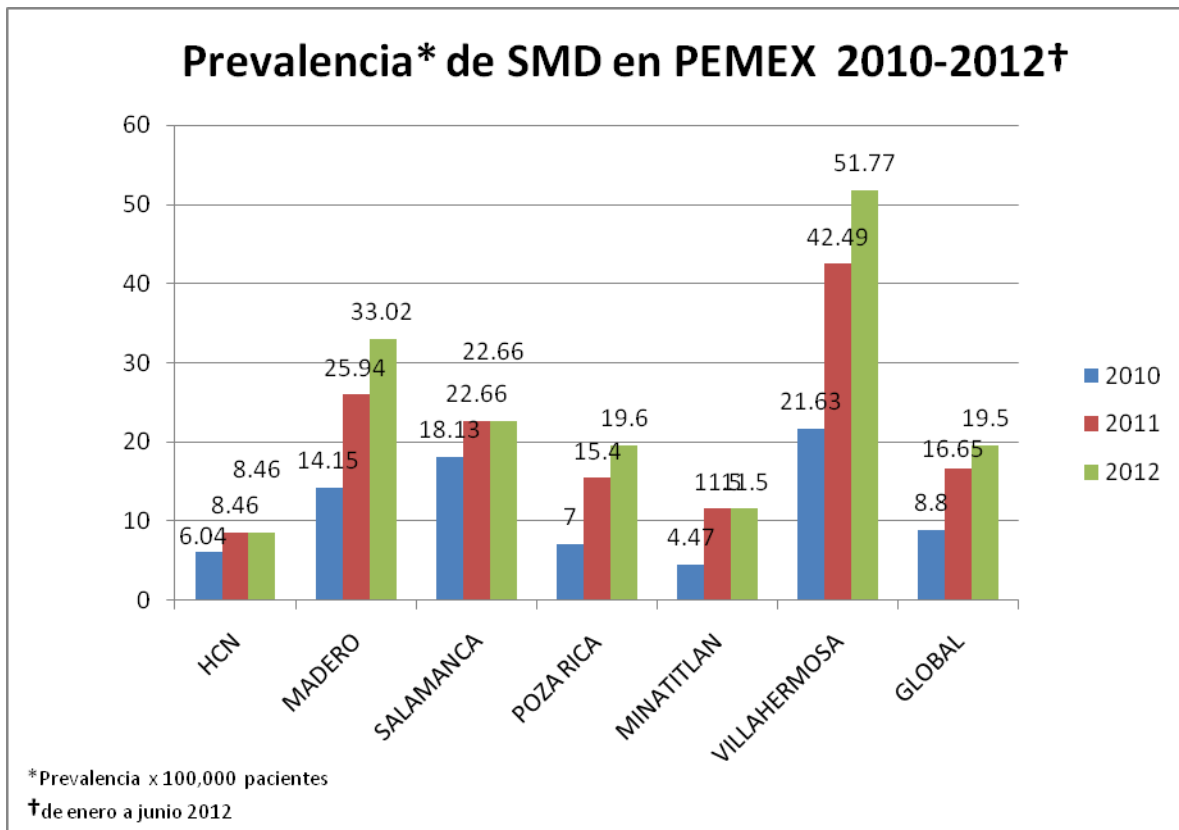
**Gráfica 7. Incidencia de SMD en PEMEX**

En relación a la prevalencia de la población estudiada se obtuvo: (Gráfica 8).

**Prevalencia\* de SMD en PEMEX 2010-2012†**

|                     | 2010  | 2011  | 2012  |
|---------------------|-------|-------|-------|
| <b>HCN</b>          | 6.04  | 8.46  | 8.46  |
| <b>MADERO</b>       | 14.15 | 25.94 | 33.02 |
| <b>SALAMANCA</b>    | 18.13 | 22.66 | 22.66 |
| <b>POZA RICA</b>    | 7     | 15.4  | 19.6  |
| <b>MINATITLAN</b>   | 4.47  | 11.5  | 11.5  |
| <b>VILLAHERMOSA</b> | 21.63 | 42.49 | 51.77 |
| <b>GLOBAL</b>       | 8.8   | 16.65 | 19.5  |

Prevalencia por 100,000 pacientes



**Gráfica 8. Prevalencia de SMD en PEMEX**

En relación a la incidencia de acuerdo a edad de diagnóstico y población por año.

|                 |           |      | 2010    |        |        |          |
|-----------------|-----------|------|---------|--------|--------|----------|
|                 |           |      | Mediana | Máximo | Mínimo | Recuento |
| <b>HOSPITAL</b> | HCN       | EDAD | 68      | 73     | 12     | 4        |
|                 | MADERO    | EDAD | 79      | 89     | 72     | 4        |
|                 | MINA      | EDAD | 50      | 80     | 45     | 3        |
|                 | POZA      | EDAD | 66      | 84     | 47     | 4        |
|                 | SALAMANCA | EDAD | 61.5    | 81     | 42     | 2        |
|                 | VILLA     | EDAD | 64      | 78     | 43     | 19       |
|                 | Total     | EDAD | 67      | 89     | 12     | 36       |
|                 |           |      | 2011    |        |        |          |
|                 |           |      | Mediana | Máximo | Mínimo | Recuento |
| <b>HOSPITAL</b> | HCN       | EDAD | 73      | 84     | 62     | 2        |
|                 | MADERO    | EDAD | 74      | 97     | 17     | 10       |
|                 | MINA      | EDAD | 82      | 90     | 49     | 11       |
|                 | POZA      | EDAD | 74.5    | 87     | 18     | 6        |
|                 | SALAMANCA | EDAD | 67      | 73     | 61     | 2        |
|                 | VILLA     | EDAD | 66      | 87     | 24     | 27       |
|                 | Total     | EDAD | 71.5    | 97     | 17     | 58       |
|                 |           |      | 2012    |        |        |          |
|                 |           |      | Mediana | Máximo | Mínimo | Recuento |
| <b>HOSPITAL</b> | HCN       | EDAD | .       | .      | .      | 0        |
|                 | MADERO    | EDAD | 76.5    | 90     | 50     | 6        |
|                 | MINA      | EDAD | .       | .      | .      | 0        |
|                 | POZA      | EDAD | 83      | 89     | 75     | 3        |
|                 | SALAMANCA | EDAD | .       | .      | .      | 0        |
|                 | VILLA     | EDAD | 74      | 86     | 59     | 12       |
|                 | Total     | EDAD | 75      | 90     | 50     | 21       |

|                 |           |      | Total   |        |        |          |
|-----------------|-----------|------|---------|--------|--------|----------|
|                 |           |      | Mediana | Máximo | Mínimo | Recuento |
| <b>HOSPITAL</b> | HCN       | EDAD | 68      | 84     | 12     | 7        |
|                 | MADERO    | EDAD | 75.5    | 97     | 17     | 28       |
|                 | MINA      | EDAD | 73.5    | 90     | 45     | 18       |
|                 | POZA      | EDAD | 77      | 89     | 18     | 14       |
|                 | SALAMANCA | EDAD | 78      | 83     | 42     | 10       |
|                 | VILLA     | EDAD | 66      | 87     | 24     | 67       |
|                 | Total     | EDAD | 72      | 97     | 12     | 144      |

## DISCUSIÓN

Los síndromes mielodisplásicos son una serie heterogénea de enfermedades clonales de las células hematopoyéticas, caracterizadas por hematopoyesis ineficaz, cambios displásicos en la médula ósea y sangre periférica y riesgo de transformación a leucemia mieloblástica aguda.

Dada la gran variabilidad clínico-pronóstica de los pacientes se han diseñado diferentes esquemas de estratificación pronóstica. En 1997, un grupo de expertos de forma adecuada al pronóstico de una serie de pacientes que no habían recibido tratamiento; establecieron que el porcentaje de blastos en médula ósea, el número de citopenias y el subgrupo citogenético (bueno, intermedio, malo), tenían un valor predictivo independiente.

Se estima que en estudios realizados a nivel internacional hay cerca de 10.000 personas con SMD, con aproximadamente cuatro a 20 nuevos casos por cada 100.000 habitantes, nuestros estudios revelaron que los servicios de Hematología de los diferentes Hospitales Regionales de Petróleos Mexicanos tuvieron una incidencia global 5.18 casos por 100,000 habitantes, es importante considerar que pocas Instituciones a nivel nacional han logrado detectar la incidencia de su propia población, por lo que se suscitan casi siempre comparaciones con otros índices internacionales. Se aprecia una mayor incidencia relativa de pacientes en regiones como en Villahermosa con una incidencia anual de 14.93 casos por 100,000 pacientes y Madero con 7.82 casos por 100,000 habitantes, es importante la diferencia en cómo se aplican los criterios por los diferentes Hematólogos, considerándose que existe posiblemente bajo registro en algunos centros donde el médico con mayor antigüedad no describe adecuadamente los criterios de la OMS ni del IPSS, así como médicos jóvenes que conocen los criterios diagnósticos caen en sobrediagnóstico ya que muchos de sus pacientes tienen citogenética normal son Estadio I de IPSS y solo muestran discreta afectación referida de la serie blanca sin presencia de blastos.

Los resultados del trabajo realizados entre Enero del 2010 y Junio del 2012, revelaron el diagnóstico de Síndrome Mielodisplásico primario en 144 pacientes a nivel nacional. La distribución por sexo y grupo de edad, fue mayoritariamente en mujeres en el 58.33% comparados contra el 41.66% de hombres con una media de edad de 67.8 años con un rango de 12 a 97 años, con mediana y moda de 72 años, este porcentaje similar al reportado en literatura internacional por arriba de los 65 años de edad, con una relación de 1.4 mujeres por cada hombre, esto diferente a la literatura ya que menciona mayor incidencia entre los varones, aunque para la mayoría de los autores el sexo no tiene una influencia reconocida en la frecuencia de la enfermedad.

La aparición de anemia suele ser el primer paso en el desarrollo de la enfermedad acompañada de alteraciones en los parámetros de la citometría hemática definidos por el volumen corpuscular medio; nuestros resultados indicaron anemia en el 100% de los casos estudiados, sin embargo la diferencia encontrada fue el desarrollo de anemia normocítica normocrómica en el 98% de ellos, resultados que no influyeron sobre la clasificación de la OMS, encontrando entonces que el 11.8% presentaba Anemia Refractaria, 13.2% Citopenia refractaria con Displasia Unilínea, 56.3% Citopenia Refractaria con Displasia Multilínea y 0.7% Exceso de Blastos, y en el 18.1% de los pacientes se desconocía resultados de médula ósea y por lo tanto no pudieron ser clasificados dentro del IPSS para valorar el pronóstico de la enfermedad y su terapéutica. De los pacientes que contaban con citogenética y reporte de aspirado de médula ósea pudieron clasificarse con el IPSS.

El número de citopenias entre los pacientes con IPSS y los que no tenían clasificación, representa una diferencia significativa entre ellos, puede observarse que en la mayoría de los pacientes diagnosticados con síndrome mielodisplásico se observa la presencia de 2 o 3 citopenias que los ubican en su mayoría en citopenias refractarias con displasia multilínea dentro de la clasificación de la OMS y con un IPSS clasificado como leve en donde se espera un buen pronóstico con el inicio del tratamiento a comparación de los 98 pacientes sin clasificar por falta de citogenética, donde no es posible identificar el pronóstico de su enfermedad con o sin el inicio del tratamiento.

Se aprecia un incremento en la prevalencia de síndromes mielodisplásicos en población derechohabientes de Petróleos Mexicanos en los últimos tres años a razón de 11.81 casos por cada 100000 pacientes, lo que comparado con la literatura nacional, la incidencia en PEMEX por año es de 5.18 casos por 100.000 derechohabiente, similar a la literatura internacional reportada, con una incidencia de 6 a 20 casos por 100,000 habitantes, siendo significativa por el número total de pacientes derechohabientes de PEMEX (738,526 afiliados), esto debido a que los médicos en los últimos años han realizado esfuerzos para identificar oportunamente a estos pacientes, siendo que los médicos de primero contacto al apreciar anemias que no responden a tratamiento inicial o al presentar alteraciones en la cuenta de leucocitos y plaquetas es frecuente que se envíen a estudio por la especialidad.

La incidencia de SMD en la población petrolera no guarda relación con la exposición laboral debido a que mas de la mitad de los casos diagnosticados son familiares de trabajadores; es decir, que la posibilidad de desarrollo de mielodisplasia ante la exposición de petróleo o sus derivados como factor de riesgo no es causa epidemiológica asociada a la presencia de esta patología.

Sin embargo, ante 98 de 144 pacientes que no se dispone de IPSS para valorar pronóstico, es indispensable la implantación de registros que permitan evaluar la incidencia y prevalencia de esta enfermedad, la probable etiología y facilitar el intercambio de información que facilite el estudio de los factores de riesgo, las posibles causas, consejo genético y el tipaje de la morfología biológica y molecular. Se deben consensar los criterios entre los Hematólogos para que en forma adecuada se realice aspirado de médula ósea y estudio citogenético como elementos mínimos para identificar adecuadamente el diagnóstico y el pronóstico de la enfermedad, así como el impacto de los medicamentos para así aportarse en forma subjetiva con base a elementos científicos que fundamente la mejoría en calidad, respuesta y sobrevida del paciente.

Todos los pacientes, independientemente de su lugar de residencia, edad, deben acceder al mejor tratamiento disponible para su estadio de la enfermedad. La atención a esta enfermedad es una necesidad emergente, como consecuencia del impacto que ha tenido el diagnóstico precoz, la adopción de nuevas tecnologías diagnósticas y la introducción de terapias más eficaces. La elevada prevalencia obtenida en este estudio en los últimos tres años precisa una atención adecuada por lo que es indispensable optimizar los recursos hospitalarios para un diagnóstico certero e inicio de tratamiento adecuado para mejorar la sobrevida.



## BIBLIOGRAFIA

- (1) Myelodysplastic Syndromes. N Engl J Med 2009; 361:1872-85.
- (2) Myelodysplastic Syndromes. Blood 2008 111:4841-4851
- (3) Williams. Hematology. 6a ed. Myelodysplastic Disorders (Indolent Clonal Myeloid Disease and Oligoblastic Leukemia) 92; 1029-46.
- (4) Harrison et al. Principles of Internal Medicine. 17a ed. Myelodysplastic Syndromes. 102; 663-670.
- (5) Charles A. Schiffer. World Health Organization and International Prognostic Scoring System: The Limitations of Current Classification Systems in Assessing Prognosis and Determining Appropriate Therapy in Myelodysplastic Syndromes. Semin Hematol 45:3-7. 2008 Elsevier.
- (6) Mufti GJ, Bennett JM, Goasguen J et al. Diagnosis and classification of myelodysplastic syndrome: International Working Group on Morphology of myelodysplastic syndrome (IWGM-MDS) consensus proposals for the definition and enumeration of myeloblasts and ring sideroblasts. Haematologica 2008; 93(11):1712-1717.
- (7) Rollison DE, Howlader N, Smith MT et al. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001-2004, using data from the NAACCR and SEER programs. Blood 2008;112(1):45-52.