



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MEXICO FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE
POSGRADO**

Instituto Mexicano del Seguro Social
Unidad Médica de Alta Especialidad: Centro Médico Nacional
"La Raza" Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza"

**DETERMINAR LA INCIDENCIA Y MORTALIDAD DEL
SÍNDROME MIELODISPLÁSICO EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS EN EL HOSPITAL GENERAL CENTRO
MÉDICO NACIONAL LA RAZA" ENTRE ENERO DEL 2013 A
ENERO 2018**

TESIS

Para obtener el grado de Especialización en:

Pediatría

Presenta

Dra. Narly Andrea Bravo Gallardo

Asesor de tesis:

Dra. María Guadalupe Ortiz torres

Dra. Abril Adriana Arellano llamas

Número de Registro Institucional ante SIRELCIS:

R-019-3502-129



Ciudad de México, agosto de 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

IDENTIFICACIÓN DE INVESTIGADORES

INVESTIGADOR PRINCIPAL

Dra. Guadalupe Ortiz.

Hematóloga Pediatra.

Lugar de trabajo: Servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” Centro Médico Nacional La Raza. IMSS.

Email: dcortiz@yahoo.com.mx

Teléfono: 55 44223958

ASESOR METODOLOGICO

Dra. Abril Adriana Arellano Iltamas

Endocrinóloga pediatra/

Lugar de trabajo: Servicio de endocrinología Pediátrica del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” Centro Médico Nacional La Raza. IMSS.

Email: abrilarellano@yahoo.com.mx

Teléfono. 5517315237

INVESTIGADORES ASOCIADOS

Dra. Narly Andrea Bravo Gallardo.

Residente de 3er año de la Especialidad de Pediatría.

Lugar de trabajo: Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” Centro Médico Nacional La Raza.

Dirección del investigador: Avenida Jacarandas y Vallejo s/n Colonia La Raza.

Email: narlyandreabravo@gmail.com

Teléfono: 5537600717

ÍNDICE

TEMA	PÁGINA
1. Carátula	1
2. Identificación de investigadores	2
3. Índice	3
4. Resumen	4-5
5. Marco teórico	6-18
6. Planteamiento del problema	19
7. Pregunta de investigación	20
8. Justificación	21
9. Objetivo general y específicos	22
10. Hipótesis	23
11. Material y métodos	24
12. Población de estudio	24
13. Criterios de inclusión y criterios de eliminacion.	24
14. Variables	25-26
15. Diseño estadístico	27
16. Consideraciones éticas	27-28
17. Recursos humanos.	28
18. Consentimiento informado	29
19. Cronograma de actividades	30
20. Resultados	31-35
21. Discusión	36-37
22. Conclusiones	38
23. Bibliografía	39-41
24. Anexos	42-44

RESUMEN.

Antecedentes. Los síndromes mielodisplásicos son considerados un trastorno hematopoyético clonal caracterizados por citopenia periférica, hematopoyesis ineficaz, con una incidencia anual de 1 a 4 casos por millón. El diagnóstico se lleva a cabo mediante la biopsia de médula ósea, la citogenética y las características clínicas y de laboratorio. El tratamiento en el SMD incluye terapia inmunosupresora con globulina antitímocítica, la quimioterapia de inducción produce una remisión completa de menos del 60% y una supervivencia general de menos del 30%. El Trasplante de células madre hematopoyéticas. Es la terapia de elección para prácticamente todas las formas de SMD en la infancia.

Es importante anotar que estamos frente a una enfermedad de baja incidencia y de gran morbilidad y mortalidad secundaria a dificultades diagnósticas, el manejo clínico y hematológico, las pocas opciones terapéuticas y el acceso restringido o a destiempo al trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas. Por lo cual se decide realizar un estudio en el hospital CMN la Raza, en donde las características físicas y administrativas pueden tener impacto en el pronóstico de los pacientes.

Objetivo general: Conocer la incidencia y la mortalidad del síndrome mielodisplásico en pacientes pediátricos en el hospital CMN la Raza entre enero de 2013 hasta enero de 2018.

Material y métodos: se trata de un estudio de serie de casos, retrospectiva, descriptiva y observacional. En paciente menores de 16 años con diagnóstico de síndrome mielodisplásico, atendidos en el Hospital General del CMN La Raza, desde el enero del 2013 hasta enero del 2018.

Plan de análisis estadístico: Se describirán frecuencias, para las variables cualitativas. Para las variables cuantitativas medianas y rangos o medias y DE según su distribución. Se generará una curva de Kaplan Meier y se calculará logaritmo k test para determinar diferencias de supervivencia en trasplantados y no trasplantados. Se utilizará para el análisis el paquete estadístico SPSS versión 11.

Recursos: El Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del CMN "La Raza", es un hospital de tercer nivel que cuenta con las herramientas para realizar el diagnóstico de síndrome mielodisplásico, así como cobertura al 100% del tratamiento y seguimiento de los pacientes.

Resultados Se analizaron 23 casos de SMD diagnosticado desde 2013 hasta 2018 Se dio seguimiento durante 2.2 años (Mínimo 0.01, máximo de 7.92 años), hubo una incidencia promedio de 1.57 casos por millón de niños al año, Diez pacientes fueron del sexo femenino, la edad mediana al diagnóstico fue de 7 años, La mediana de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico, fue de 6 meses, los hallazgos de laboratorio al inicio de la sintomatología se reportan con mayor frecuencia trombocitopenia asociada a anemia (39.1%), según la clasificación de la OMS para SMD en pediatría, se reportó CCR (73.9%), AREB (21.7%) y AREB-T (4.3%). Observamos una mortalidad de 21.7% Siendo la primera causa de muerte el choque séptico y sangrados, Todos los pacientes que progresaron a LMA murieron, también el paciente trasplantado. La mediana de edad al momento de la muerte fue de 13 años, la mediana del tiempo de seguimiento para pacientes muertos fue de 1,32 años Se observó que los pacientes clasificados con CCR según la OMS presentan un riesgo menor de mortalidad, sin embargo la transformación leucémica es un factor de riesgo relevante para la muerte como se indica en la Se observa una supervivencia general a 8 años de seguimiento del 78%, pero varía drásticamente en pacientes que presenta progresión a LMA cuya mortalidad fue absoluta a 3 años de seguimiento.

Palabras claves: síndrome mielodisplásico, Diagnóstico, clasificación, trasplante de células madre.

MARCO TEÓRICO

DEFINICIÓN. Los síndromes mielodisplásicos son trastornos hematopoyéticos clónales caracterizados por citopenia periférica, hematopoyesis ineficaz y un mayor riesgo de progresión a leucemia mieloide aguda¹.

EPIDEMIOLOGÍA. Los síndromes mielodisplásicos en niños son una enfermedad rara con una incidencia anual de 1 a 4 casos por millón que representan menos del 5% de las neoplasias malignas hematológicas infantiles.² Niños y las niñas se ven igualmente afectados, y la edad media al momento del diagnóstico es de 7 a 8 años, Se asocian con exposiciones previas a agentes citotóxicos, incluidos los agentes alquilantes y los inhibidores de la topoisomerasa, los síndromes hereditarios de insuficiencia de la médula ósea (EEHI) o los síndromes de predisposición genética es decir germinal, como los causados por mutaciones en *GATA2*, *ETV6*, *SRP72* y *SAMD9 / SAMD9*.^{3,4} la deficiencia de *GATA2* ha demostrado ser la Predisposición más común de la línea germinal en el SMD infantil, que se presenta en particular en adolescentes con SMD avanzado y monosomía 7.³

Uno de los subtipos de los síndromes mielodisplásicos es la citopenia refractaria que representa casi el 50 % de todos los casos de síndromes mielodisplásicos infantiles, la anomalía citogenética más común es la presencia de la monosomía 7, que por si sola no parece tener un mal pronóstico, Sin embargo en combinación con otras anomalías citogenéticas se relaciona con un mal pronóstico.⁵ la supervivencia a los 3 años aproximadamente llega a solo del 57%, pero debido a una alta tasa de rescate con trasplante de células trocales hematopoyéticas, la supervivencia general es del del 88%.^{6,7}

En la literatura médica a nivel de Latinoamérica, se encontró solo un estudio realizado en Chile en el que se hace una revisión retrospectiva de 56 fichas de pacientes con citopenias atendidos en la Unidad de Hemato-oncología pediátrica del Hospital Roberto del Río, entre Julio 2000 y Diciembre 2007. Encontrando: Trece pacientes que reunían criterios de síndromes mielodisplásicos, correspondiendo al 7,3%, de los 13 pacientes, 2 pacientes fueron clasificados como citopenia refractaria, 7 pacientes como citopenia refractaria con blastos y 4 presentaban citopenia refractaria con displasia y exceso de blastos. En 12 pacientes se realizó estudio citogenético: 5 con resultado normal, 4 con cariotipo hiperdiploide con ganancia de 1 cromosoma 21, En 1 paciente se evidenció monosomía 7, de los 13 pacientes 5 pacientes a los 43 meses ya habían fallecido. ⁸

FISIOPATOLOGÍA

Internacionalmente desde el punto de vista científico, los mecanismos moleculares precisos del desarrollo de la mielodisplasia todavía no han sido exactamente descubiertos. Se sugiere la existencia de un mecanismo epigenético que subyace a la patología, se ha descrito numerosas mutaciones, en genes de corte y empalme del ARN mensajero, lo que demuestra la complejidad molecular existente en los SMD.⁹

Trastornos clónales de la hematopoyesis, afectan a las células troncales hematopoyéticas incluyendo la serie eritroide, granulocítica y megacariocítica. Las hipótesis primarias, implican una alteración genética inicial de una célula troncal hematopoyética, el desarrollo posterior de exceso de citosinas, con una respuesta inflamatoria que conduce a una cascada pro-apoptótica, citopenias periféricas resultantes, todo a pesar de una médula ósea hiperclonal. Las anomalías cromosómicas clonales se observan en células de médula ósea en un 30% a 50% de los casos de SMD de novo y en un 80% de los pacientes con SMD secundario.^{9,10} Las alteraciones predominantes descubiertas, son las deleciones cromosómicas no aleatorias, lo que sugiere un mecanismo patogénico sobre la base de la pérdida de genes supresores tumorales o haploinsuficiencia de genes necesarios para una mielopoyesis normal. El valor pronóstico de datos citogenéticos, apoya la teoría de un evento genético inicial.

Las características genéticas de estas enfermedades a menudo incluyen, deleciones cromosómicas no aleatorias clonales (por ejemplo, 7q-, 5q, 20q-, 6q-, 11q- y 13q-) que aparecen para inactivar los genes supresores de tumores necesarios para el desarrollo normal de las células.¹⁰ Estos genes supresores así como oncogenes activados han sido de muy difícil identificación, todas estas, resultado de translocaciones cromosómicas, Las mutaciones somáticas, ahora detectadas en la mayoría de los casos de mielodisplasia, pueden incluir:

•**Genes que codifican moléculas de señalización:** (ANR, KRAS, CBL, JAK2, FLT3),

•**Reguladores epigenéticos:** (TET2, ASXL1, EZH2, UTX, IDH1, IDH2, DNMT3A, SETBP1)

•**Factores de empalme:** (SF3B1, SRSF2, ZRSF2, U2AF1)

•**Genes reguladores de transcripción:** (RUNX1, NPM1 y TP53)

• **La hipermetilación generalizada de genes.** un hallazgo importante en la progresión de SMD.⁹

Síndromes de predisposición genética es decir germinal, como los causados por mutaciones en *GATA2*, *ETV6*, *SRP72* y.⁹ La deficiencia de *GATA2* ha demostrado ser la Predisposición más común de la línea

germinal en los SMD infantiles, que se presenta en particular en adolescentes con SMD avanzados y monosomía 7.³

CLASIFICACIÓN. Los sistemas de clasificación de los SMD y los SMP del French-American-British (FAB) y el de la Organización Mundial de la Salud (OMS) son difíciles de usar en los pacientes pediátricos. Se han propuesto otros sistemas de clasificación para niños, pero ninguno se ha adoptado de manera uniforme, excepto el sistema de clasificación de la OMS modificado en el 2008, El sistema de la OMS se modificó para usarlo en pediatría,¹¹ La revisión de 2016 de la clasificación de la OMS de SMD no afectó la clasificación para los niños⁹.**ver tabla 2**

La nueva clasificación introdujo mejoras en la citopenia y los cambios morfológicos, y también la influencia de la información genética en el diagnóstico y la clasificación de síndrome mielodisplásico.¹³ ver tabla 1.

La citopenia se define: hemoglobina <10g / dL, plaquetas <100 × 10⁹ / L, recuento absoluto de neutrófilos <1,8 × 10⁹ / L. La clasificación considera la proporción de blastos en la sangre y en la médula ósea, cuyos linajes de células mieloides presentan cambios displásicos mayores al 10% de las células morfológicamente, ya sea que existan los precursores eritroides de sideroblasto en anillo o barras Auer o no y, hasta cierto punto, cariotipo y hallazgos genéticos moleculares.¹¹ ver tabla 1.

El grado y no los linajes de la citopenia afecta el pronóstico del SMD, Por lo tanto, el diagnóstico de SMD debe determinarse en primer lugar y luego las clasificaciones¹³.

Tabla 1. Criterios de clasificación según OMS de SMD 2016

Tipo	Linajes displásico	Citopenia	Sideroblastos de anillo en elementos eritroides de BM.	Blastos	citogenética
MDS-SLD	1	1 o 2	RS <15% (o <5% ²)	PB <1% BM <5% Sin bastones de Auer	Cualquiera, a menos que cumpla con los criterios para deleción del (5q)
MDS-MLD	2 o 3	1-3	RS <15% (o <5% ²)	PB <1% BM <5% Sin bastones de Auer	Cualquiera, a menos que cumpla con los criterios para aislado del (5q)

MDS-RS MDS-RS- SLD	1	1 o 2	RS \geq 15% (o \geq 5% ²)	PB <1% BM <5% Sin bastones Auer	Cualquiera, a menos que cumpla con los criterios para aislado del (5q)
MDS-RS- MLD	2 o 3	1-3	RS \geq 15% (o \geq 5% ²)	PB <1% BM <5% Sin bastones Auer	Cualquiera, a menos que cumpla con los criterios para aislado del (5q)
MDS con del aislado (5q)	1-3	1-2	Ninguno	PB <1% BM <5% sin bastones de Auer	del (5q) solo o con 1 anomalía adicional, excepto -7 o del (7q)
MDS-EB MDS-EB-1	0-3	1-3	Ninguno o alguno	PB 2 -4% o BM 5 -9%, sin bastones Auer	Alguna
MDS-EB-2	0-3	1-3	Ninguno o alguno	PB 5 - 19% o BM 10 -19% o Auer	Alguna
MDS-U con 1% de blastos PB	1-3	1-3	Ninguno o alguno	PB = 1% ³ , BM <5%, bastones de Auer	Alguna
con SLD y pancitopenia	1	3	Ninguno o alguno	PB <1% BM <5% Sin bastones Auer	Alguna
Definición de anomalía citogenética.	0	1-3	< <15%	PB <1% BM <5% Sin bastones Auer	MDS definiendo anomalía
RCC	1-3	1-3	Ninguna	PB <2% BM <5% Sin bastones de Auer	Alguna

Tomado de The 2016 revision to the World Health Organization classification of myelodysplastic syndromes¹¹

PB: sangre periférica; BM: médula ósea; RS: anillo sideroblastos, SMD-SLD: MDS con displasia de linaje único; SMD-MLD: SMD con displasia

multilínea; SMD-EB: MDS con exceso de blastos; MDS-U: MSD, inclasificable; RCC: citopenia refractaria de la infancia.

Tabla 2. Clasificación de la OMS donde subdivide el SMD pediátrico

SMD pediátrico
<ul style="list-style-type: none">• Citopenia refractaria de la niñez (CCR): < 2% de blastos en sangre periférica y < 5% en Médula ósea.• Anemia refractaria con exceso de blastos (AREB): presencia en sangre periférica de 2% -19% de blastos y / o 5% -19% en Médula ósea.• Anemia Refractaria con exceso de blastos en transformación (AREB-T): presencia de 20% -29% de blastos en sangre periférica y / o médula ósea.

Tómado de Myelodysplastic Syndromes in Pediatric patients, Reality of a rare and severe disease, hematología⁹

CLASIFICACIÓN SEGÚN EL GRADO

SMD de bajo grado.

Con menos de 2% de blastos en sangre periférica o menos de 5% de blastos en la médula ósea, se clasifican como citopenia refractaria de la infancia o síndrome mielodisplásico de bajo grado. La mayoría de los niños con citopenia refractaria de la infancia tienen una médula ósea hipoplásica, que se parece a la anemia aplásica.⁶ Los hematopatólogos experimentados pueden diferenciar el citopenia refractaria de la infancia de la anemia aplásica con un alto grado de reproducibilidad interobservador¹⁴.

SMD avanzado.

Con $\geq 2\%$ de blastos en sangre periférica o $\geq 5\%$ pero por debajo del 20% de blastos en médula ósea se clasifican como anemia refractaria con exceso de blastos. El subgrupo anemia refractaria con exceso de blastos en transformación con sangre periférica o médula ósea enfatiza que el recuento de blastos no es suficiente para diferenciar la leucemia mieloblástica aguda del síndrome mielodisplásico.⁹ Los diagnósticos deben incluir una evaluación integral de las características clínicas, la tasa de progresión, la morfología, el inmunofenotipo y la citogenética¹⁴.

La enfermedad en pacientes con un recuento de blastos por encima del 30% o 20%, según lo sugerido por la Organización Mundial de la Salud se define

convencionalmente como leucemia mieloide aguda; sin embargo, los pacientes que progresan de síndrome mielodisplásico pueden conservar las características biológicas de síndrome mielodisplásico y pueden clasificarse como leucemia mieloide aguda relacionada con síndrome mielodisplásico.¹⁴

DIAGNÓSTICO

Características clínicas y de laboratorio. Las características de presentación en prácticamente todos los casos de MDS son las de pancitopenia. La citopenia o macrocitosis de un solo linaje puede ser ocasionalmente la característica de presentación. En algunos pacientes, la citopenia es un hallazgo incidental durante una revisión médica de rutina. La hemoglobina fetal (HbF) suele estar moderadamente elevada, mientras que el recuento de glóbulos blancos es bajo a normal. La leucocitosis generalmente no es una característica del síndrome mielodisplásico, y en el caso de un aumento en el recuento de glóbulos blancos, el diagnóstico debe reconsiderarse.⁶ En la infancia, el síndrome mielodisplásico se manifiesta predominantemente por neutropenia y trombocitopenia, en una proporción de los niños también pueden presentarse signos y síntomas de enfermedad constitucional,¹⁶ algunos pacientes presentan hepatoesplenomegalia moderada, pero la mayoría no tiene organomegalia⁶.

Hallazgos de biopsia de medula ósea

Puede ser hipo, normo- o hiper celular. La disminución del contenido celular es más común en niños que en adultos. Tanto en sangre periférica como en medula ósea, el aspirado de medula ósea presenta tipos de displasias características con eritropoyesis macrocítica, megacariocitos pequeños o inusualmente grandes y disgranulopoyesis.¹⁴

La presencia de las características displásicas sugiere síndrome mielodisplásico pero no es diagnóstica. En el aspirado de médula ósea se observan cambios displásicos en dos líneas celulares o excede el 10% en una línea celular. Las anomalías eritroides incluyen: multinuclearidad, cariorrexis y puentes internucleares con cambios megaloblásticos. La serie mieloide, especialmente los granulocitos presentan hiposegmentación con pseudopelger nuclear, hipogranularidad del citoplasma. Los megacariocitos se presentan ausentes o en escasa cantidad, se pueden observar micromegacariocitos, que ayudaría al diagnóstico⁹.

En el 75% de los pacientes presentan medulas óseas hipocelulares, la cual suele ser <5-10% de la que debería ser para la edad del mismo, hay aumento de la eritropoyesis con acumulación de elementos inmaduros como proeritroblastos.⁹

Existe una variación interobservador en la evaluación de la displasia, por lo que se recomienda una revisión centralizada que puede aumentar la precisión diagnóstica.⁶ Se debe considerar que los niños que cumplen con los criterios de citopenia refractaria con displasia multilinaje tienen una citopenia refractaria de la niñez hasta que se aclare la importancia pronóstica de una displasia multilinaje⁶.

Citogenética. Un cariotipo anormal se encuentra en el 55% de los niños con síndrome mielodisplásico primario avanzado y en el 76% con síndrome mielodisplásico avanzado secundario.⁶ La monosomía 7 es la anomalía citogenética más frecuente en los síndrome mielodisplásicos infantiles y se observa en el 25% de los pacientes.¹⁵ La trisomía 8 adquirida y la trisomía 21 son las anomalías numéricas más comunes después de la monosomía 7. El mosaicismo constitucional 8 puede ser clínicamente silencioso y se debe realizar una prueba de detección cuando se encuentra una trisomía 8 en la médula ósea.⁶ La monosomía 7 es un factor de mal pronóstico para los adultos con síndrome mielodisplásico el resultado para los niños con monosomía 7 es similar al de otros niños con SMD pero muy pobre para unos pocos con monosomía 7 combinada con anomalías estructurales.¹⁵ Las aberraciones citogenéticas favorables identificadas en los adultos [es decir, -Y, del (20q) y del (5q)] son tan infrecuentes en los niños que su importancia pronóstica no se puede evaluar. Las anomalías de complejos estructurales definidas como ≥ 3 aberraciones cromosómicas que incluyen al menos una aberración estructural se asocian con un pronóstico muy pobre.¹⁵

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.

El diagnóstico de síndrome mielodisplásico pediátrico es desafiante, especialmente en niños con bajo recuento de blastos sin marcador clonal o solo en casos con displasia discreta a diferencia de una displasia significativa también puede ocurrir en condiciones reactivas de la infancia. En la enfermedad pediátrica, es importante distinguir en particular el síndrome mielodisplásico de bajo recuento de blastos por anemia aplásica y otras enfermedades no clonales.

La anemia aplásica. Definida por la aplasia de los tres linajes de células hematopoyéticas similar a la mayoría de las citopenia refractaria de la niñez hipo celulares, hay una disminución marcada en la celularidad de la médula ósea por debajo del 30%, Para la edad con reducción de células hematopoyéticas y sustitución de médula ósea, por grasa, la Arquitectura de la médula ósea se conserva esencialmente con células no hematopoyéticas con impresión de un infiltrado inflamatorio crónico,¹⁵ sin embargo, si la celularidad de la médula ósea se reduce significativamente, evaluar el

estado de las células hematopoyéticas puede ser extremadamente difícil, La sobreexpresión de p53 en casos de síndrome mielodisplásico detectados por inmunohistoquímica parece ser útil para el diagnóstico diferencial del citopenia refractaria de la niñez y la anemia aplásica¹⁶ podría ser esencial repetir la biopsia de medula ósea para percibir y considerar áreas medulares representativas¹⁸.ver tabla 3

Síndromes hereditarios de falla de la médula ósea (IBMFS). Con pancitopenia: muestra en las biopsias de medula ósea una morfología similar a la del síndrome mielodisplásico y cambios esencialmente indistinguibles de la citopenia refractaria de la niñez. Por tanto, es necesario excluir estos síndromes, principalmente de forma clínica, mediante un extenso examen físico, evaluación de la familia Historia y medidas relevantes de laboratorio y moleculares. El examen histológico puede detectar la progresión de las enfermedades a síndrome mielodisplásico secundario, especialmente en los casos de aumentar el recuento de blastos o el aumento de la celularidad en la medula ósea con pancitopenia progresiva en sangre periférica.¹⁹

Mielodisplasia secundaria. Debida a infecciones virales (EBV, CMV, parvovirus) Enfermedades reumáticas (artritis idiopática juvenil) o deficiencias nutricionales.¹⁵

Síndrome mielodisplásico con exceso de blastos de la leucemia mieloide primaria, de novó. existen diferencias significativas en las características clínicas, la citogenética y en la respuesta al tratamiento entre Síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide aguda de novo que reflejan diferencias biológicas fundamentales²⁰, La LMA primaria caracterizada por una translocación recurrente específica es quimio sensible, por el contrario, el SMD y la LMA secundaria son quimio resistentes y se definen por numerosas anomalías cromosómicas,¹⁵ en contraste con los adultos, aún no está bien definido el umbral límite del porcentaje de blastos para separar anemia refractaria con exceso de blastos de la LMA Esa fue la razón para mantener en la clasificación del SMD pediátrico, el subgrupo de anemia refractaria con exceso de blastos en transformación con la proporción de blastos en medula ósea entre 20-29%. En tales casos límite con displasia y en A falta de marcadores citogenéticos, se recomienda repetir el aspirado de medula ósea dos semanas después.¹⁴ Si el recuento de blastos ha aumentado por encima del 30%, y hay organomegalia o un significativa aumento de leucocitos en sangre periférica, lo más probable es que se trate de una LMA primaria si el conteo de blastos es estable, se sugiere un período arbitrario de 4 semanas antes de establecer un diagnóstico de anemia refractaria con exceso de blastos en transformación RAEB-T. Sin

embargo, la mayoría de los niños con LMA primaria se presentan desde el principio como una LMA franca.¹⁵

Tabla 3. Diferencias morfológicas entre la citopenia refractaria de la infancia y la anemia aplásica.

	Citopenia refractaria de la infancia.	Anemia áplasia
Eritropoyesis	Distribución irregular Maduración desplazada a la izquierda. Aumenta las mitosis	Falta de focos o un solo foco pequeño con <10 células con maduración.
Granulopoyesis	Disminución marcada A la izquierdo	Falta o marcada disminución, muy pocos focos pequeños de maduración.
Megacariopoyesis	Disminución marcada Cambios displásicos Micromegacariocitos	Falta o muy poco, no megacariocitos displásicos. Puede incrementarse focalmente o dispersarse Sin aumento
Linfocitos	Puede incrementarse focalmente o dispersarse	Puede incrementarse focalmente o dispersarse Sin aumento
Células CD34 +	Sin aumento	Sin aumento

Tomado de the differences in adult and pediatric myelodysplastic syndrome: a review; Acta medica martiniana , 2016; 162 DOI: 10.1515¹⁵

Tratamiento de SMD de bajo grado. La terapia inmunosupresora con globulina antitimocítica (ATG) y ciclosporina en niños con citopenia refractaria de la niñez hipocelular y cariotipos distintos de la monosomía 7 o en aquellos con 3 o más anomalías cromosómicas dio lugar a una respuesta completa o parcial en el 75% después de 6 meses. La supervivencia sin fallos a los 3 años fue solo del 57%, pero debido a una alta tasa de rescate con trasplante de células progenitoras, la supervivencia general fue del 88%.⁶

Una comparación de respuestas después de La Terapia inmunosupresora con globulina antitimocítica de caballo (linfoglobulina) y ATG de conejo (timoglobulina) muestra una respuesta general superior a los 6 meses para ATG de caballo (74% frente a 53%), que se traduce en una supervivencia superior sin trasplantes y sin fallos²².

Con los mejores resultados que actualmente se observan en el TCPH de un donante no relacionado en el CCR pediátrico, no está claro si los niños recién diagnosticados que carecen de un hermano compatible deben recibir con globulina antitimocítica de caballo o proceder directamente al trasplante de un donante no relacionado. Con los resultados decepcionantes observados después del tratamiento con ATG de conejo, se ha producido un movimiento hacia el TCPH del donante no emparentado de primera línea. Comparado con el IST, el trasplante ofrece una restauración más completa de la hematopoyesis y tasas de recaída más bajas. Los principales inconvenientes potenciales del trasplante de donante no emparentado de primera línea son las dificultades para encontrar donantes, el tiempo desde el diagnóstico hasta el TCPH, la enfermedad de injerto contra huésped o el rechazo de injerto y la mortalidad relacionada con el tratamiento.²² Dado el bajo riesgo de recaída, el TCMH con acondicionamiento de intensidad reducida puede ser una alternativa atractiva.²³

Tratamiento de MDS avanzado. Se han investigado estrategias de terapia tales como factores de crecimiento hematopoyéticos, agentes diferenciadores, fármacos antiangiogénicos, fármacos citotóxicos de baja dosis o agentes experimentales en pacientes adultos y ancianos que no son candidatos para el trasplante de células troncales hematopoyéticas. Ninguno de estos enfoques ha sido documentado para prolongar la supervivencia y en general no están indicados en niños y adolescentes en quienes el tratamiento es el objetivo. Los niños con síndrome mielodisplásico tienen un alto riesgo de complicaciones relacionadas con la citopenia, y la atención de apoyo óptima debe ser el enfoque principal durante todas las fases de la enfermedad⁶.

Los inhibidores de la ADN metiltransferasa. La azacitidina y decitabina han demostrado eficacia clínica en estudios aleatorizados en SMD de alto riesgo en adultos. La azacitidina aumentó la supervivencia global en comparación con la atención convencional.²⁴ Los datos preliminares de la SMD pediátrica muestran una enfermedad o respuesta estable en el 50% de los pacientes y, por lo tanto, estos tratamientos pueden ser un puente para el trasplante de células madre hematopoyéticas²⁵.

Quimioterapia tipo AML. Es poco probable que la quimioterapia intensiva convencional de tipo leucemia mieloide aguda sin trasplante de células madre, erradique las células pluripotentes primitivas involucradas en el SMD, lo que hace que la terapia no sea curativa en la mayoría de los pacientes. La quimioterapia de inducción produce una remisión completa de menos del 60% y una supervivencia general de menos del 30%. Los pacientes con SMD avanzado que tienen más de 30% de blastos pueden beneficiarse de la quimioterapia intensiva antes del trasplante de células madre.⁶

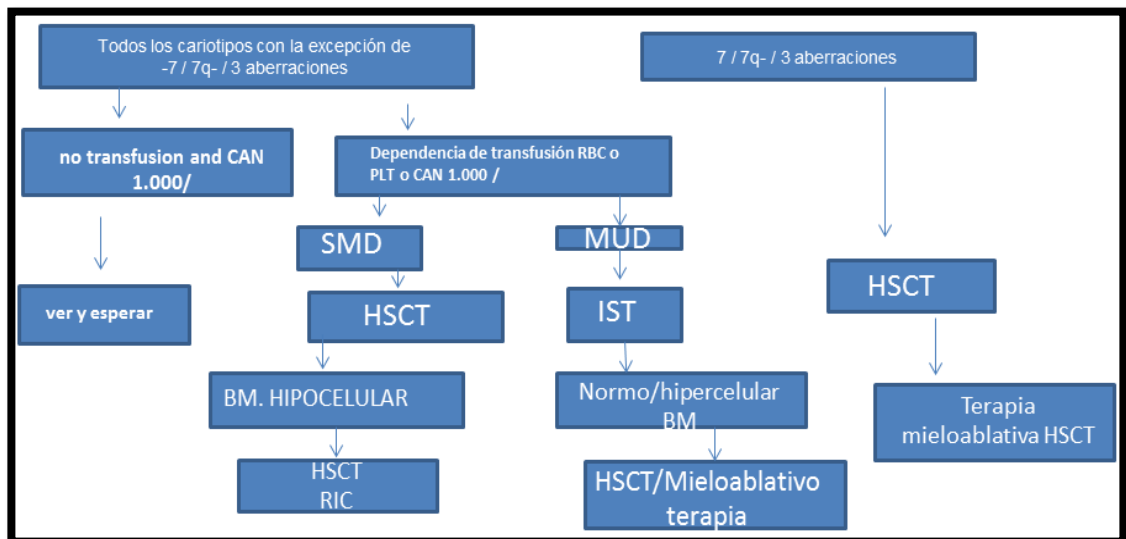
Trasplante de células troncales hematopoyéticas. El trasplante alogénico de células troncales hematopoyéticas (TCMH) es el tratamiento de elección para muchos niños con SMD y se ofrece de manera rutinaria a todos los pacientes con SMD con exceso de blastos, a aquellos con SMD secundario a quimioterapia o radioterapia administrada previamente y a aquellos con citopenia refractaria de la niñez asociado a monosomía 7, cariotipo complejo, neutropenia severa, o dependencia a la transfusión¹. Cuando se toman decisiones sobre el tratamiento, se debe tener en cuenta cierta información. Por ejemplo, se notificaron tasas de supervivencia de hasta 80 % en pacientes de SMD en estadio temprano que procedieron a un trasplante unos pocos meses después del diagnóstico.²⁷ Asimismo, un trasplante temprano y la ausencia de quimioterapia pre trasplante se relacionaron con una mejora de la supervivencia en los niños con SMD.²⁷

Por lo tanto, la tipificación HLA de la familia del paciente debe realizarse tan pronto como se establezca el diagnóstico de síndrome mielodisplásico; en ausencia de un donante familiar emparentado, se debe iniciar una búsqueda de un donante no relacionado.¹

En los pacientes con CCR, la presencia de monosomía 7 se correlaciona con un alto riesgo de progresión a SMD más avanzados, así como a la LMA franca, y por lo tanto, estos pacientes deben recibir un trasplante tan pronto como sea posible.²⁷ Los pacientes con citopenia refractaria de la niñez con un cariotipo complejo caracterizado por ≥ 3 aberraciones cromosómicas, incluida al menos 1 aberración estructural, también se les debe ofrecer un aloinjerto rápido, aunque la presencia de estas anomalías genéticas somáticas auguran un pronóstico sombrío. En contraste, los pacientes con un cariotipo normal pueden tener un curso estable de la enfermedad durante un período prolongado y, por lo tanto, en ausencia de dependencia de transfusión y / o neutropenia marcada es decir, $<1 \times 10^9$ o $0.5 \times 10^9 / L$, recomendamos una cuidadosa estrategia de observación y espera,²⁸ en pacientes con neutropenia sostenida también puede ser una opción y / o la dependencia de transfusión para plaquetas y / o los glóbulos rojos tienen una indicación de intervención terapéutica. Históricamente, el trasplante de células madre con

un régimen mieloablativo ha resultado en una probabilidad de supervivencia sin complicaciones (SSC) del 75%, siendo la principal causa de fracaso del tratamiento la mortalidad relacionada con el trasplante. En vista de estos hallazgos, el acondicionamiento de intensidad reducida podría ser un enfoque atractivo al menos para los pacientes con médula hipocelular y cariotipo normal,²⁹ se recomienda a los pacientes con CCR y cariotipo normal o hipercelular, monosomía 7 o cariotipo complejo una preparación totalmente mieloablativa,³⁰ Se ha informado recientemente que los resultados del trasplante no relacionado de sangre de cordón umbilical en pacientes pediátricos con diferentes variantes de síndrome mielodisplásico incluidos citopenia refractaria de la infancia, son inferiores a los resultados cuando se usa aspirado de médula ósea o sangre periférica como fuente de células madre. Por lo tanto, este tipo de aloinjerto se puede recomendar solo para aquellos pacientes que carecen de un donante compatible relacionado o no relacionado.¹ ver tabla 4. La terapia mieloablativa con busulfan, ciclofosfamida y melfalán ha curado a más de la mitad de los niños con SMD después de un donante familiar compatible y un trasplante de células madre no relacionado. La irradiación generalmente se puede omitir porque no tiene una eficacia antileucémica superior y está asociada con efectos adversos más prolongados en los niños. El resultado después del TCTH es similar en pacientes con RAEB o RAEB-T pero significativamente más bajo en pacientes con SMD-LMA. Los pacientes de 12 años o más tienen un mayor riesgo de mortalidad relacionada con el tratamiento; por lo tanto, se recomienda un régimen de acondicionamiento con tiotepa, treosulfán y fludarabina³¹.

Tabla 4. Algoritmo de tratamiento en citopenia refractaria de la niñez



Tomado de How I treat myelodysplastic syndromes of childhood, Blood.2018

IST, terapia inmunosupresora; SMD, hermano donante emparentado; MUD, donante no emparentado; RBC Glóbulos rojos RIC, células intensamente reducidas, CAN conteo absoluto de neutrófilos.

PRONÓSTICO.

Se notificaron tasas de supervivencia de hasta 80 % en pacientes de SMD en estadio temprano que procedieron a un trasplante unos pocos meses después del diagnóstico.²⁷ Asimismo, un trasplante temprano y la ausencia de quimioterapia pre trasplante se relacionaron con una mejora de la supervivencia en los niños con SMD.²⁷ La supervivencia sin enfermedad (SSE) se calculó entre 50 a 70 % en los pacientes pediátricos con SMD avanzado cuando se usan regímenes preparatorios de trasplantes mielosupresores.³² La SG(supervivencia general) a 3 años fue de 33 % en quienes recibieron un segundo trasplante por recaída y de 57 % en aquellos que recibieron un segundo trasplante por fracaso del injerto inicial. Los pacientes que no reciben un trasplante presentan una sobrevida media de sólo 0,9 años.^{33, 34}

El Score utilizado en la estratificación de riesgo de los SMD en pediatría es el Score de Passmore. Ver tabla 5. Permite obtener puntajes en un rango de 0-4, siendo los puntajes más altos (≥ 2) los que presentan mayor frecuencia de progresión a leucemia y pronóstico desfavorable. Los pacientes pediátricos con SMD que se someten a un TCPH tienen una tasa de sobrevida a los 3 años del 58%, en comparación con una sobrevida media de sólo 0,9 años para los que no reciben un trasplante.⁹

Tabla 5 Sistema SCORE PASSMORE

	0	1	2
Hemoglobina fetal (%)	<10	>10	-
Plaquetas (x 10 ⁹ /L)	>40	<40	-
Citogenético	Normal	Translocación simple Pérdida o ganancia de un cromosoma	Anormalidades complejas Dos o más alteraciones numéricas o estructurales

Tómado de Myelodysplastic Syndromes in Pediatric patients, Reality of a rare and severe disease, hematología⁹

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Los síndromes mielodisplásicos en niños son una entidad de alta morbimortalidad, cuyo diagnóstico es dispendioso y complejo, con pocas opciones de tratamiento siendo el trasplante de células troncales el que tiene un mejor pronóstico y aumenta considerablemente la supervivencia de estos pacientes, del 30% hasta el 84% en reportes de la literatura científica, en México, se desconoce la incidencia real de esta patología en pediatría, así como la supervivencia y el acceso a trasplante, por lo tanto es de suma importancia conocer estos datos epidemiológicos en el hospital Centro Médico Nacional la Raza, el hospital más grande del país, para determinar el diseño de estrategias para la atención de esta población que puede repercutir directamente en la oportunidad de su manejo, pronóstico y supervivencia.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuál es la incidencia y la mortalidad de los síndrome mielodisplásicos en pacientes pediátricos en el Hospital General Centro Médico Nacional la Raza entre enero del 2013 hasta enero 2018?

JUSTIFICACIÓN.

Los síndromes mielodisplásicos en pediatría constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades hematológicas con una incidencia anual de 1 a 4 casos por millón constituyendo menos del 5% de las neoplasias hematológicas en la infancia, sin embargo presenta una supervivencia de menos del 30% cuando se emplea tratamiento con quimioterapia o radioterapia, elevándose hasta el 84% cuando se realiza trasplante de células trocales hematopoyéticas, por lo tanto cabe anotar que estamos frente a una enfermedad de baja incidencia y de gran morbilidad y mortalidad secundaria a dificultades diagnósticas, el manejo clínico y hematológico, las pocas opciones terapéuticas y el acceso restringido o a destiempo al trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas.

En la literatura médica mexicana, no hay reporte de estudios en los cuales se haya evaluado la incidencia, ni la mortalidad de dicha patología en población pediátrica, Por lo cual se decide realizar un estudio en el hospital CMN la Raza el hospital más grande del país, en la unidad de hematología pediátrica con el fin de Conocer la incidencia y la mortalidad del síndrome mielodisplásico en pacientes pediátricos entre los años 2013 y 2018. Con el objetivo, de diseñar estrategias de diagnóstico y tratamiento que puedan impactar tanto en el diagnóstico y sobrevida de estos pacientes.

OBJETIVOS:

General:

- Conocer la incidencia y la mortalidad del síndrome mielodisplásico en pacientes pediátricos en el hospital General Centro Médico Nacional la Raza entre enero del 2013 y enero del 2018.

Específicos:

-Determinar la incidencia del síndrome mielodisplásico en niños en el HG CMN La Raza entre los años 2013 y 2018.

Establecer la mortalidad general de pacientes con síndrome mielodisplásico en niños en el HG CMN la Raza entre los años 2013 y 2018.

Conocer el tiempo promedio en meses desde el diagnóstico de síndrome mielodisplásico hasta que se implementa el trasplante de células madre. En niños en el HG CMN la Raza entre los años 2013 y 2018.

Describir la clasificación del síndrome mielodisplásico utilizada en el diagnóstico en niños en el HG CMN La Raza entre los años 2013 a 2018.

Describir las características genéticas del síndrome mielodisplásico en niños en el HG CMN La Raza entre los años 2013 a 2018.

Establecer la progresión del síndrome mielodisplásico a leucemia mieloide aguda en niños en el HG CMN La Raza entre los años 2013 a 2018.

HIPÓTESIS

Por el tipo de estudio no se requiere hipótesis de trabajo.

MATERIAL Y MÉTODOS

1) Diseño del estudio.

Es un estudio retrospectivo, descriptivo y observacional.

2) Población del estudio.

Expedientes de paciente menores de 16 años con diagnóstico de síndrome mielodisplásico, atendidos en el Hospital General del CMN La Raza, desde el marzo del 2013 hasta marzo del 2018.

CRITERIOS DE SELECCIÓN.

Criterios de inclusión

- Pacientes menores de 16 años.
- Diagnóstico de Los síndromes mielodisplásicos

Criterios de exclusión

- Paciente reclasificado como otra enfermedad

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Expediente incompleto
- Pérdida de seguridad social y seguimiento en el servicio.

VARIABLES.

NOMBRE	DEFINICIÓN OPERATIVA	DEFINICION CONCEPTUAL	INDICADOR TIPO
Edad promedio de diagnostico	Edad en años al momento el diagnostico	Tiempo que ha vivido una persona	Cuantitativa/ Años.
Genero	Reporte en la nota del género fenotípico al que pertenece el paciente.	Se refiere al conjunto de características biológicas que corresponden a un género desde el punto de vista biológico	Nominal/ Femenino masculino
Fecha de inicio de sintomatología	Fecha en la que inician los diferentes síntomas por los cuales consulto.	Fecha del pródromos de la enfermedad.	Cuantitva Dia mes año
Fecha de diagnóstico.	Fecha en la que se recibe el reporte de patología del AMO	Fecha en la que se realiza la identificación de la naturaleza de una enfermedad.	Cuantitva/ Dia mes año
Tipo de clasificación realizada según OMS.	Basada en clasificación de OMS del año 2016 del SMD en pediatría	Vinculado con el verbo clasificar, que se refiere a la acción de <u>organizar</u> o situar algo según una determinada directiva.	Nominal/ CCR AREB AREB-T
Estudio genético.	Resultado de cariotipo o fish, Generalmente.	examen genético que permite el diagnóstico de la vulnerabilidad hacia determinadas enfermedades hereditarias	Nominal/ Delección específica cromosomopatía
Fecha de trasplante	Fecha en la que se infunden las células madres de trasplante.	Es la sustitución de un órgano enfermo por un órgano sano.	Cuantitativa/ Día mes año
Mortalidad	Situación de vivo o muerto al final del seguimiento (última cita o muerte)	Cantidad de personas que mueren en un lugar y en un período de tiempo determinados en relación con el total de la población.	Nominal Vivo Muerto Pérdida
Fecha inicio	Fecha en la cual se	Conjunto de medios	Nominal

de tratamiento.	inicia protocolo de tratamiento.	que se aplican para curar o aliviar una enfermedad a una persona.	Dia mes año
Trasplante	Situación de haber recibido o no un trasplante de médula ósea al final de su seguimiento (última cita o muerte)	es la sustitución de un órgano enfermo por un órgano sano	Nominal Sin trasplante Autólogo
Resultado de trasplante	Desenlace mórbido, mortal del trasplante	Resultados de la sustitución de un órgano enfermo por un órgano sano	Nominal Sin secuelas Eich Rechazo No valorado
progresión del SMD a leucemia mieloide aguda	Situación en que se realiza nuevo AMO reportando cambios compatibles con LMA.	LMA caracterizada por un alto porcentaje de blastos en médula ósea sin evidencia de maduración.	Nominal SI NO
Tiempo promedio del dx al trasplante	Diferencia en meses entre la fecha de trasplante y fecha del diagnóstico	Tiempo en meses desde que se realiza diagnóstico hasta la infusión de celulas troncales	Cuantitativa Meses
Causas de muerte	Descripción de causa directa de muerte encontrada en el expediente	es un efecto terminal que resulta de la extinción del proceso homeostático en un ser vivo	Cualitativo/ Sangrado Sepsis Otro

METODOLOGIA.

Se revisarán los registros del número de ingresos a la unidad de hematología pediátrica del hospital CMN la Raza, desde enero del 2013 hasta enero del 2018, así como también se seleccionaran aquellos expedientes de pacientes, con diagnóstico de síndrome mielodisplásico en el mismo lapso de tiempo.

La recolección de datos se realizará en el formato del Anexo 1 posteriormente la información se registrara en una base de datos para realizar el análisis respectivo

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se describirán frecuencias, para las variables cualitativas. Para las variables cuantitativas medianas y rangos o medias y DE según su distribución. Se generará una curva de Kaplan Meier y se calculará logaritmo k test para determinar diferencias de supervivencia en trasplantados y no trasplantados.

Se utilizará para el análisis el paquete estadístico SPSS versión 11

ASPECTOS ÉTICOS.

En el presente protocolo se realizara revisión de expedientes garantizando la confidencialidad de los datos del paciente mediante la asignación de números o claves, para brindar la seguridad de que no se identificará al sujeto y que se mantendrá la confidencialidad de la información registrada en cada expediente. por lo tanto presente estudio no se contrapone con los lineamientos que en materia de investigación y cuestiones éticas se encuentran aceptados en las normas establecidas en la declaración de Helsinki (1975) por la 18va Asamblea Medica Mundial y la modificada en la 52va. En Edimburgo, Escocia en octubre de 2000 y sus posteriores modificaciones, en la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos y en la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

Reglamento de la Ley General de Salud de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos.

Artículo 13. En toda investigación en la que el ser humano sea objeto de estudio, deberá prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar.

Este protocolo se define para la ley general de salud SIN riesgos pues es retrospectivo y no existe modificación del manejo o diagnóstico de los

pacientes. Por lo tanto, la autorización de la inclusión de la información de los pacientes dependerá de la autorización del comité de ética local.

En el caso de que los investigadores durante el desarrollo de la investigación obtengan información que pueda repercutir en el manejo, diagnóstico o abordaje terapéutico de los pacientes sobrevivientes, los localizarán para informarlos a ellos y sus médicos tratantes.

RECURSOS FINANCIEROS.

El Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del CMN “La Raza”, es un hospital de tercer nivel que cuenta con las herramientas para realizar el diagnóstico de SMD, así como cobertura al 100% del tratamiento y seguimiento de los pacientes con diagnóstico de SMD del HG CMN La Raza.

Tanto el investigador principal y asociado contribuiremos con: hojas, lápiz, computadora, impresiones y fotocopias que provendrán de recursos personales.

EQUIPO Y MATERIAL.

Expediente clínico

Expediente electrónico

RECURSO HUMANO.

Dra. Guadalupe Ortiz. Hematóloga pediatra.

Dra. Narly Andrea Bravo Gallardo. Residente del tercer año de Pediatría Médica.

Dra. Abril Adriana Arellano Llamas. Maestra en Ciencias Médicas, Endocrinóloga pediatra

Las Dras. Guadalupe Ortiz y Abril Arellano tienen experiencia en la generación de protocolos de estudio, han realizado diversas investigaciones en las áreas de hematología pediátrica, pediatría general y han promovido la titulación de médicos de especialidad y sub-especialidad.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

El presente trabajo corresponde a una investigación sin riesgo para el paciente con base en el artículo 17 de la ley federal de salud en materia de investigación para la salud en nuestro país este (capítulo I/ título segundo: de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos: se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio). Debido a que solo se revisaran los expedientes clínicos no implica riesgo de para e paciente por lo que es categoría I, investigación sin riesgo, y se mantendrá la confidencialidad de los pacientes.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

AÑO 2019.

Actividad	Febr ero	Mar zo	Ab ril	Ma yo	Jun io	Jul io
Elaboraci ón de protocolo	P	P	P	P		
	R	R	R	R		
Registro de protocolo ante comité de investigac ión local				P	P	
				R	R	
				P	P	
				R	R	
Captura de la base de datos					P	P
					R	R
Análisis de datos					P	P
					R	R
Interpreta ción de resultados					P	P
					R	R
Formulaci ón de tesis					P	P
					R	R

P= proyectado R= realizado.

RESULTADOS

Se revisaron los expedientes de los ingresos al servicio de hematología pediátrica del hospital CMN la Raza entre enero del 2013 a enero del 2019, con diagnóstico de síndrome mielodisplásico correspondiente a 26 pacientes, de los cuales se excluyeron 3; por determinarse posteriormente un diagnóstico diferente, uno por anemia aplásica, otro por leucemia aguda linfoblástica y otro paciente por no encontrar expediente clínico ni datos en el sistema de la consulta externa. Se analizaron 23 casos.

Se dio seguimiento durante 2.2 años (Mínimo 0.01, máximo de 7.92 años), hubo una incidencia promedio de 1.57 casos por millón de niños al año, En este sentido el seguimiento fue mayor para el fenotipo CCR 3.31 años, que AREB 1.42 años ($p=0.038$) o que para AREBT 2.58 años.

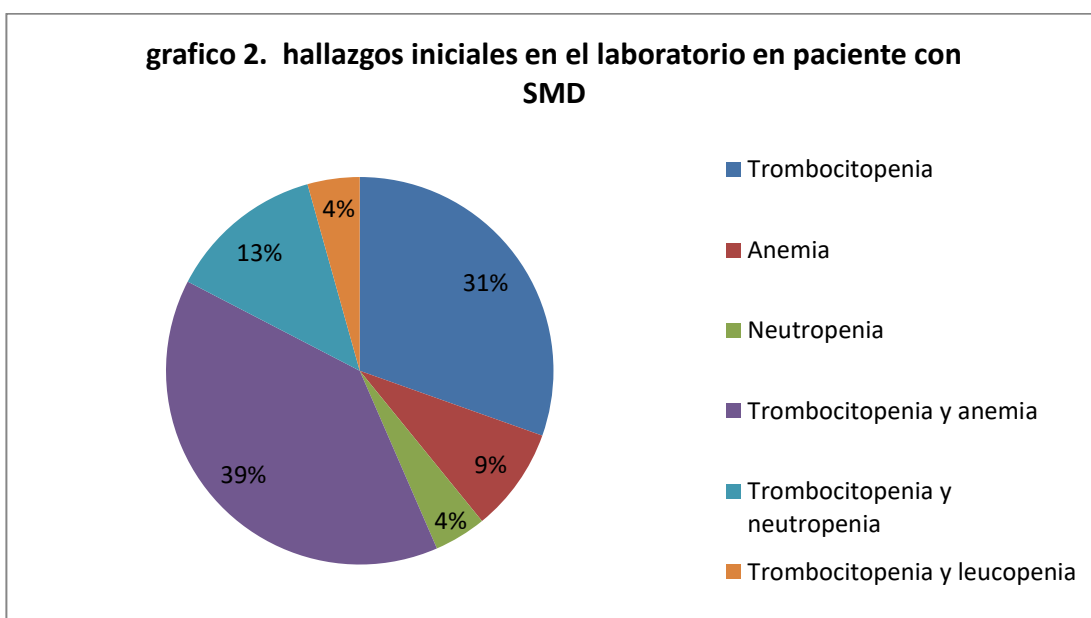
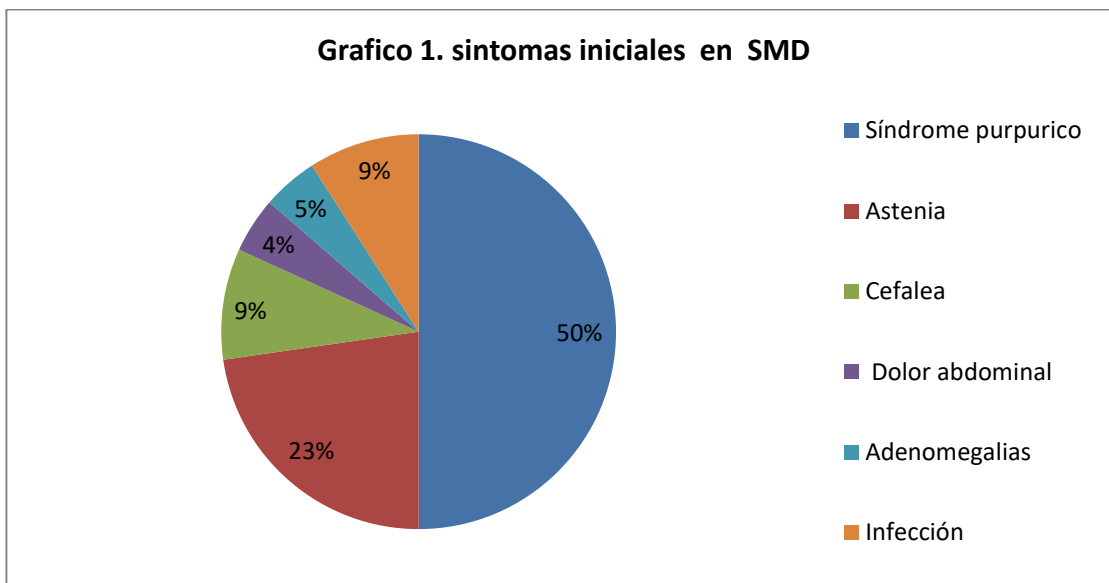
Diez pacientes fueron del sexo femenino, la edad mediana al diagnóstico fue de 7 años (1 a 15 años), La mediana de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico, fue de 6 meses (de 1 mes y hasta 36 meses). **Ver tabla 1.**

Tabla 1. Características generales de niños con síndrome mielodisplásico de CMN La Raza

Variable	Frecuencia % (n)
Masculino	56.5% (13)
Edad al diagnóstico (años)	7 (1 a 15)
Tiempo al diagnóstico (meses)	6 (1 a 36)
Tiempo de seguimiento (años)	2.22 (0.01 a 7.92)
Tiempo seguimiento vivos (años)	2.80 (0.08 a 7.92)
Tiempo seguimiento muertos (años)	1.32 (0.01 a 3.09)

Los síntomas iniciales principales fueron síndrome purpúrico (11), astenia (5), cefalea (2). **Ver gráfico 1.** En relación a los hallazgos de laboratorio al inicio de la sintomatología se reportan con mayor frecuencia trombocitopenia

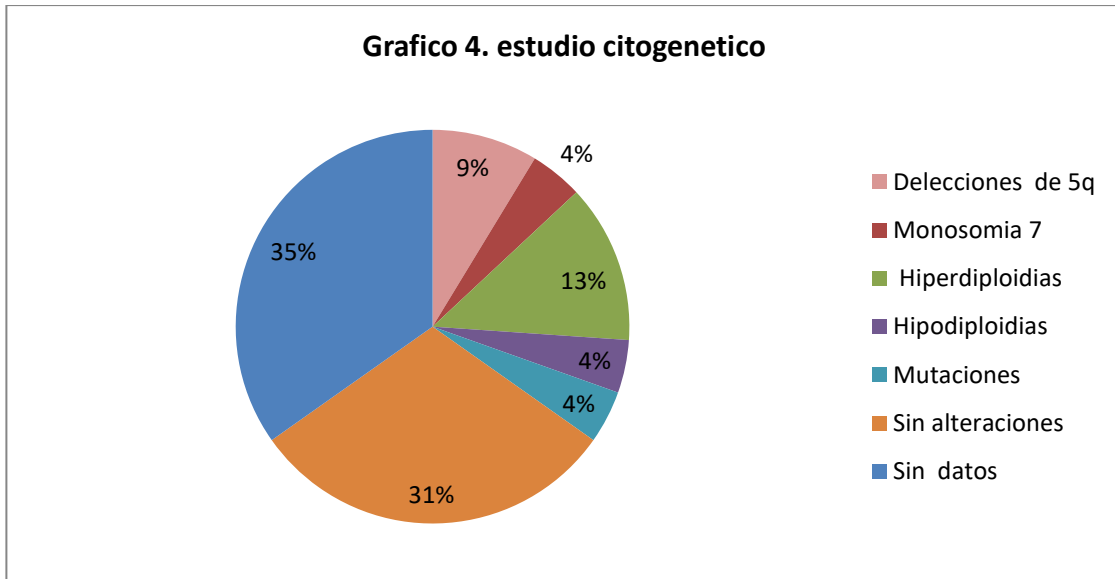
asociada a anemia (39.1%), seguida de trombocitopenia (30.4%). **Ver gráfico 2.**



Según la clasificación de la OMS para SMD en pediatría, se reportó en este estudio que 17 pacientes fueron clasificados como citopenias refractaria (73.9%), 5 pacientes como Anemia refractaria con exceso de blastos AREB (21.7%) y 1 paciente con Anemia Refractaria con exceso de blastos en transformación AREB-T (4.3%). **Ver gráfico 3.** Progresaron a leucemia mieloide aguda 4 pacientes. El estudio genético sólo se realizó en 65 % de los casos, encontrándose 7 pacientes sin alteraciones, 2 pacientes con delección de 5q, 3 pacientes con hiperdiploidia, 1 paciente con

monosomía 7, 1 paciente con 1 mutación tipo MLLAF4, y 8 pacientes sin registro de estudio genético en el expediente clínico. **Ver gráfico 4.**

El tratamiento recibido en 8 pacientes fue combinado (inmunosupresor y androgénico) (34.8%), en 7 pacientes se trató con inmunosupresor (30.4%), 6 pacientes con GAL (26.1%), y solo 1 paciente fue trasplantado (4.3%).



Observamos una mortalidad de 21.7% (5/23) **ver gráfico 5.** Siendo la primera causa de muerte el choque séptico y sangrados (pulmonar y a nivel de SNC) como segunda causa de muerte se reporta colon neutrónico e infecciones. **Ver tabla 2.**

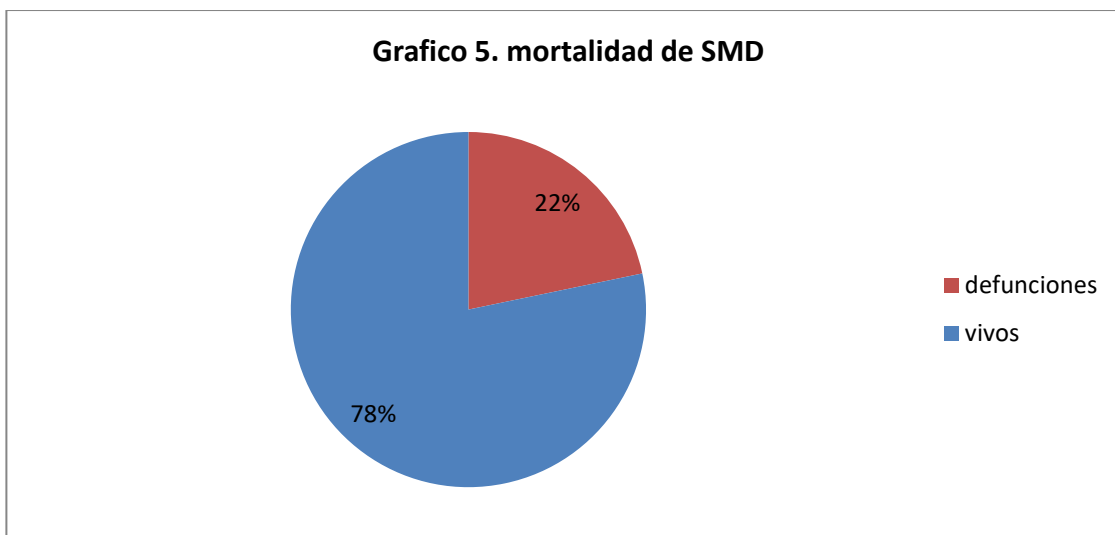
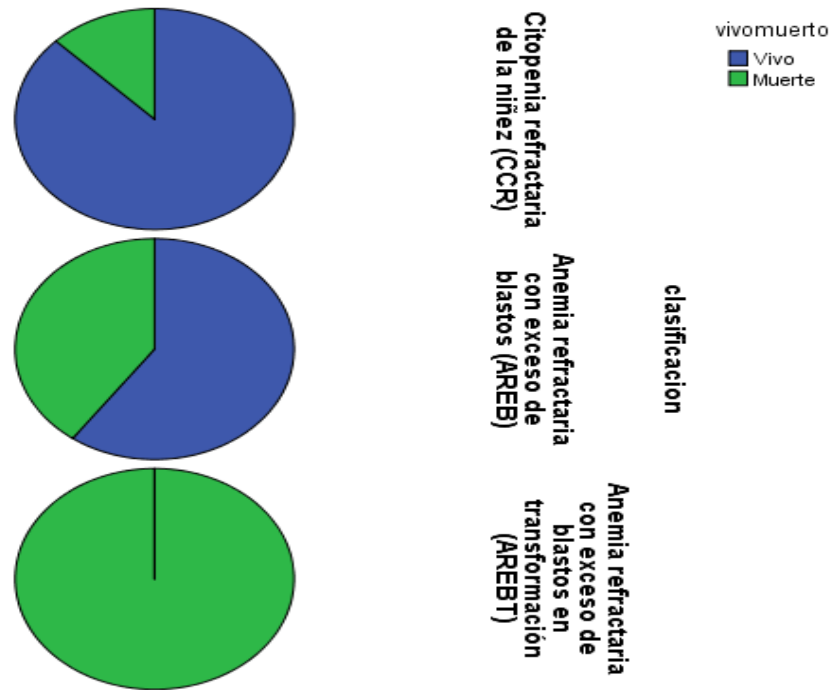


Tabla 2. Causas de mortalidad de niños con SMD en CMNR Variable	Frecuencia % (n)
Primea Causa de muerte	(5)
Sangrado	40 (2)
Choque séptico	60 (3)
Segunda causa de muerte	(5)
Choque séptico	20 (1)
Colón neutropénico	40(2)
Infecciones	20 (1)
Otras	20 (1)

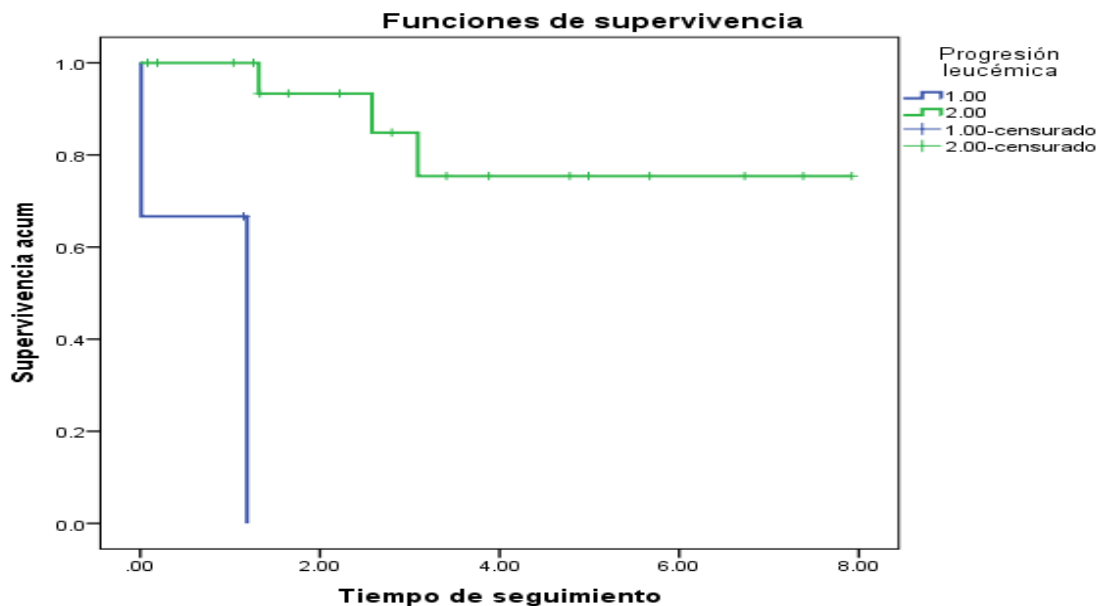
Todos los pacientes que progresaron a LMA murieron, también el paciente trasplantado. La mediana de edad al momento de la muerte fue de 13 años (2 a 16 años), la mediana del tiempo de seguimiento para pacientes muertos fue de 1,32 años (0,01 años a 3,09 años). Se observó que los pacientes clasificados con CCR según la OMS presentan un riesgo menor de mortalidad, sin embargo la transformación leucémica es un factor de riesgo relevante para la muerte como se indica en la **(Gráfica 6)**

Mortalidad de SMD de acuerdo a la clasificación de la OMS



Se observa una supervivencia general a 8 años de seguimiento del 78%, pero varía drásticamente en pacientes que presenta progresión a LMA cuya mortalidad fue absoluta a 3 años de seguimiento cómo se observa en la gráfica 7 .

Gráfica 7. Supervivencia de SMD



DISCUSIÓN.

Se reporta una incidencia de los SMD en la población pediátrica que varía entre 1 a 4 casos por millón por año y afectan igualmente a hombres que mujeres. La edad media de presentación en niños reportada en la literatura es de 6.8, similar a lo que observamos en esta unidad (7 años).² En nuestro estudio la incidencia fue de 1.57 casos por 1 millón de niños adscritos al CMN la Raza. Está fuertemente asociado con trastornos congénitos y síndromes genéticos en aproximadamente en el 50% de los pacientes pediátricos. En el estudio realizado hubieron 15 casos de los 23 en los que se reportó estudio genético, 6 de los cuales eran normales, y 9 que corresponden al 39% con alteraciones, entre ellas monosomía 7, delección de 5q, hiperdiploidia, 1 paciente con una mutación tipo MLLAF4 que refleja muy mal pronóstico.

La anemia, las infecciones recurrentes y los episodios de sangrado suelen ser la razón por la cual los pacientes buscan atención médica, La característica de presentación común suele ser trombocitopenia y / o neutropenia⁶, en nuestro estudio observamos trombocitopenia aislada o en combinación con otras deficiencias celulares en 86.8% de los casos, y aislada en el 30.4% de los casos.

La citopenia refractaria de la infancia (CCR) es el tipo más común de SMD en niños y adolescentes, y representa alrededor del 50% de los casos³⁵, en nuestro estudio representó el 73.9% de los casos, lo cual concuerda con lo reportado en la literatura para otros países.

La transformación a Leucemia mieloide aguda es la complicación más temida por su elevada mortalidad aún bajo tratamiento, por lo que es importante llevar a pacientes con SMD de alto riesgo a trasplante progenitores hematopoyéticos a la brevedad, llama la atención que en nuestro hospital solo hay un caso que logro trasplantarse, con mala evolución, una razón es que solo el 25% de los pacientes que requieren un trasplante logran tener un donador compatible, sin embargo con la implementación de trasplantes haploidénticos esto ha cambiado, por lo que debemos enfocarnos en realizar diagnósticos oportunos, clasificación adecuada y valoración certera del riesgo de los pacientes para ser llevados de manera oportuna a trasplante que es única posibilidad de curación. Los niños que no son trasplantados que se presentan con un recuento bajo de plaquetas mueren dentro del año desde el diagnóstico⁶.

En nuestro estudio observamos transformación leucémica en 4 de los pacientes que representan el 17% de los casos, y tal como lo reportado, presentaron una mortalidad absoluta.

Algunos pacientes con SMD pediátrico de bajo grado, en particular CCR sin anormalidades citogenéticas de alto riesgo, sin necesidad de transfusiones o neutropenia de bajo riesgo y que tienen una enfermedad relativamente estable durante semanas o años se puede adoptar la conducta de “mirar y esperar” sin embargo con estricto seguimiento en consulta externa ya que los pacientes pediátricos con SMD siguen en riesgo de transformación clonal y progresión a leucemia, que se estima en aproximadamente el 30% para pacientes con CCR durante 5 años⁶.

En nuestra serie la única muerte registrada en este fenotipo fue trasplantada y tenía una monosomía del 7 que confiere un alto riesgo de muerte. Si bien se sabe que la monosomía 7 y el cariotipo complejo (≥ 3 anormalidades) están asociados con un mayor riesgo de progresión de la enfermedad a leucemia mieloide aguda, es difícil predecir cuándo ocurrirá esto dada la heterogeneidad clínica y la falta de factores pronósticos precisos, actualmente no existen pautas sobre el momento óptimo para el trasplante de células madres hematopoyéticas y la necesidad de quimioterapia inicial en el SMD avanzado.

Los resultados informados del SMD pediátrico después del TCMH varían. Estudios anteriores mostraron una sobrevida global a 3 años entre 18-74% según la etapa, con RAEB-T con los peores resultados. Un gran estudio reciente del Centro de Investigación Internacional de Trasplantes de Sangre y Médula mostró una supervivencia libre de enfermedad de 8 años de 40-65% para CCR y 28-48% para RAEB / RAEB-T . El Grupo de Trabajo Europeo de Síndromes Mielodisplásicos en la Infancia informó resultados más favorables para niños con SMD avanzado con una SG a 5 años del 63%.³⁶

CONCLUSION.

1. En el Hospital General de La Raza se observan entre dos y tres casos por año de síndrome mielodisplásico, que representa una incidencia de 1.57 casos por millón por año.
2. La mortalidad observada por SDM es de 21.7%
3. La transformación leucemia provocó mortalidad absoluta
4. El fenotipo más frecuente de SMD observado en CMR es el CCR
5. En el hospital de CMNR es insuficiente el estudio citogenético
6. En el CMNR es muy baja la tasa de trasplante de células madre hematopoyéticas en pacientes con SMD
7. El síntoma inicial principal es el síndrome purpúrico, y la alteración de laboratorio más frecuente al diagnóstico es la trombocitopenia con o sin otras citopenias
8. El síndrome Mielodisplásico en Pediatría es un entidad poco frecuente, difícil de caracterizar ya que requiere para su precisión diagnóstica de estudios citogenéticas y el tratamiento es complejo por su pobre respuesta a terapia inmunosupresora, dejando a los pacientes en necesidad de un tratamiento de alta especialidad como el trasplante de progenitores, estos son por tanto los puntos de oportunidad en los cuales debemos de trabajar en el servicio de hematología y laboratorios de citogenética para mejorar la sobrevida en nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Locatelli F, Strahm B, How I treat myelodysplastic syndromes of childhood, *Blood*. 2018;131(13):1406-1414
2. Galaverna F, Ruggeria A, Myelodysplastic syndromes in children, *Curr Opin Oncol* 2018, 30:402–408
3. Collin M, Dickinson R, Bigley V. Haematopoietic and immune defects associated with GATA2 mutation. *Br J Haematol* 2015; 169:173–187.
4. Wlodarski MW, Hirabayashi S, Pastor V, et al. Prevalence, clinical characteristics, and prognosis of GATA2-related myelodysplastic syndromes in children and adolescents. *Blood* 2016; 127:1387–1397; quiz 1518.
5. Göhring G, Michalova K, Beverloo HB, et al.: Complex karyotype newly defined: the strongest prognostic factor in advanced childhood myelodysplastic syndrome. 2010, *Blood* 116 (19): 3766-9,
6. Hasle H, Myelodysplastic and myeloproliferative disorders of childhood, *Hematología Am Soc Hematol Educ Program* . 2016 2 de diciembre; 2016 (1): 598-604.
7. Yoshimi A, Baumann I, Fuhrer M, et al. Immunosuppressive therapy " with anti-thymocyte globulin and cyclosporine A in selected children with hypoplastic refractory cytopenia. *Haematologica*. 2014;92(3):397-400.
8. Oyarce V.1 , Rodríguez J, Mielodisplasia en Pacientes Pediátricos. Evaluación de Clasificaciones Actuales L.2,3 *Rev Chil Pediatr* 2009; 80 (4): 339-346.
9. Escobar NF, Drelichman G, Myelodysplastic Syndromes in Pediatric patients. Reality of a rare and severe disease, *hematología*, Volumen 20 Número Extraordinario: 90 - 102 I Jornada Latinoamericana de la SAH: Agosto 2016.
10. Wahab O., Figueroa M., et al. Advances in the pathogenesis and treatment of myelodysplastic Syndromes: Interpreting New Molecular Genetics in Myelodysplastic Syndromes. *American Society of Hematology*, 2012; 56-64.
11. Ming Hong, Guangsheng He, The 2016 revision to the World Health Organization classification of myelodysplastic syndromes , *Journal of translational internal medicine*, jul-sep 2017; 5. issue3.

12. Bennett M, Changes in the Updated 2016: WHO Classification of the Myelodysplastic Syndromes and Related Myeloid Neoplasms, *Journal of translational internal medicine* / jul-sep 2017 / Vol 5 | issue 3.
13. Arber D, Attilio R, The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia , *Blood*, 19 may 2016 127(20):2391-2405).
14. Baumann I, Fuhrer M, Behrendt S, et al. Morphological differentiation " of severe aplastic anaemia from hypocellular refractory cytopenia of childhood: reproducibility of histopathological diagnostic criteria. *Histopathology*. 2012;61(1):10-17.
15. Vasekova P, Plank L, the differences in adult and pediatric myelodysplastic syndrome: a review; *Acta medica martiniana* ,2016; 162 DOI: 10.1515.
16. Gohring G, Michalova K, Beverloo HB, et al. Complex karyotype newly defined: the strongest prognostic factor in advanced childhood myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2010;116(19):3766-3769.
17. Glaubach t., Robinson I. Pediatric Myelodysplastic Syndromes: They Do Exist!, *J Pediatr Hematol Oncol*; 2014; 36 (1): 1-7.
18. Baumann I. Morphologic diagnosis of RCC vs. SAA. Oral presentation- Keynote Lecture. 7th International Symposium on Myelodysplastic Syndromes, JMML and Bone Marrow Failure, Aarhus, Denmark, 1-3 October 2015.
19. Niemeyer CH. Baumann I. (2011). Classification of childhood aplastic anemia and myelodysplastic syndromes. *ASH Educational Book 2011 (1)*: 84-89.
20. Hasle H, Niemeyer CH, Advances in the prognostication and management of advanced MDS in children. *Br J Haematol* (2011). 154: 185–195.
21. Yoshimi A, Van den Heuvel-Eibrink MM, Baumann I, et al. Comparison of horse and rabbit antithymocyte globulin in immunosuppressive therapy for refractory cytopenia of childhood. *Haematologica*. 2014;99(4):656-663.
22. Samarasinghe S, Marsh J, Dufour C. Immune suppression for childhood acquired aplastic anemia and myelodysplastic syndrome: where next? *Haematologica*. 2014;99(4):597-599.

23. Strahm B, Locatelli F, Bader P, et al. Reduced intensity conditioning in unrelated donor transplantation for refractory cytopenia in childhood. *Bone Marrow Transplant.* 2007;40(4):329-333.
24. Gore SD, Fenaux P, Santini V, et al. A multivariate analysis of the relationship between response and survival among patients with higher risk myelodysplastic syndromes treated within azacitidine or conventional care regimens in the randomized AZA-001 trial. *Haematologica.* 2013; 98(7):1067-1072. 27.
25. Cseh A, Niemeyer C, Yoshimi A, et al. Therapy with low-dose azacitidine for MDS in children and young adults: a retrospective analysis of the EWOG-MDS study group. *Br J Haematol.* 2016;172(6):930-936.
26. Strahm B, Nollke P, Zecca M, et al; EWOG-MDS study group. Hematopoietic stem cell transplantation for advanced myelodysplastic syndrome in children: results of the EWOG-MDS 98 study. *Leukemia.* 2011;25(3):455-462
27. Smith AR, Christiansen EC, Wagner JE, et al.: Early hematopoietic stem cell transplant is associated with favorable outcomes in children with MDS. *Pediatr Blood Cancer* 2013 60 (4): 705-710.
28. Hasegawa D, Chen X, Hirabayashi S, et al. Clinical characteristics and treatment outcome in 65 cases with refractory cytopenia of childhood defined according to the WHO 2008 classification. *Br J Haematol.* 2014; 166(5):758-766.
29. Inagaki J, Fukano R, Kurauchi K, Noguchi M, Tanioka S, Okamura J. Hematopoietic stem cell transplantation in children with refractory cytopenia of childhood: single-center experience using high-dose cytarabine containing myeloablative and aplastic anemia oriented reduced-intensity conditioning regimens. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015; 21(3): 565-569
30. Strahm B, Albert M, Bierings M, et al. EWOGMDS study SCT RC RIC 06: Reduced intensity conditioning for children and adolescents with refractory cytopenia of childhood. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52:S103.
31. Strahm B, Nollke P, Zecca M, et al; EWOG-MDS study group. Hematopoietic stem cell transplantation for advanced myelodysplastic syndrome in children: results of the EWOG-MDS 98 study. *Leukemia.* 2011;25(3):455-462.

32. Woodard P, Carpenter PA, Davies SM, et al.: Unrelated donor bone marrow transplantation for myelodysplastic syndrome in children. *Biol Blood Marrow Transplant* 17 (5): 723-8, 2011.
33. Mitchell R, Wagner JE, Hirsch B, et al.: Haematopoietic cell transplantation for acute leukaemia and advanced myelodysplastic syndrome in Fanconi anemia. *Br J Haematol* 164 (3): 384-95, 2014.
34. Ayas M, Saber W, Davies SM, et al.: Allogeneic hematopoietic cell transplantation for fanconi anemia in patients with pretransplantation cytogenetic abnormalities, myelodysplastic syndrome, or acute leukemia. *J Clin Oncol* 31 (13): 1669-76, 2013.
35. Hofmann, I. Pediatric myelodysplastic syndromes, *J Hematopathol* (2015) 8: 127. <https://doi.org/10.1007/s12308-015-0253-4>.
36. Amr Abdalla, Mahmoud Hammad, Outcome and factors affecting survival of childhood myelodysplastic syndrome; single centre experience, *Pediatric Hematology Oncology Journal* 4 (2019) 7e11

ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS INCIDENCIA Y MORTALIDAD DEL SINDROME MIELODISPLASICO EN PACIENTES PEDIATRICOS EN EL HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA”

Paciente:

NSS:

Variable	UNIDAD DE MEDIDA
Edad promedio de diagnóstico	____Años
Genero	Femenino masculino
Fecha de inicio de sintomatología.	___/___/___ Dia mes año
Fecha de diagnóstico.	___/___/___ Dia mes año
Tipo de clasificación realizada según OMS.	
Estudio genético.	Delección específica:
Fecha de trasplante	___/___/___ Día mes año
Mortalidad	Vivo Muerto Pérdida
Fecha inicio de tratamiento.	___/___/___ Dia mes año
Comorbilidades durante el tratamiento.	Enfermedades infecciosas (sepsis neumonía, choque séptico, infección asociada a catéter) y no infecciosas (, choque hipovolémico, metabólico, gastrointestinal).
Trasplante	Sin trasplante Autólogo
Resultado de trasplante	Sin secuelas Eich Rechazo

	No valorado
Apego terapéutico	Adecuado Inadecuado
Resultado de trasplante	Sin secuelas Eich Rechazo Muerte No valorado
progresión del SMD a leucemia mieloide aguda	Si No
Anemia inicial	Si No
Hemorragia y/o trombocitopenia	Si No
Astenia	Si No
Visceromegalia	Si No
Infección	Si No
Otros	No Signo específico
Tiempo promedio del dx al trasplante	Meses
Causas de muerte	Sangrado Sepsis Otro
Fecha de última consulta	___/___/___