



DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI



TITULO:

**“VALOR PRONÓSTICO PARA SUPERVIVENCIA DE ACUERDO A LAS ESCALAS CFM Y
RED EVALUADAS AL DIAGNÓSTICO POR CITOMETRÍA DE FLUJO EN PACIENTES CON
SÍNDROME MIELODISPLÁSICO”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE HEMATOLOGÍA

PRESENTA

DR. MARTÍN BERNABÉ GUEVARA OCHOA

TUTOR:

M. EN C. CARLOS ROBERTO HERNÁNDEZ PÉREZ
HEMATÓLOGO ADSCRITO AL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA

CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2019



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.

**“VALOR PRONÓSTICO PARA SUPERVIVENCIA DE ACUERDO A LAS ESCALAS CFM Y
RED EVALUADAS AL DIAGNÓSTICO POR CITOMETRÍA DE FLUJO EN PACIENTES CON
SÍNDROME MIELODISPLÁSICO”**

DRA. DIANA GRACIELA MENEZ DIAZ
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

M. EN C. LUIS ANTONIO MEILLÓN GARCÍA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN HEMATOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

M. EN C. CARLOS ROBERTO HERNÁNDEZ PÉREZ
ASESOR DE TESIS
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud 3601 con número de registro 17 CI 09 015 034 ante COFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

FECHA Lunes, 18 de junio de 2018.

**M.C. CARLOS ROBERTO HERNANDEZ PEREZ
P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarte, que el protocolo de investigación con título:

Valor pronóstico para supervivencia de acuerdo a las escalas CFM y RED evaluadas al diagnóstico por citometría de flujo en pacientes con síndrome mielodisplásico

que sometió a consideración para evaluación de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es A U T O R I Z A D O con el número de registro institucional:

No. de Registro
R-2018-3601-076

ATENTAMENTE

DR. CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS

A mi papá por todas sus enseñanzas que formaron mi carácter, gracias por tanta comprensión y apoyo incondicional que siempre me han hecho sentirme respaldado.

A mi mamá por siempre demostrarme un amor incondicional, enseñarme que siempre se tiene una solución a todo problema, trabajando arduamente.

Al Doctor Carlos Hernández por permitirme ver más allá de lo simple que pueden aparentar las cosas, por tanta paciencia y apoyo sincero; gracias por haberme brindado la oportunidad de realizar mi tesis, por su tiempo y dedicación a este proyecto.

Al resto de médicos de base que influyeron en la persona que ahora soy.

A los compañeros que se volvieron amigos, y amigos que se volvieron familia. A Dafne y Priscila por todos los momentos que vivimos juntos, a Lecona y Daniel por que siempre encontrábamos lo positivo a las adversidades.

A la Doctora Karely Alvarez por permitirme continuar con su investigación.

Y un recuerdo cálido a mis Residentes egresados, Zaida, Ana, Eli y Fabiola.

Gracias.

1. DATOS DEL ALUMNO	
Apellido paterno	Guevara
Apellido materno	Ochoa
Nombres	Martín Bernabé
Teléfono	662 149 09 86
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad	Facultad de Medicina
Carrera	Hematología
No. cuenta	RG1720056
2. DATOS DEL ASESOR	
Apellido paterno	Hernández
Apellido materno	Pérez
Nombre	Carlos Roberto
3. DATOS DE LA TESIS	
Título	“Valor pronóstico para supervivencia de acuerdo a las escalas CFM y RED evaluadas al diagnóstico por citometría de flujo en pacientes con síndrome mielodisplásico”
Subtítulo	
No. de paginas	
Año	2018
Número de registro	R-2018-3601-076

INDICE

Resumen	8
Marco Teórico	9
Justificación	17
Planteamiento del problema	18
Objetivos	19
Hipótesis	20
Material y métodos	21
Análisis estadístico	26
Consideraciones éticas	27
Resultados	29
Discusión	38
Conclusiones	44
Bibliografía	46
Anexos	49

“Valor pronóstico para supervivencia de acuerdo a las escalas CFM y RED evaluadas al diagnóstico por citometría de flujo en pacientes con síndrome mielodisplásico”

Investigador principal:

M. en C. Carlos Roberto Hernández Pérez.

Hematólogo adscrito al servicio de hematología.

UMAЕ, hospital de Especialidades CMN SXXI.

Tel: 56276900 Ext. 21406

drcarloshdz@hotmail.com

Investigador secundario:

Dr. Martín Bernabé Guevara Ochoa

Residente del tercer año de la especialidad de hematología.

UMAЕ, Hospital de especialidades CMN SXXI.

Tel: 6621490986

thingsofmartin@hotmail.com

Colaborador

M. en C. Laura Josefina Rabelo Carrasco

Laboratorio de Hematología especial

UMAЕ Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI

Tel 56276900 Ext. 21369

lrabelocarrasco72@yahoo.com.mx

RESUMEN

“Valor pronóstico para supervivencia de acuerdo a las escalas CFM y RED evaluadas al diagnóstico por citometría de flujo en pacientes con síndrome mielodisplásico”

Antecedentes. El síndrome mielodisplásico (SMD) es un grupo heterogéneo de entidades cuyo origen es por clonalidad mieloide, que condiciona hematopoyesis ineficaz y riesgo de progresión a leucemia mieloide aguda (LMA). Existen escalas de pronóstico como IPSS-R y WPSS que incluyen el estudio citogenético de la médula ósea, que no es accesible a todos los pacientes. Se ha demostrado utilidad pronóstica en subgrupos de pacientes al emplear la citometría de flujo de la médula ósea, herramienta más accesible en algunos centros.

Objetivo. Determinar la diferencia en la supervivencia de los pacientes con SMD, según los puntajes de las escalas CFM y RED, evaluadas por citometría de flujo al diagnóstico.

Material y métodos. Cohorte retrospectiva de pacientes adultos con diagnóstico de SMD primario, con citometría de flujo inicial, con puntaje según las escalas CFM y RED. Se empleará estadística descriptiva, se correlacionarán las variables clínicas con las obtenidas en la citometría de flujo y se estimará la supervivencia según Kaplan-Meier, empleando el paquete estadístico SPSS 23.

Resultados. Se estudio una cohorte de 30 casos (12 mujeres y 18 hombres) con diagnóstico de SMD primario: 66.67% correspondieron al subtipo CRDM; 43.3% se clasificaron en IPSS-R bajo, 16.7% en riesgo alto; y citogenética de riesgo bueno en 60%. Con una mediana de seguimiento de 18 meses, 27% de los pacientes permanecían vivos al final del seguimiento, con un estimado de supervivencia a 3 años del 63%. No hubo relación entre la escala de Ogata y la supervivencia. Con la escala RED en categoría baja, intermedia y alta, la mediana de supervivencia fue de 32, 37 y 45 meses respectivamente ($p= 0.007$), con un estimado de supervivencia a 3 años del 50% y 67% en los últimos dos grupos. Ninguna otra variable influyó en la supervivencia global.

Discusión y conclusiones. Se constata en este trabajo que la citometría de flujo con la escala RED diferencia a los casos con SMD primario, teniendo la mayor supervivencia en puntajes altos, lo cual no ha sido reportado previamente.

MARCO TEORICO

Definición

El síndrome mielodisplásico (SMD) hace referencia a un grupo heterogéneo de enfermedades hematológicas que engloba a diversas entidades neoplásicas cuya característica principal implica la clonalidad celular en la médula ósea por medio de mecanismos cuyo resultado es una hematopoyesis ineficaz manifestada por displasia en la morfología de las células hematopoyéticas (CH) en médula ósea y en sangre periférica; esto produciendo alteraciones tanto cualitativas como cuantitativas. ¹

Historia

Desde la descripción de esta patología han existido diversas clasificaciones con la intención de ayudar a clarificar comportamientos clínicos, opciones terapéuticas y por consecuencia el pronóstico de esta enfermedad. En 1981 gracias al grupo Franco-Americo-Británico (FAB) se describen cinco entidades ayudándose de dos aspectos: la cantidad de blastos en la sangre periférica y en la médula ósea, así como las alteraciones morfológicas de las células. De ahí se desglosa la Anemia Refractaria (AR), Anemia Refractaria con Sideroblastos en anillo (ARSA), Anemia Refractaria con exceso de blastos (AREB), Leucemia mielomonocítica (LMMC), y Anemia refractaria con exceso de blastos en transformación (AREB-T). ² Criterios tan importantes fueron los aspectos morfológicos que incluso se desarrolló un grupo internacional para el consenso y definición de las características displásicas de estas entidades. ³

Con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2001 se incluyen otras variables para su descripción como son inmunofenotipo, biología de la enfermedad, genética y características clínicas, e incluso se disminuyó el punto de corte de blastos a 20% en médula ósea para distinguir Leucemia Aguda, eliminando así el concepto de AREB-T. ⁴

En las actualizaciones de la OMS del 2001 y 2008 (3era y 4ta edición respectivamente), y en la última revisión de la misma en 2016 de la clasificación de las neoplasias hematológicas mieloides, se observa la inclusión de nuevas técnicas que empiezan a tomar posición en este ámbito como por ejemplo, la citogenética por cariotipo convencional, hasta hibridación in situ por fluorescencia (FISH) y/o transcripción reversa- de la reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) para detectar anomalías moleculares, así como también la mejora en la técnica de la citometría de flujo en la discriminación de la población celular inmadura y aberrante. ^{4, 5} Se cambia el término de citopenia refractaria por síndrome mielodisplásico seguido de la característica anormal de la entidad y se toma la entidad de LMMC como neoplasia mieloproliferativa/mielodisplásica. De lo anterior se tienen las siguientes clasificaciones: Síndrome mielodisplásico con displasia unilineal (SMD-DU), síndrome mielodisplásico con displasia multilineal (SMD-DM), síndrome mielodisplásico con sideroblastos en anillo con displasia unilineal (SMD-SA-DU) o displasia multilineal (SMD-SA-DM), síndrome mielodisplásico con delección aislada del brazo largo del cromosoma 5 (SMD-del5q), síndrome mielodisplásico con exceso de blastos tipo 1 (SMD-EB-1) y tipo 2 (SMD-EB-2), síndrome mielodisplásico no clasificable (SMD-U). ¹

Epidemiología general

La incidencia del SMD en la población general es aproximadamente de 5 casos por 100 000 personas por año en un rango de edad mayor a 60 años, con 25 mil casos nuevos por año y en incremento por el envejecimiento global. ⁶ En la población pediátrica, adolescentes y adultos jóvenes es rara la presencia de SMD. ⁷ En personas con menos de 40 años se ha observado una incidencia de 0.1 por 100 000 personas –año con un mayor pico en personas de más de 80 años (56.8 por 100 000 personas-año) con predominio de hombres sobre mujeres (85.1 vs 39.9 por 100 000 personas-año) ⁸

Epidemiología en México

Ante la falta de información de esta entidad en México, recientemente se ha creado una plataforma para el registro Mexicano de las enfermedades hematológicas (REMEDEH). En un estudio multicéntrico de 329 pacientes, con fecha entre el 25.10.12 al 17.12.13 que involucró a Hospitales de tercer nivel en la Ciudad de México, se observaron discrepancias importantes en comparación con lo descrito en la literatura extranjera, como por ejemplo mayor incidencia en el sexo femenino (Relación Hombre Mujer de 1:1.5), en individuos menores de 60 años, la presencia de trombocitopenia grave, CRDM y del SMD hipoplásico. Se encontró macrocitosis solo en el 36% de los casos, comorbilidades en el 63%,⁹ sin embargo se debe continuar con un mayor registro en nuestro país.

Clínica

Las manifestaciones clínicas pueden ir desde condiciones indolentes hasta manifestaciones similares a una leucemia mieloide aguda (LMA). Sin embargo la mayoría están en relación a procesos infecciosos por neutropenia, síndrome anémico y hemorragia por trombocitopenia.⁶

Fisiopatología

Se ha observado que la presentación del SMD está dado por un acúmulo de daño genético como resultado de mutaciones en diversos caminos de señalización celular y en ocasiones de la exposición a factores ambientales.¹⁰ Estas alteraciones genéticas que contribuyen a la patogénesis generan una amplia variedad de presentación clínica de los pacientes con SMD y están dadas por la auto renovación mejorada de una célula madre hematopoyética o la adquisición de una auto renovación en una célula progenitora, aumento en la capacidad de proliferación, diferenciación alterada o bloqueada, inestabilidad genética y epigenética, mecanismos anti apoptóticos, evasión del sistema inmune y supresión de la hematopoyesis normal.^{11, 12} Esto nos lleva a la premisa de que se necesita el implemento de nuevas técnicas

de laboratorio para apoyar a los criterios diagnósticos de esta entidad ya que también influye en mejorar el criterio para la terapéutica y el pronóstico del paciente. ^{13, 14, 15}

Un rol importante en esta patogénesis es el microambiente medular. Se han descrito alteraciones en la hematopoyesis normal cuando existe un ambiente estromal alterado por una cantidad elevada de factor de crecimiento endotelial vascular y de citosinas inflamatorias. Se piensa que estas interacciones entre el sistema inmune y las células hematopoyéticas son las responsables de impactar en la hematopoyesis creando displasia y eventualmente una evolución clonal hasta un estado maligno. El resultado son citopenias, displasia multilineal, hiper celularidad en médula ósea e incremento de la apoptosis. ¹¹ Este es un ámbito que aún continúa en estudio ya que en otras publicaciones se encontraron alteraciones cromosómicas en las células mesenquimales sin alteraciones en su funcionamiento y secreción de citocinas, existiendo discrepancia entre diversos estudios. ¹⁶

Diagnóstico

El diagnóstico usualmente se sospecha en pacientes de edad avanzada con alteraciones en la biometría hemática que refleja citopenias de etiología incierta en más de 6 meses de duración ¹⁰. La presencia de una citopenia es casi una regla para el diagnóstico y para la clasificación del SMD como lo es el presentar hemoglobina menor de 10 g/dL, plaquetas menores a 100 mil células por microlitro, neutrófilos totales menores a 1800 células por microlitro, siempre y cuando los monocitos se encuentren sin superar una cantidad mayor a 1000 por microlitro. ¹ Se debe contar con más del 10% de displasia en al menos una línea de las células hematopoyéticas en la médula ósea, contando a 500 células, descartando otras causas de displasia, ya sean secundarias (quimioterapias previas, irradiación, radio inmunoterapia, radio ionización, exposición ocupacional o recreativa al benceno, medicación, consumo de alcohol, infecciones, drogas, deficiencia vitamínica) o congénitas (como anemia sideroblástica ligada a

X).^{5, 6, 10} Existe la posibilidad de diagnosticar SMD en ausencia de displasia celular al encontrarse algunas alteraciones genéticas por citogenética convencional. (Ver anexo 1).¹ La cuenta de blastos no debe superar más del 19%.⁷ La biopsia ósea ayuda a evaluar celularidad, fibrosis y topografía de las células hematopoyéticas; usualmente se encuentra hiper o normocelular, aunque en el 10% de los pacientes se puede encontrar lo que se conoce como síndrome mielodisplásico hipocelular, lo que conlleva a realizar un diagnóstico diferencial importante con Anemia aplásica (AA) o LMA hipocelular.⁶

Citometría de flujo en diagnóstico

Las alteraciones morfológicas no siempre son claras para el diagnóstico de SMD, y en el contexto clínico la citogenética es considerada un parámetro importante, tanto por la implicación pronóstica como terapéutica.¹⁷ Sin embargo se pueden disponer de otros recursos como la citometría de flujo (CF) que hace referencia al análisis de las alteraciones en la expresión de antígenos en compartimientos específicos de las células hematopoyéticas. Aunque no se ha descrito como un parámetro irrefutable como herramienta diagnóstica, se ha introducido poco a poco como un co - criterio para el diagnóstico de SMD, sobre todo para discriminar de otras citopenias secundarias con una alta sensibilidad y una especificidad aceptable de acuerdo a sistemas de puntaje realizados por citometría.^{6,17}

Según la revisión de la OMS, si se cuenta con 3 o más anormalidades fenotípicas en uno o más linajes mieloides se puede considerar sugestivo de SMD, pero si hay ausencia de alteraciones morfológicas conclusivas o alteraciones genéticas, éstas alteraciones no son consideradas diagnósticas.⁵

De ahí radica la importancia de estudios adicionales con la intención de tener un diagnóstico más fino, como lo es la identificación de clonas de hemoglobinuria paroxística nocturna, el cual se puede asociar en hasta el 20% de los casos y realizar incluso estudios moleculares de

genes identificados como recurrentes los cuales se pueden presentar en hasta el 90% de los pacientes con SMD. ⁷

Tratamiento

Los principales aspectos que se presentan con estos pacientes, es la dependencia transfusional con hemosiderosis secundaria, así como la producción de alo anticuerpos por múltiples transfusiones, manifestaciones hemorrágicas por trombocitopenia cualitativa y cuantitativa, infecciones recurrentes por defectos en neutrófilos y el riesgo de una progresión a leucemia aguda mieloide. ¹⁰

Dentro del manejo convencional para la anemia que presenta el 90% de los pacientes, se pueden utilizar estimulantes de la eritropoyesis, con una respuesta en el 40-50% de los casos, así como el apoyo transfusional de acuerdo a síndrome anémico manifiesto. El uso del esteroide anabólico danazol a dosis de 600 mg diarios, fue mejor que el placebo. ¹⁰ La terapia inmunosupresora es utilizada en los SMD hipoplásicos (médula ósea con menos del 30% de celularidad en pacientes menores de 70 años o menos de 20% en mayores de 70 años) ya que encubre un componente de disregulación inmune. Ejemplos de ellos son la ciclosporina y la inmunoglobulina antitimocito con respuesta en más del 50%. ^{6, 10} La lenalidomida, mejoró la dependencia transfusional de pacientes con IPSS-R bajo a intermedio-1. Se observó una mejor respuesta en hasta 83% de pacientes portadores de la del(5q) y como efecto adverso se encontró trombocitopenia y neutropenia. ¹⁰

Para pacientes con muy bajo riesgo hasta intermedio-1 según IPSS se puede agregar un agente hipometilante a quienes no responden a Eritropoyetina, danazol, o lenalidomida. Los pacientes con riesgo intermedio-2 a alto si se consideran candidatos a trasplante (menor de 70 años, donador compatible, con índice de comorbilidad aceptable), deben guiarse hacia el trasplante alogénico, con acondicionamiento mieloablativo en menores de 55 años y de

intensidad reducida en personas mayores o con alguna comorbilidad. Si no es elegible para trasplante, se sugiere el uso de agentes hipometilantes y tratamiento de soporte. En cuanto a los agentes hipometilantes, el uso de azacitidina en el estudio AZA001 con 358 pacientes con IPSS de riesgo alto, versus la terapia estándar, hubo una mejora en la calidad de vida y en la supervivencia media en el brazo del agente hipometilante, así como una mejoría en la supervivencia libre de progresión a LMA.^{10, 18, 19, 20}

Pronóstico

La supervivencia global en estos pacientes es variable, desde los 6 meses hasta los 5 años.¹⁰ El pronóstico depende en diversos factores tanto del paciente (Edad, comorbilidades, disposición de donador de células hematopoyéticas) como de la enfermedad (variante de síndrome mielodisplásico, líneas celulares afectadas, características genéticas). Un sistema estandarizado y aceptado, es el International Prognostic Scoring System (IPSS) que toma en cuenta los blastos en médula ósea, el número de citopenias y aspectos citogenéticos, escala publicada en el año 1997.²¹ El IPSS reconoce cuatro grupos de riesgo diferente: Bajo, intermedio -1, intermedio-2 y alto que va agregando un riesgo mayor de muerte y transformación a LMA. En el 2012, se realizó una revisión del IPSS (IPSS-R) donde se incrementó el número de alteraciones citogenéticas tomadas en cuenta, se ajustó el porcentaje de blastos en médula ósea y la profundidad de las citopenias fue tomada en cuenta. Estos sistemas de puntaje han sido las herramientas más utilizadas y que hasta el momento norman la conducta terapéutica, sin embargo con las nuevas técnicas de análisis molecular y citometría de flujo, en un futuro se podrían agregar a alguna escala pronóstica para identificar diversos subgrupos de poblaciones.²²

Citometría de flujo en pronóstico

A pesar de la mejoría en la caracterización de la fenotipificación de aberraciones en los fenotipos celulares de los pacientes con SMD, no se puede decir lo mismo de los diferentes valores predictivos con esta metodología.²³ Se han descrito ya varios sistemas de puntaje como el de Wells (FCSS), en 2003, quien demostró que los pacientes con SMD con dispoiesis severa tenían un peor pronóstico en comparación con pacientes sin dispoiesis o con mínima dispoiesis. Otros estudios han demostrado que el FCSS se correlaciona con la clasificación de IPSS y tiene valor pronóstico en el comportamiento del SMD.^{22, 24}

Recientemente se ha combinado la escala FCSS con el IPSS-R observando que confiere una mejoría en la pronosticación de pacientes con SMD.²² Estos nuevos sistemas de puntaje se utilizan con multiparámetros de citometría de flujo e incluso se combinan diversas escalas como por ejemplo Ogata y Red Score incrementando la sensibilidad desde 60% a 88%. A pesar de estos esfuerzos, no existe valor pronóstico descrito con puntajes bajos por medio de los análisis multiparámetros de la citometría de flujo, es por ello que se deben continuar con estudios que implementen una mejora en el pronóstico mediante el uso de Citometría de flujo.

23, 25

JUSTIFICACION

El síndrome mielodisplásico es una enfermedad hematológica con manifestaciones clínicas heterogéneas dadas por las diversas alteraciones a nivel citogenético y molecular. Su incidencia es mucho mayor en comparación con la Leucemia Mieloide Aguda. En México la plataforma REMEDEH instauró el registro de esta patología en la población Mexicana, arrojando una frecuencia mayor en personas menores de 60 años, algunas de las cuales pueden continuar siendo productivas económicamente y aportar beneficio a la sociedad.

En el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, se cuenta con el equipo necesario para realizar Citometría de flujo de acuerdo a la estandarización de EURO FLOW en una población que presenta hasta 20 casos nuevos por año. Es por ello que se tiene la posibilidad de calcular el puntaje de acuerdo a escalas por citometría de flujo según las aberraciones fenotípicas de la muestra de médula ósea inicial, para definir grupos de riesgo con valor no solo diagnóstico sino también pronóstico.

El objetivo de este protocolo es reflejar la equiparabilidad de los resultados de la estratificación de estos pacientes en grupos de riesgo de acuerdo a escalas multiparamétricas de citometría de flujo para la supervivencia global en el contexto de síndrome mielodisplásico versus las escalas estandarizadas como son IPSS-R y WPSS.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la diferencia en la supervivencia de los pacientes con SMD, según los puntajes de las escalas CFM y RED evaluados por citometría de flujo al diagnóstico?

OBJETIVOS

GENERAL

- Determinar la diferencia en la supervivencia de los pacientes con SMD, según los puntajes de las escalas CFM y RED evaluados por citometría de flujo al diagnóstico.

ESPECIFICOS

- Definir la proporción de pacientes con SMD evaluados con la escala CFM por citometría de flujo, con un puntaje de 4.
- Definir la proporción de pacientes con SMD evaluados con la escala RED por citometría de flujo, con un puntaje de 6-7.
- Correlacionar los puntajes obtenidos con las escalas CFM y RED evaluados por citometría de flujo al diagnóstico, con la escala pronóstica IPSS-R.
- Determinar si el puntaje de 4 en la escala CFM por citometría de flujo al diagnóstico, se relaciona con menor supervivencia.
- Determinar si el puntaje entre 6 y 7 en la escala RED por citometría de flujo al diagnóstico, se relaciona con menor supervivencia.

HIPÓTESIS

Los pacientes con SMD que tienen un puntaje en la escala RED evaluada por citometría de flujo entre 6 y 7 tienen una menor supervivencia.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Diseño del estudio

Estudio observacional, descriptivo y analítico, de tipo cohorte retrospectiva.

Población de estudio

Pacientes con diagnóstico confirmado por morfología y citogenética de síndrome mielodisplásico primario a los que se haya realizado citometría de flujo de la muestra de médula ósea inicial, y se haya determinado el Score FCM y RED, en el hospital de Especialidades Centro Médico Nacional siglo XXI, en el periodo de Enero de 2015 a Diciembre de 2017.

A. Criterios de Selección

1. Criterios de Inclusión

Pacientes mayores de 18 años sin límite superior.

De cualquier género.

Que cuenten con expediente clínico.

Con diagnóstico de SMD con estudio citogenético y citometría de flujo al diagnóstico.

2. Criterios de Exclusión

Pacientes que no se disponga del expediente físico para realizar el análisis.

Que no cuenten con protocolo de estudio completo.

Cariotipo sin crecimiento o algún problema técnico para realizarlo.

3. Criterios de Eliminación

Pacientes con citopenias secundarias a deficiencias de folatos, vitamina B12 y hierro, infecciones, enfermedades autoinmunes, hipotiroidismo, que hayan recibido quimioterapia y/o radioterapia, hiperesplenismo, hepatopatía y otras enfermedades hematológicas.

Se cuenta con una clínica de pacientes cautivos en consulta externa para el manejo del paciente con síndrome mielodisplásico, además de tener una base de datos para los resultados de las citometrías de flujo en el Laboratorio de Hematología Especial.

Descripción general del estudio

Una vez elaborado el protocolo de investigación se someterá a evaluación por el comité local de investigación y al recibir el folio de aceptación iniciaremos el registro de los datos de interés de los expedientes clínicos lo cual llevaremos a cabo en el mes de Junio del 2018. Incluyendo el total de pacientes con los criterios de inclusión definidos previamente, realizaremos el análisis estadístico de los datos participando los tres investigadores. Posteriormente se procederá a la redacción de los resultados y el escrito final de la Tesis durante Julio del 2018.

Tamaño de la muestra

No existen estudios clínicos que hayan reportado la supervivencia con la escala RED. Sin embargo, basados en análisis realizados con otras escalas de puntaje por citometría de flujo como la de Wells et al (FCSS) se refiere que en los casos con aberraciones graves la supervivencia global fue de 28 meses en comparación con pacientes con mínimas aberraciones donde la supervivencia global fue no alcanzada; el riesgo de muerte fue 12 veces mayor en los pacientes con aberraciones graves.

Considerando que incluiremos a pacientes con más de 33 meses de seguimiento, con un alfa de 5% y un poder de 80% se requerirán 42 pacientes para demostrar que existe diferencia en la supervivencia entre los casos que resulten con aberraciones graves en el estudio de citometría de flujo.

Cuadro de variables

VARIABLE	DESCRIPCION CONCEPTUAL	DESCRIPCION OPERACIONAL	TIPO	ESCALA DE MEDICIÓN
INDEPENDIENTES:				
TIPO DE SMD	Enfermedades clónales de las células madre hematopoyéticas caracterizadas por citopenias, displasia en uno o más de los linajes celulares mieloides, hematopoyesis inefectiva e incremento en el riesgo de desarrollar leucemia mieloide aguda.	Pacientes con citopenias en una muestra de biometría hemática sin causa aparente, con una muestra de medula ósea en la que se observa menos del 20% de blastos y con displasia mayor al 10% en la serie eritroide, megacariocítica y/o mieloide.	Cualitativa Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Síndrome mielodisplásico con displasia unilínaje. 2. Síndrome mielodisplásico con sideroblastos en anillo. 3. Síndrome mielodisplásico con displasia multilínaje. 4. Síndrome mielodisplásico con exceso de blastos, tipo 1 5. Síndrome mielodisplásico con exceso de blastos, tipo 2. 6. Síndrome mielodisplásico con delección aislada del brazo largo del cromosoma 5.

				7. Síndrome mielodisplásico unclasificable. VER ANEXO 2
IPSS-R	Se refiere al sistema de clasificación pronostica internacional revisado en 2012, que identificó a cada caso con el diagnóstico de SMD en una de cinco categorías.	Riesgo otorgado a cada paciente según el porcentaje de blastos en medula ósea, estudio citogenético, y profundidad de citopenias.	Cualitativa Ordinal	Grados 1. Riesgo muy bajo. 2. Riesgo bajo. 3. Riesgo intermedio. 4. Riesgo alto. 5. Riesgo muy alto. VER ANEXO 3
Escala CFM	Se refiere al puntaje definido por el grado de displasia en el linaje mielóide en una muestra de medula ósea al diagnóstico de un paciente con SMD.	Puntaje que se obtiene por citometría de flujo en la muestra de médula ósea inicial que evalúa: Compartimiento de células CD34+, mediante el porcentaje de mieloblastos y progenitores B, Relación CD45 linfocito/mieloblasto, y relación SSC granulocito/linfocito.	Cualitativa Ordinal	1. 0-1 puntos. 2. 2-3 puntos. 3. 4 puntos VER ANEXO 4
Escala RED	Se refiere al puntaje definido	Puntaje que se obtiene por	Cualitativa Ordinal	1. Menor a 3 puntos. 2. 3-5 puntos

	por el grado de displasia en el linaje eritroide en una muestra de medula ósea al diagnóstico de un paciente con SMD.	citometría de flujo en la muestra de médula ósea inicial que evalúa lo siguiente: coeficiente de variación de CD71 y CD36, y el nivel de hemoglobina.		3. 6-7 puntos. VER ANEXO 5
DEPENDIENTE				
Supervivencia global	Poner definición	Nos referiremos al tiempo que transcurre en meses desde el diagnóstico de la enfermedad hasta la muerte del paciente o último seguimiento.	Cuantitativa continua	Número de meses.

ANALISIS ESTADISTICO

Se analizarán por estadística descriptiva las características basales de la cohorte en estudio empleando media y desviación estándar en caso de distribución normal y mediana con mínimo-máximo en caso de libre distribución. Se realizará análisis bivariado de la variable supervivencia con la escala por citometría de flujo CFM y RED por medio de las pruebas T-student en caso de distribución normal o U de Mann-Whitney en caso de libre distribución.

Además, se realizará correlación entre los puntajes obtenidos con las escalas CFM y RED por citometría de flujo con la escala IPSS-R por medio de la prueba estadística Rho de Spearman, considerando sin asociación un valor de 0, asociación positiva un valor cercano a +1 y asociación negativa un valor cercano a -1.

Se evaluará la supervivencia por medio de curvas de Kaplan-Meier. Se considerará estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$. El análisis estadístico se realizará con el programa SPSS 23.

ASPECTOS ETICOS

Dado que se desea realizar una investigación documental, retrospectiva, se considera según la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud como una investigación sin riesgo. Nos apegaremos a los lineamientos éticos de la declaración de Helsinki, 1964, con sus enmiendas siendo la última en 2008 y a lo establecido en las buenas prácticas clínicas en investigación.

Una vez aprobado el protocolo de investigación por el comité local de investigación, un miembro del equipo distinto al investigador principal solicitará el consentimiento informado al paciente, posterior a lo cual se iniciará la recopilación de los datos clínicos en una hoja diseñada para tal fin cuidando la confidencialidad de los datos que puedan identificar al paciente a través de los siguiente: Anonimización empleando un número consecutivo para cada caso, revisión del expediente en las oficinas de hematología de manera confidencial, resguardo de la información obtenida por parte de los investigadores.

Por el tipo de investigación no se esperan riesgos, y los beneficios potenciales son identificar si un estudio disponible en nuestro Hospital es útil para estratificar el pronóstico de los pacientes con síndrome mielodisplásico, considerando que la escala IPPS-R requiere citogenética, prueba no disponible en el cuadro básico IMSS.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

El presente protocolo de investigación será efectuado con los recursos de la institución. Es factible su realización toda vez que el hospital se realizan las pruebas necesarias para el diagnóstico de certeza de síndrome mielodisplásico y la citometría de flujo forma parte de los estudios convencionales.

1. Humanos

- A) Médico residente
- B) Médicos adscritos al servicio de Hematología
- C) Asesor metodológico.

2. Físicos

- A) Paquete estadístico: SPSS 23, ya integrado en el equipo de cómputo destinado para la investigación.
- B) Archivo: Expedientes clínicos

3. Financieros

- B) Dado que la investigación es documental, no se generarán gastos adicionales a los habituales de la atención médica da cada uno de los pacientes.

RESULTADOS

Se incluyeron 31 pacientes con el diagnóstico hematológico de síndrome mielodisplásico primario realizado en esta UMAE, durante el periodo comprendido de Enero del 2015 a Abril del 2016 y que tuvieron un seguimiento hasta Diciembre del 2018, de los cuales se excluyó a un paciente por tratarse de síndrome mielodisplásico relacionado a tratamiento.

Dentro de los 30 casos analizados, predominaba el género masculino siendo el 60% de los pacientes y el resto del género femenino (40%), con una mediana de edad de 71 años, sin embargo, con un rango desde los 23 años hasta un máximo de 90 años de edad. (Tabla 1, figura 1). El 13.3% correspondió a pacientes menores de 60 años, siendo 46.7% cuando se englobaba a pacientes con 70 años o menos.

Los parámetros que se estudiaron fueron los necesarios para realizar la categorización de los pacientes de acuerdo a la escala pronóstica IPSS-R, la cual consta de variables como hemoglobina, neutrófilos, plaquetas, porcentaje de blastos en médula ósea y citogenética; además se incluyeron otros parámetros clínicos relacionados al curso clínico de la enfermedad como la ferritina y la dependencia transfusional.

Considerando que la mayoría de las variables tuvieron una libre distribución, la medida de resumen empleada fue la mediana, observando que en esta población se presentó una cifra de hemoglobina al diagnóstico de 8.3 g/dL lo cual corresponde a una anemia grado II de la OMS, normocítica con 91.5 fL, con un rango máximo de hasta 116.4 fL, de características arregenerativa en la mayoría de los pacientes.

En la serie blanca se observó leuco-neutropenia leve en la mayoría de los pacientes, 3135 cels/uL en los leucocitos totales y de 1180 cels/uL en la cifra de neutrófilos, con trombocitopenia moderada (39 mil plaquetas/uL) y bioquímicamente la DHL tuvo una media en

el límite superior (483 u/L), con una desviación estándar de 166.18 u/L (esta variable presentó una distribución normal; Tabla 1)

Se observó en esta población que la mediana en el porcentaje de blastos en la médula ósea fue de 2% tanto por citomorfología, como por citometría de flujo y al momento de clasificar a los pacientes en los subtipos de síndrome mielodisplásico de acuerdo a la OMS, la mayoría correspondió al subtipo síndrome mielodisplásico con displasia multilineal (SMD-DM) en un 66.67% de los casos, seguido de Síndrome mielodisplásico con exceso de blastos tipo 1 y 2 (13.3% cada uno). (Figura 2)

Al tomar un punto de corte menor que 5% y menor que 10% de blastos por citomorfología de la médula ósea, se observó un porcentaje de casos de 70% y 86% respectivamente y al hacer la comparación según los blastos detectados por medio de la citometría de flujo correspondió a un 64% y 76% para los mismos puntos de corte, es decir, se tuvo un menor conteo de blastos en médula ósea por citomorfología. Sin embargo, la correlación entre los blastos por citomorfología y los blastos por citometría de flujo fue positiva según la prueba de Pearson, con una $r = 0.75$ ($p = 0.0001$).

Al calcular el sistema pronóstico internacional revisado (IPSS-R) para el síndrome mielodisplásico se observó que el 43.3% correspondió a un riesgo bajo y el 16.7% a un riesgo alto; analizando únicamente el estudio citogenético de la médula ósea, la mayoría de los casos fueron clasificados en la categoría buena (60%).

Así mismo se observó que en los 30 pacientes estudiados, la mediana de ferritina al diagnóstico fue de 1955 ug/L, la cual tuvo un valor máximo de 12328 ug/L, con un tiempo desde el diagnóstico a su determinación de 0.3 meses, desarrollando dependencia transfusional durante la evolución el 63.3%. (Tabla 1)

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de la población estudiada						
Total de pacientes: N=30	Porcentaje	Media¹	Desviación¹ estándar	Mediana²	Rango²	
Variable					Mínimo	Máximo
Edad – Años				71	23	90
Sexo - %						
Hombre	60 (n= 18)					
Mujer	40 (n= 12)					
Hemoglobina - g/dL		9.06	3.3	8.3	4.4	17.2
VCM – fL				91.5	77.7	116.4
Hematocrito - %		27.3	8.99	25.45	13.2	46.4
Reticulocitos - %				1.15	0	5.4
Reticulocitos corregidos - %				0.86	0	3.2
Leucocitos				3135	1030	34130
Neutrófilos				1180	200	28900
Monocitos				250	0	2800
Plaquetas /microlitro				39000	5000	457000
DHL - U/L		483.4	166.18	461	203	891
Ferritina – ug/L				1955	53.93	12328
Blastos en médula ósea - %				2	0	18
Blastos en citometría de flujo - %				2	0.1	50
Citogenética				Buena		
Muy bueno	0					
Bueno	60					
Intermedio	16.67					
Malo	6.67					
Muy malo	3.33					
No disponible	13.3					
Subtipo de SMD				CRDM		
SMD-DU	6.67					
SMD-DM	66.67					
SMD-EB 1	13.33					
SMD EB 2	13.33					
IPSS-R				Bajo		
No evaluable	13.3					
Muy bajo	3.3					
Bajo	43.3					
Intermedio	13.3					
Alto	10					
Muy alto	16.7					

Dependencia transfusional						
Sí	63.3					
No	36.7					

DHL: Deshidrogenasa láctica, SMD- DU: Síndrome mielodisplásico con displasia unilínea, SMD-DM: Síndrome mielodisplásico con displasia multilineal, SMD-EB 1: Síndrome mielodisplásico con exceso de blastos tipo 1, SMD-EB 2: Síndrome mielodisplásico con exceso de blastos tipo 2, IPSS-R: Sistema pronóstico internacional revisado.
¹Se utiliza en las variables que presentaron distribución normal. ²Se utiliza en las variables con libre distribución.

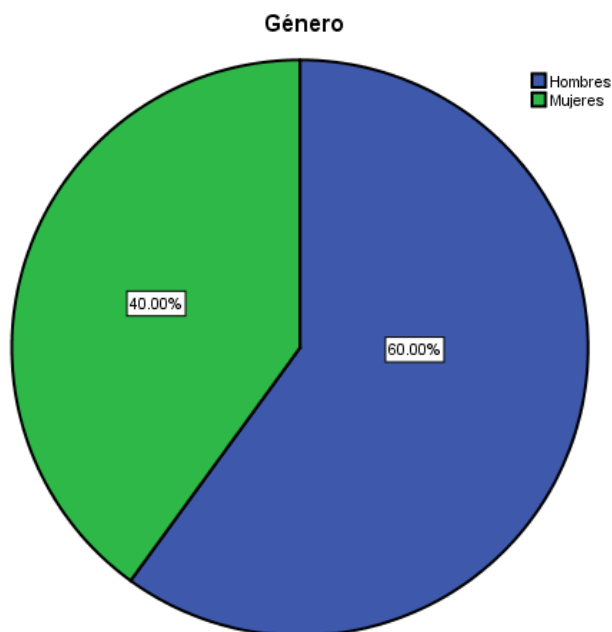


Figura 1. Distribución por género de los pacientes con síndrome mielodisplásico

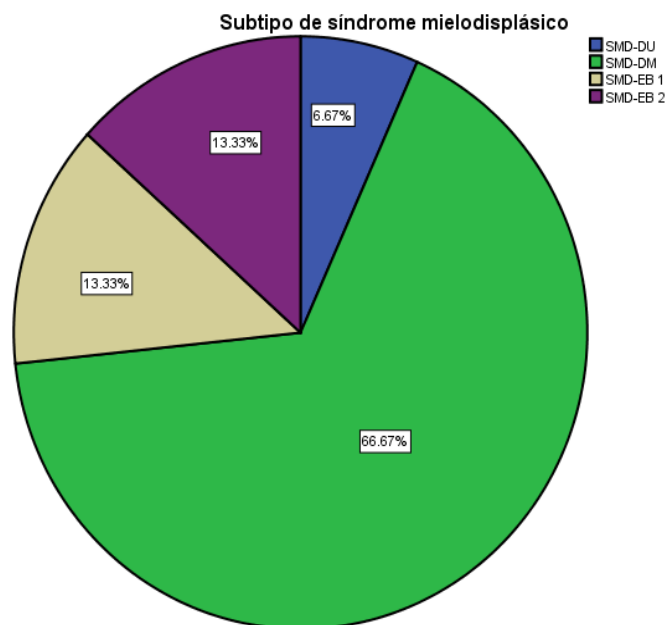


Figura 2. Distribución de acuerdo al subtipo de síndrome mielodisplásico en la población estudiada

CITOMETRÍA DE FLUJO

Se analizaron los resultados de las muestras de médula ósea procesadas por citometría de flujo con técnica de 8 colores, según la estandarización Euroflow, observando que la alteración que más se presentaba correspondió a alteraciones cualitativas fenotípicas por inmunofluorescencia en las tres líneas hematopoyéticas (Mieloide, eritroide y monocitoide; trilineal) en un 29.63% de los casos, seguido de alteraciones en el linaje mielóide y eritroide en un 14.81%, y en menor medida la combinación de alteraciones en el linaje eritroide y monocitoide (3.70%). Al analizar los grupos previos según la presencia o no de blastos en la

citometría de flujo, se obtuvo un primer grupo llamado “displasia con la presencia de >5% de blastos” y un segundo grupo llamado “sin alteraciones fenotípicas y >5% de blastos”, documentando una prevalencia de estas alteraciones en un 7.41% y 18.52% para cada grupo. Se identificó que la cuenta de blastos menor que 5% en la citometría, se correlacionaba únicamente con la escala Ogata en los grupos de mayor displasia (puntaje 3 y 4), según la prueba Rho de Spearman, $\rho = -0.48$ ($p = 0.015$), es decir, que a menos blastos mayor displasia. (Figura 3)

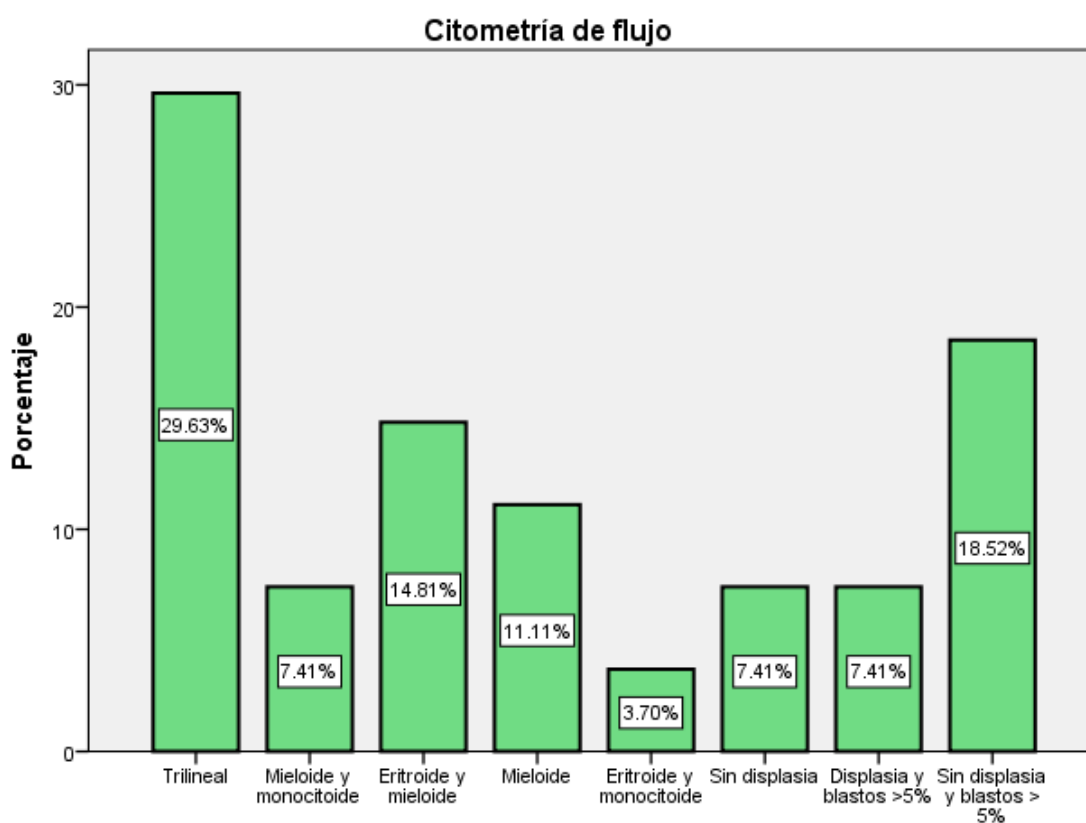


Figura 3. Alteraciones cualitativas en la citometría de flujo de pacientes con síndrome mielodisplásico

Continuando con el análisis de la citometría de flujo en las muestras de médula ósea al diagnóstico, se calcularon las escalas de Ogata y de RED, las cuales han sido validadas para el diagnóstico de síndrome mielodisplásico.

En la escala de Ogata, se evalúan cuatro parámetros: 1. Porcentaje de CD34 en los progenitores mieloides. 2. La frecuencia de CD34 en el componente precursor de células B en relación con el total del compartimiento de CD34. 3. La expresión de CD45 en los progenitores mieloides en relación con los linfocitos. Y por último 4. La comparación de las propiedades de SSC de los neutrófilos y los linfocitos. Cada uno de los anteriores equivale a un punto, siendo definido que un puntaje igual o mayor de 2 es compatible con el diagnóstico de síndrome mielodisplásico. En esta población se observó que el 76.7% de los casos presentaba un puntaje de 2 o mayor. La población con mayores aberraciones según esta escala con un puntaje total de 4 correspondió al 3.30% de los casos (Tabla 2 y 3).

Puntaje	Porcentaje
1	23.30%
2	46.70%
3	26.70%
4	3.30%

Con criterios diagnóstico según escala	76.70%
Sin criterios diagnóstico según escala	23.30%

*>2 puntos es considerado diagnóstico de síndrome mielodisplásico

La escala RED que analiza el compartimiento hematopoyético eritroide, es también útil para el diagnóstico del síndrome mielodisplásico, evaluando tres parámetros como son el Coeficiente de variación de CD36, el Coeficiente de variación de CD71 y la cifra de hemoglobina (Menor o igual a 10.5 g /dL en mujeres y menor o igual a 11.5 g /dL en hombres). Utilizando esta escala se presentó un diagnóstico sugestivo de síndrome mielodisplásico con un puntaje igual o mayor a tres en el 96% de los casos y del total de estos pacientes catalogados como síndrome mielodisplásico por RED, la mayoría de ellos (el 76.7%) se catalogó con un puntaje alto de 6 a 7. De lo anterior se concluye que la escala RED tiene la mayor sensibilidad para identificar los casos con SMD (96 vs 76%). (Figura 4)

SUPERVIVENCIA

Después de una mediana de seguimiento de 18 meses (1 – 46 meses), se mantenían vivos el 27% de los casos, observando que la mediana de supervivencia global según Kaplan-Meier era de 39 meses (36 – 43 meses). El estimado de supervivencia global a 3 años fue del 63%. (Figura 5)

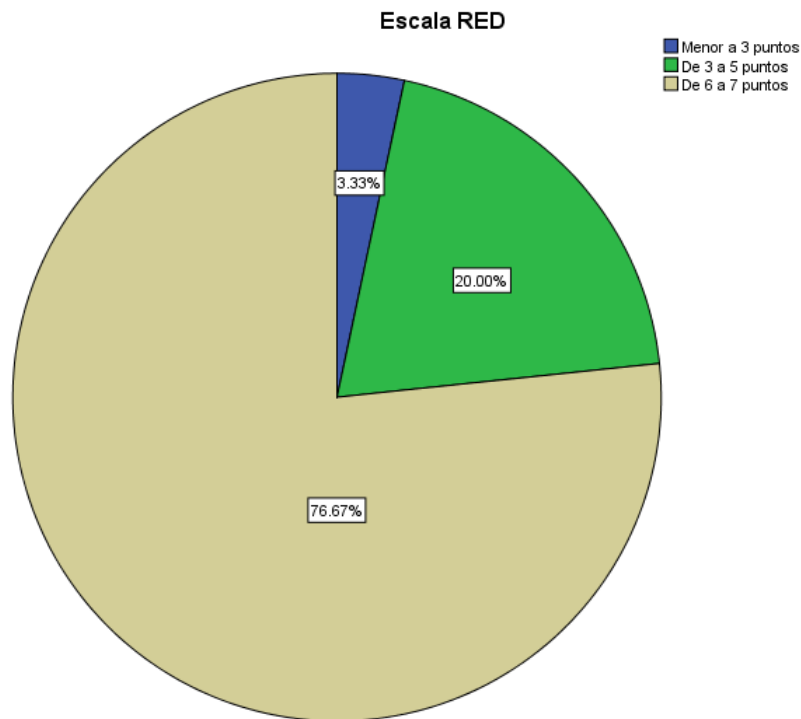


Figura 4. Distribución de la escala RED en pacientes con síndrome mielodisplásico.

Se realizó el análisis de supervivencia, considerando las variables clínicas de la edad, subtipo de síndrome mielodisplásico e IPSS-R sin identificar diferencias significativas. Al considerar las escalas de la citometría de flujo, con la escala de Ogata, no se observaron diferencias significativas en cuanto a la supervivencia. Sin embargo, al comparar la escala RED se observó que la mediana de supervivencia global (SG) era diferente: En aquellos que contaban con un

puntaje menor de 3 puntos, la supervivencia fue de 32 meses; para aquellos con un puntaje de 3 a 5 puntos, la mediana fue de 37 meses (IC 95%, 32 – 41 meses), con un estimado de supervivencia a 3 años de 50%; y para aquellos con un puntaje de 6 a 7 puntos, la mediana de SG fue de 45 meses (IC 95%, 34 – 57 meses), con un estimado de supervivencia a 3 años del 67%. En este análisis no se observó que alguna otra variable influyera en la supervivencia global, a excepción del puntaje obtenido en la citometría de flujo de la muestra de médula ósea al diagnóstico, analizado según la escala RED. (Figura 5 y Figura 6)

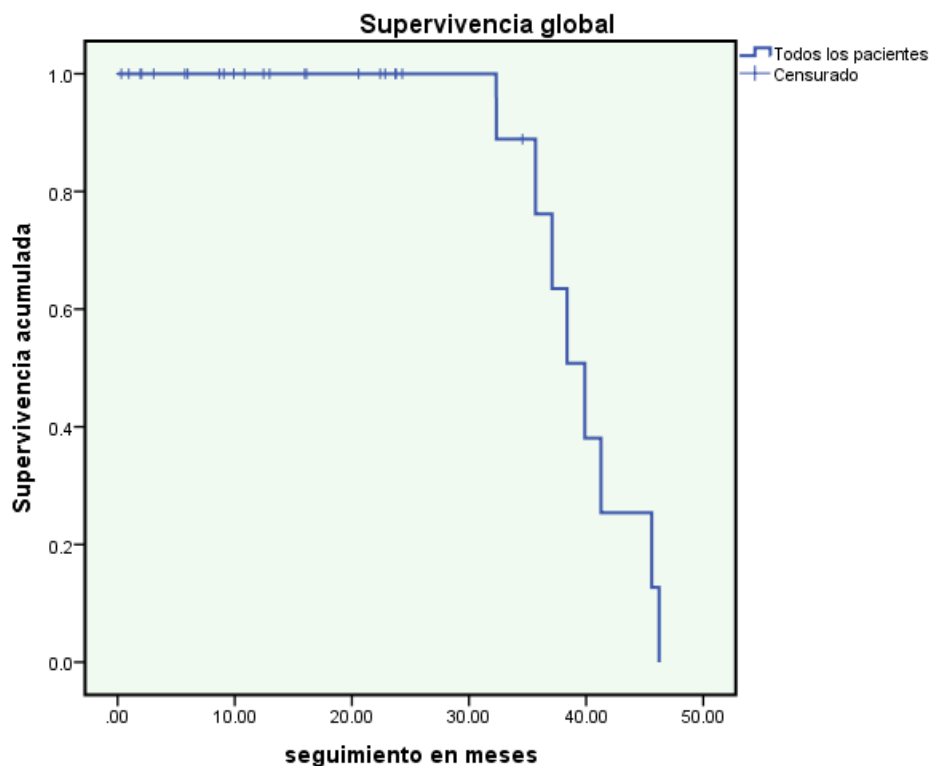


Figura 5. Curva de supervivencia global en meses de los pacientes estudiados con diagnóstico de Síndrome Mielodisplásico.

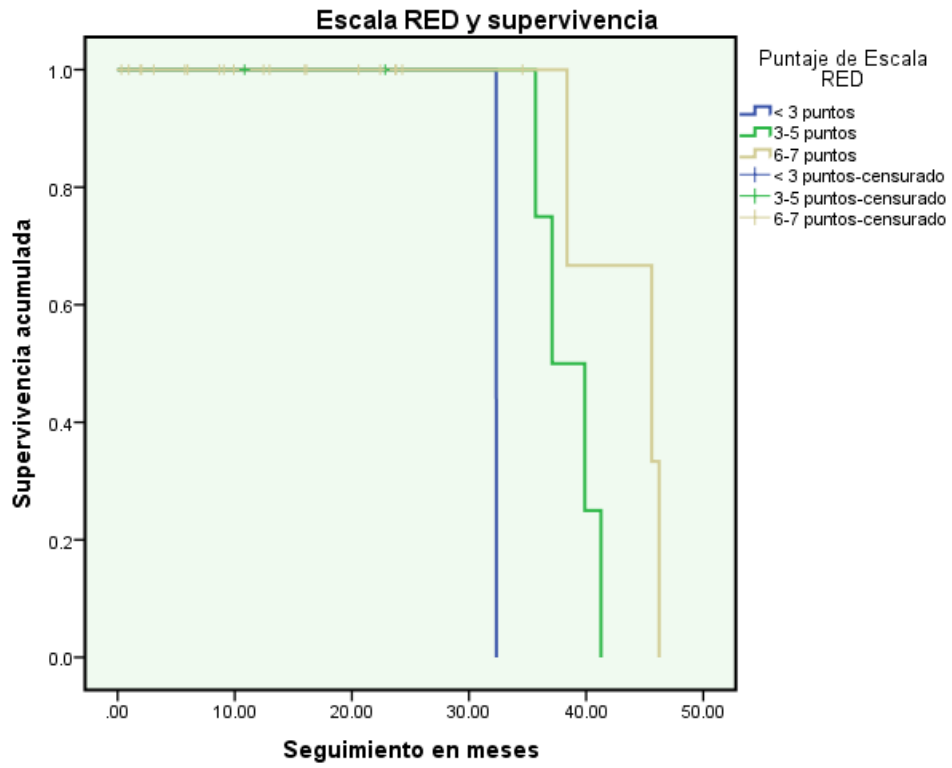


Figura 6. Curva de supervivencia global en meses utilizando la escala RED de acuerdo al puntaje obtenido en los pacientes con diagnóstico de Síndrome Mielodisplásico.

DISCUSION

El síndrome mielodisplásico es una entidad heterogénea que amerita un análisis detallado con diversos métodos para poder realizar un adecuado diagnóstico y posteriormente determinar el subtipo de enfermedad al que corresponde cada caso, ya que existen alteraciones en las células hematopoyéticas que pueden generar displasia transitoria sin corresponder a SMD.¹

El hospital de Especialidades CMN Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social brinda atención médica a pacientes de todo el territorio nacional, principalmente habitantes de la Ciudad de México, Tabasco, Guerrero y Chiapas. Y se cuenta con las herramientas necesarias para poder realizar un detallado diagnóstico del síndrome mielodisplásico.

En la literatura extranjera existe una mayor prevalencia del síndrome mielodisplásico en el género masculino. Sin embargo en un estudio en población mexicana que se realizó por parte del REMEDEH en 2014, se observó una discrepancia en relación al género con predominio de la presentación en el femenino. Nuestros resultados concuerdan con una mayor prevalencia en población masculina, dato que corresponde a lo descrito en la literatura anglosajona.^{1,9.}

Continuando con la comparación de nuestros resultados con la literatura mexicana disponible, se observan resultados similares en cuanto al resto de las variables analizadas, como por ejemplo la prevalencia de alteraciones citogenéticas que confieren riesgo bueno (75.5% vs 60%) y la presencia del subtipo “Síndrome mielodisplásico con displasia multilineal” (63.5% vs 66.67%).⁹ Únicamente se observó en el registro de REMEDEH una mayor prevalencia de “síndrome mielodisplásico con displasia unilineal” (12% vs 6.67%) en comparación con “Síndrome mielodisplásico con exceso de blastos tipo 1”, que fue más prevalente en nuestro estudio (11.7% vs 13.33%).⁹ En cuanto a estratificación pronóstica por IPSS-R, en ambos registros predominó el riesgo bajo (35.3% vs 43.3%).^{9,1}

La principal citopenia observada en estos pacientes es la anemia macrocítica, pero llama la atención que en esta unidad la mediana de VCM se encontró en el límite superior normal, correspondiendo a una anemia grado II de la OMS, normocítica, con características arregenerativas.⁶

Al ser la anemia la más común de las citopenias, se vuelve una necesidad el dar apoyo transfusional a estos pacientes, por lo que en nuestro estudio se observó una mayor proporción de pacientes que desarrollaba dependencia transfusional en hasta el 63.3% de ellos. Esto es importante ya que en este trabajo se documentó una mediana de ferritina basal de 1955 ug/L y al comparar con estudios como el de Salvatore *improta et al* del 2013, se ha reportado un parámetro de 2362 ug/L +/- 172. Estos pacientes cuentan con riesgo alto de complicaciones infecciosas por sobrecarga de hierro, debiendo valorarse el inicio de quelación.²⁶

La premisa de este estudio fue evaluar la incorporación de la citometría de flujo en el diagnóstico y pronóstico de los pacientes con síndrome mielodisplásico. Por este método se documentó que el 59.3% de los pacientes presentaban displasia en más de dos linajes, por lo que se fortalece y corrobora el diagnóstico citomorfológico predominante de SMD-DM (66.7%) y de este grupo, poco menos de la mitad (40%) presentaron alteraciones en las tres líneas celulares. Esto se contrapone a lo descrito donde el principal subtipo corresponde a SMD-EB tipo 1 seguido de SMD-DM (40% y 30% respectivamente).^{1, 4, 6}

Las escalas RED y Ogata, validadas para el diagnóstico de casos con síndrome mielodisplásico, tienen gran utilidad sobre todo en pacientes donde se desconoce si las alteraciones fenotípicas son secundarias a algún proceso fisiopatológico ajeno a alteraciones en la hematopoyesis clonal. Utilizando la escala de Ogata en este trabajo, se pudo apoyar el diagnóstico de SMD en un 76.7% de los casos lo cual concuerda con la sensibilidad reportada

en el estudio del 2016 de Aanei y Picot, et al. que reporta sensibilidad entre el 50 a 60% aproximadamente y puede incrementarse al sumarse la escala RED hasta en un 88%.^{23, 17}

La segunda escala empleada en este trabajo fue la escala RED, donde se analiza exclusivamente el compartimento eritroide. Esta escala por sí sola cuenta con una sensibilidad del 77.5% y especificidad del 90%, lo cual se puede corroborar en nuestra población al tener una sensibilidad de 96%, aún mayor que la reportada en la literatura.^{25, 27}

La combinación de estos dos métodos con el fin de mejorar la sensibilidad y especificidad, se basa en la premisa de que no todas las escalas existentes evalúan de manera integral los tres compartimentos hematopoyéticos. De esta manera se busca mejorar las herramientas diagnósticas por citometría multiparámetro en esta patología.

Dicho lo anterior, es importante mencionar que estas herramientas fueron descritas únicamente para el diagnóstico de síndrome mielodisplásico y no existe literatura avalada en cuanto a su utilidad para evaluar la supervivencia de estos pacientes de acuerdo al puntaje obtenido. Existen otras escalas por citometría de flujo con valor pronóstico y estas tienen buena correlación con el IPSS o WPSS, como la escala de Wells por mencionar alguna.²⁶

En nuestro trabajo se emplearon las escalas Ogata y RED para analizar la relación entre el puntaje obtenido y la supervivencia observada en esta población, con el fin de tener mayores herramientas pronósticas ya que en diferentes hospitales no se tiene acceso al estudio citogenético que es parte fundamental de la categorización por IPSS-R.^{25,27}

Se ha observado que las aberraciones presentadas en la citometría de flujo guardan en su mayoría, relación con las alteraciones citogenéticas en el cariotipo de ahí la importancia de en un futuro poder utilizarse como escalas pronósticas. También se ha documentado el beneficio de agregar estas escalas citométricas en el abordaje diagnóstico y pronóstico inicial ya que

algunos pacientes con cariotipos de riesgo favorable pueden presentar alteraciones fenotípicas por escalas de CFM que confieren un comportamiento clínico y pronóstico desfavorable.²⁸

Al realizar un análisis global se observó una mediana de supervivencia de 39 meses y a 3 años una supervivencia del 63%. En otras publicaciones como la de Denise A. Wells y Martin Besch et al publicadas en el 2003, se reportó una sobrevida global a 5 años del 49%, sin embargo, esta escala fue aplicada a pacientes que se sometieron a trasplante de médula ósea y a su vez también sirvieron para destacar el riesgo de recaídas. Por lo anterior se buscó dilucidar si existe alguna relación entre el riesgo conferido por la escala de Ogata o RED el pronóstico de estos pacientes.²⁸ Al comparar las alteraciones fenotípicas por la escala de Ogata en esta población no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la supervivencia. Donde sí se observó diferencia estadísticamente significativa fue en la supervivencia según la escala RED.²⁸

Al continuar con este análisis de acuerdo al puntaje de la Escala RED se obtuvieron tres grupos. En el primer grupo de la escala el cual confiere un puntaje bajo de 3 puntos, tuvieron una mediana de supervivencia de 32 meses, sin poder estimar al momento de terminar este estudio el porcentaje de sobrevida a 3 años, lo cual se puede comparar con los resultados de la escala de Wells donde la categoría de riesgo bajo tuvo a 5 años una sobrevida del 74%. Para el resto de nuestros grupos con riesgo intermedio (3 a 5 puntos en escala de RED) la supervivencia a 3 años fue del 50% (mediana de 37 meses) y riesgo alto (puntaje de 6 a 7 puntos) del 67% (mediana de 45 meses), contra lo reportado en la literatura para riesgo intermedio/moderado supervivencia del 40% y severo/alto riesgo del 36%. Con esto se puede observar que existe una relación inversamente proporcional en nuestros resultados al obtener mayor supervivencia a 3 años entre mayores alteraciones fenotípicas se presentan, al contrario a lo reportado en la serie de casos de Wells donde se observa una menor supervivencia a mayores alteraciones citométricas.

Así mismo se observa que en los resultados del puntaje de acuerdo a la escala de Wells los pacientes que tenían riesgo por IPSS bajo, 11 pacientes (91%) tenían escala de riesgo entre bajo y moderado, y solo 1 paciente (9%) tenía riesgo alto por citometría, y en este estudio se observó que de 13 pacientes con IPSS-R bajo, 8 pacientes (61.5%) tenían riesgo alto por citometría de flujo en escala RED (6 a 7 puntos), 4 pacientes (30.7%) riesgo intermedio, y solo un paciente (7.69%) con riesgo bajo, lo cual lleva a mencionar que se encuentra la escala de RED inversamente proporcional al estado de IPSS-R.

Al analizar el grupo 3 de la escala de RED (puntaje de 6 a 7 – Riesgo alto) se observa que la mayoría (34%) cuenta con riesgo bajo por IPSS-R, el 17.3% con riesgo intermedio, 8.6% riesgo alto, 21.7% riesgo muy alto y en el 17.3% no fue valorable.

De 6 pacientes con IPSS-R con riesgo alto a muy alto, 5 de ellos (83.33%) se categorizaron en escala de RED como riesgo alto (6 a 7 puntos) y uno de ellos (16.66%) como categoría intermedia, contrario a lo que se observó en la escala de Wells donde de un solo paciente con riesgo IPSS alto este no correspondió al riesgo bajo por citometría de flujo y por consecuencia tuvo peor pronóstico, siendo certera su relación con el IPSS-R.²⁸

Son interesantes nuestros resultados ya que contradice lo conocido en la literatura de acuerdo a las escalas de alteraciones por citometría de flujo, donde se ha referido que tener mayores alteraciones fenotípicas directamente estaría relacionado con peor pronóstico.²⁸ Por lo anterior basado en los resultados de este estudio y apoyado por la literatura extranjera, se puede dejar la hipótesis de que el diagnóstico del SMD variedad SMD-DM (el cual fue el prevalente en este estudio), pudiera estar sobre diagnosticado por citomorfología y que las mayores alteraciones fenotípicas evaluadas por la escala RED pueden indicar un SMD con afección celular predominante al linaje eritroide, con un comportamiento clínico más benigno, como el conocido

del subtipo Anemia refractaria simple o síndrome mielodisplásico con displasia unilinaje (correspondiente al 10-20% en la literatura extranjera).²⁸

CONCLUSIONES

Es importante contar con los estudios necesarios para realizar un diagnóstico detallado y estratificación correcta del síndrome mielodisplásico, ya que un diagnóstico correcto permite realizar intervenciones prematuras en cuanto al tratamiento (como el uso de azacitidina o el trasplante de progenitores hematopoyéticos en casos de riesgo alto) y de esta manera mejorar la supervivencia de estos pacientes al retrasar la evolución clonal de esta patología.

Sin embargo, al considerar nuestro entorno en México no se cuenta con los suficientes recursos en los diversos niveles de atención para realizar este diagnóstico de la mejor manera posible; un ejemplo de ello es la ausencia de estudios citogenéticos en algunos centros para poder calcular la escala pronóstica IPSS-R.

Es por esto que una manera de superar la ausencia de estudios citogenéticos, los cuales siguen siendo los de mayor valor pronóstico (incluidos en la escala IPSS-R), sea la implementación de otros recursos como por ejemplo la citometría de flujo, tanto para poder realizar el diagnóstico y eventualmente que permita realizar una estimación de la supervivencia.

Estos procesos mejoran el diagnóstico, incluso con mucho menor tiempo entre el abordaje del paciente hasta el diagnóstico y la necesidad de revisión del material por patología. Sin embargo, se deben de tener en cuenta los inconvenientes de este proceso ya que se necesita de una adecuada muestra de médula ósea con la menor manipulación posible para no maltratar las células a analizar. Uno de estos puntos conlleva la hemodilución de la muestra ya que se afectan los mieloblastos y los progenitores de células B empleados para otorgar un puntaje con la escala Ogata. Se ha descrito en la literatura que los reportes arrojados por el servicio de patología tienen discrepancias en comparación con los análisis por citometría de flujo cuando se trabajan de manera independiente; en nuestro centro de atención (Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS) contamos con un departamento

externo al servicio de patología donde se puede analizar por medio de citometría de flujo de ocho colores por EuroFlow las muestras de estos pacientes diferenciando entre cambios reactivos de la médula ósea por procesos secundarios mejorando la calidad de diagnóstico de SMD.¹⁷

Respecto a este trabajo, se necesita continuar con la investigación de las posibles relaciones de estas escalas (Ogata y RED) y la supervivencia de la población con diagnóstico de síndrome mielodisplásico, ampliando el número de pacientes para continuar con el análisis estadístico, así como un mayor seguimiento, con la finalidad de confirmar el valor de la citometría de flujo como herramienta diagnóstica y pronóstica.

BIBLIOGRAFIA

1. Daniel A. Arber, Attilio Orazi, Robert Hasserjian, et al. (May 19, 2016). The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*, 127, 2391-2405.
2. J. M. Bennett, D. Catovsky, M. T. Daniel. The French-American-British (FAB) cooperative group. Et al. . (1982). Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*, 51, 189-199.
3. Ghulman J. Mufti, John M. Bennett, Jean Goasguen et al. (July 15, 2008). 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* , 93, 1712-1717.
4. James W. Vardiman, Nancy Lee Harris, and Richard D. Brunning. (2002). The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood*, 100, 2292-2302.
5. James W. Vardiman, Juergen Thiele, Daniel A. Arber et al. (April 1, 2009). The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*, 114, 937-951.
6. Luca Malcovati, Eva Hultström-Lindberg, David Bowen et al. (October 23, 2013). Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: Recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood*, 122, 2943-2964.
7. Margaret R. O'Donnell, MD; Daniel A. Pollyea. et al. (January 2017). Myelodysplastic syndromes, version 2.2017. *Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw*, 15, 60-87.
8. National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review 1975-2015 Section 30- Myelodysplastic Syndromes (MDS), Chronic Myeloproliferative Disorders (CMD) and Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML). 2015
9. Rodríguez González MG, Montaña Figueroa E, Hernández Pérez CR et al. (2014). Registro Mexicano de enfermedades hematológicas (REMEDEH): Un estudio multicéntrico de casos con síndromes mielodisplásicos (SMD) en adultos. *Rev Hematol Mex* 2014, 15, S189-S190.
10. Nassema Gangat, Mrinal M. Patnaik, and Ayalew Tefferi. (January 2016). Myelodysplastic syndromes: Contemporary review and how we treat. *Am J. Hematol.* 91, 76-89.

11. Rafael Bejar, Ross Levine, Benjamin L. Ebert. (January 10, 2011). Unraveling the molecular pathophysiology of myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*, 29, 504-515.
12. Angela Gallagher, Richard Darley et al. (January 13, 1997). The molecular basis of myelodysplastic syndromes. *Haematologica*, 82, 191-204.
13. R. Coleman Lindsley and Benjamin L. Ebert. (2013). Molecular pathophysiology of myelodysplastic syndromes. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis*, 8, 21-47.
14. Omar Abdel-Wahab and Maria E. Figueroa. (2012). Interpreting new molecular genetics in myelodysplastic syndromes. *American society of hematology*, 56-64.
15. Suresh C. Jhanwar. (November 22, 2014). Genetic and epigenetic pathways in myelodysplastic syndromes: A brief overview. *Advances in Biological Regulation*, 1-9.
16. Eugenia Flores-Figueroa et al. (07 February 2008). Functional analysis of myelodysplastic syndromes-derived mesenchymal stem cells. *Leukemia research*, 32, 1407-1416.
17. TM Westers, R Ireland, W Kern, et al. (January 19, 2012). Standardization of flow cytometry in myelodysplastic syndromes: a report from an international consortium and the European LeukemiaNet Working Group. *Leukemia*, 26, 1730-1741.
18. Sebastian Stintzing, Ralf Kemmerling, et al. (March 3, 2011). Myelodysplastic syndrome and histone deacetylase inhibitors: "To be or not to be acetylated"? *Journal of biomedicine and biotechnology*, 2011, 15 pages.
19. Theo de Witte, Ronald Brand, Anja van Biezen, et al. (2006). The role of the stem cell source in autologous hematopoietic stem cell transplantation for patients with myelodysplastic syndromes. *Haematologica*, 91, 750-756.
20. Harinder Gill, Anskar Y. H. Leung and Yok-Lam Kwong. (March 24, 2016). Molecular and cellular mechanisms of myelodysplastic syndrome: Implications on Targeted Therapy. *Int. J. Mol. Sci.*, 17, 1-20.
21. Peter Valent, Wolf-Karsten Hofmann et al. (January 16, 2009). Meeting report: Vienna 2008 Workshop of the German- Austrian Working Group for studying prognostic factors in myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol*, 88, 607-611.
22. Canan Alhan, Theresia M. Westers, Et al. (June 30, 2014). High flow cytometric scores identify adverse prognostic subgroups within the revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*, 167, 100-109.
23. Carmen Mariana Aanei, Tiphany Picot, et al. (June 2016). Diagnostic utility of flow cytometry in myelodysplastic syndromes. *Front Oncol*, 6, 161.

24. Gina Zini, M. D.. (August 2, 2017). Diagnostics and prognostication of myelodysplastic syndromes. *Ann of Lab Med* 37, 465-474.
25. Matteo G. Della Porta, Cristina Picone, Cristiana Pascutto, et al. (January 23, 2012). Multicenter validation of a reproducible flow cytometric scores for the diagnosis of low-grade myelodysplastic syndromes: results of a European LeukemiaNet Study. *Haematologica*, 97, 1209-1217.
26. Salvatore improta, maria rosaria villa et al. (September 20, 2013). Transfusion-dependent low-risk myelodysplastic patients receiving deferasirox: Long-term follow-up. *Oncology letters* 6: 1774-1778.
27. S. Mathis, N. Chapuis et al. (14 june 2013) Flow cytometric detection of dyserythropoiesis : a sensitive and powerful diagnostic tool for myelodysplastic syndromes. *Leukemia* (2013)
28. Denise A. Wells, Martin Besch et al (1 July 2003). Myeloid and monocytic dyspoiesis as determined by flow cytometric scoring in myelodysplastic syndrome correlates with the IPSS and with outcome after hematopoietic stem cell transplantation. *Blood Volume* 102, number 1.

ANEXOS

Anexo 1. Tabla de alteraciones citogenéticas

Alteraciones cromosómicas recurrentes consideradas como evidencia de SMD en el contexto de citopenia de origen indeterminado, pero en la ausencia de displasia celular.	
Anormalidades no balanceadas	Anormalidades balanceadas.
-7 o del (7q)	t(11;16)(q23;p13.3)
-5 o del (5q)	t(3;21)(q26.2;122.1)
l(17q) o t(17p)	t(1;3)(p36.3;q21.1)
-13 o del (13q)	t(2;11)(p21;q23)
Del(11q)	inv(3)(q21q26.2)
Del(12p) o t(12p)	t(6;9)(p23;q34)
Del(9q)	
Del(9q)	
Idic(X)(q13)	
Cariotipo complejo: tres o más anormalidades cromosómicas envolviendo uno o más de las alteraciones antes descritas	

ANEXO 2

TIPO DE SMD	HALLAZGOS EN SANGRE PERIFÉRICA	HALLAZGOS EN MÉDULA ÓSEA
Síndrome mielodisplásico con displasia unilinaje: Anemia refractaria, Neutropenia refractaria, Trombocitopenia refractaria.	Unicitopenia o bicitopenia. Blastos <1%. Sin bastones de Auer	Displasia unilinaje ≥10% de las células en un linaje. <5% de blastos. <15% de precursores eritroides de tipo sideroblastos en anillo.
Síndrome mielodisplásico con sideroblastos en anillo (SMD-SA).	Anemia. Sin blastos.	≥15% de precursores eritroides de tipo sideroblastos en anillo. Displasia única eritroide. <5% de blastos.

Síndrome mielodisplásico con displasia multilineaje (SMD-DM).	<p>Citopenia(s).</p> <p>Blastos <1%.</p> <p>No cuerpos de Auer.</p> <p>Monocitos <1000/mL.</p>	<p>Displasia $\geq 10\%$ de las células en dos o tres linajes.</p> <p><5% de blastos.</p> <p>No cuerpos de Auer.</p> <p>$\pm 15\%$ de sideroblastos en anillo.</p>
Síndrome mielodisplásico con exceso de blastos tipo 1 (SMD-EB-1).	<p>Citopenia(s).</p> <p>Blastos 2-4%.</p> <p>No cuerpos de Auer.</p> <p>Monocitos <1000/mL.</p>	<p>Displasia uni o multi-linaje.</p> <p>Blastos 5-9%.</p> <p>No cuerpos de Auer.</p>
Síndrome mielodisplásico con exceso de blastos tipo 2 (SMD-EB-2).	<p>Citopenia(s).</p> <p>Blastos 5-19%.</p> <p>\pm Cuerpos de Auer.</p> <p>Monocitos <1000/mL.</p>	<p>Displasia uni o multi-linaje.</p> <p>Blastos 10-19%.</p> <p>\pm Cuerpos de Auer.</p>
SMD asociado a delección aislada del(5q).	<p>Anemia.</p> <p>Plaquetas normales o aumentadas.</p> <p>Blastos <1%.</p>	<p>Megacariocitos normales o aumentados con núcleo hipolobulado.</p> <p><5% de blastos.</p> <p>Anormalidad citogenética aislada del(5q).</p> <p>No cuerpos de Auer.</p>
SMD no clasificable	<p>Citopenias.</p> <p>Blastos $\leq 1\%$.</p>	<p>Displasia inequívoca en menos del 10% de las células en uno o más linajes y anomalía citogenética presuntiva de SMD.</p> <p><5% de blastos.</p>

ANEXO 3

PUNTOS POR VARIABLE	0	0.5	1	1.5	2	3	4
Citogenética	MB		B		I	P	MP
% blastos en médula ósea	≤2		>2 a <5		5 a 10	>10	
Hemoglobina (gr/dL)	≥10		8 a <10	<8			
Neutrófilos (1x10 ³ /μL)	≥0.8	<0.8					
Plaquetas (1x10 ³ /μL)	≥100	50 a <100	<50				

Citogenética. Muy buena (**MB**): -Y, del(11q); Buena (**B**): Normal, del(5q), del(12p), del(20q), doble incluyendo del(5q); Intermedia (**I**): del(7q), +8, +19, i(17q), cualquier otra única ó doble de clona independiente; Pobre (**P**): -7, inv(3)/t(3q)/del(3q), doble incluyendo -7/del(7q), compleja con 3 anormalidades; Muy pobre (**MP**): Compleja con más de 3 anormalidades.

CATEGORÍA DE RIESGO	PUNTAJE TOTAL	SUPERVIVENCIA GLOBAL (mediana en años)
Muy bajo	≤1.5	8.8
Bajo	>1.5 a 3	5.3
Intermedio	>3 a 4.5	3
Alto	>4.5 a 6.	1.6
Muy Alto	>6	0.8

ANEXO 4.

Escala de Ogata

Parámetro de citometría	Valores de referencia	Coefficiente de regresión	Puntos
Tamaño del clúster relacionado a mieloblastos (%)	≥2	2.59	1
Tamaño del clúster relacionado a progenitores B (%)	≤5	1.87	1
Relación CD45 linfocitos/Mieloblastos	≤4 o ≥7.5	1.76	1
Relación SCC Granulocitos/linfocito	≤6	2.31	1

ANEXO 5

RED SCORE

Parámetro RED Score	
CD71CV (%)	<80: 0 puntos ≥80: 3 puntos
CD36CV (%)	<65: 0 puntos ≥65: 2 puntos
Nivel de Hemoglobina (g/dl)	>10.5 (M) o >11.5 (H): 0 puntos ≤10.5 (M) o ≤11.5 (H): 2 puntos

ANEXO 6

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACION MEDICA

Título del protocolo: **“Valor pronóstico para supervivencia de acuerdo a las escalas CFM y RED evaluadas al diagnóstico por citometría de flujo en pacientes con síndrome mielodisplásico”**

Investigador principal: Dr. Carlos Roberto Hernández Pérez.

Sede donde realizare el estudio: Hospital de Especialidades CMN SXXI.

Nombre del paciente _____

A través de este documento queremos hacerle una invitación a participar voluntariamente en un estudio de investigación clínica. Antes de que usted acepte participar en este estudio, se le presenta este documento de nombre “Consentimiento Informado”, que tiene como objetivo comunicarle de los posibles riesgos y beneficios de su participación para que usted pueda tomar una decisión informada. Su decisión es voluntaria, lo que significa que usted es totalmente libre de ingresar o no en el estudio. Podrá retirar su consentimiento en cualquier momento y sin tener que explicar las razones, sin que esto signifique una disminución en la calidad de la atención médica que se le provea, ni deteriorará la relación con su médico.

El síndrome mielodisplásico (SMD) es una enfermedad hematológica que se presenta porque la médula ósea donde se produce la sangre, deja de funcionar, los pacientes presentan cansancio y palidez de la piel por la baja de glóbulos rojos conocida como anemia, también pueden tener infecciones frecuentes porque bajan los glóbulos blancos que sirven de defensas contra infecciones, en algunos casos pueden presentar sangrado por baja de las plaquetas que son unas pequeñas células que sirven para la coagulación. En la médula ósea que se ve al microscopio las células tienen alteraciones en su forma, pero existen aparatos especiales pueden ver mejor estas alteraciones, uno de esos aparatos es el citometro de flujo.

El objetivo de este estudio es evaluar si las alteraciones en la forma de las células medidas por citometría de flujo, de la muestra de médula ósea que le tomaron al momento de su diagnóstico, nos ayudan a determinar el número de meses que la enfermedad se mantendrá estable.

Su participación consiste en permitirnos analizar sus estudios de laboratorio registrados en su expediente clínico, así como los estudios especiales que le realizaron llamados citometría de flujo y cariotipo, en caso de que se los hayan realizado.

Es posible que los resultados de este estudio ayuden a otros pacientes a clasificar mejor la enfermedad. Esto no quiere decir que no se haya hecho antes o que su enfermedad está mal clasificada, lo que se busca es utilizar una herramienta relativamente nueva como la citometría de flujo en mejorar la identificación de cada enfermedad.

El estudio no implica riesgo para usted ya que los datos serán obtenidos del expediente clínico mientras usted participa en este estudio, así como los registros de salud relacionados, información que permanecerá estrictamente confidencial en todo momento.

Al firmar la forma de consentimiento, usted otorga su autorización para a esta información para el estudio actual y cualquier investigación posterior que pueda llevarse a cabo utilizando estos mismos datos. Sin embargo, el Investigador del estudio tomará las medidas necesarias para proteger su información personal y no incluirá su nombre en ningún formato, publicaciones o divulgación futura, evitando que usted sea identificado. Si se retira del estudio, no obtendremos más información personal acerca de usted, pero podremos necesitar continuar utilizando la información ya recopilada.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento

Firma del participante o del padre o tutor Fecha: _____

Testigo 1 _____ Fecha: _____

Testigo 2 _____ Fecha: _____

He explicado al Sr (a). _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación, He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar la investigación con seres humanos y me apego a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Firma de investigador.

Fecha: _____