UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO
CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
HEMATOLOGÍA

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, EPIDEMIOLÓGICAS Y PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO HIPOPLÁSICO EN EL CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN:
HEMATOLOGÍA

PRESENTA:
DR. ANDRÉS CAMILO PACHÓN MENDOZA
ASESOR:
DR. JOSÉ ANTONIO DE LA PEÑA CELAYA

RPI: 932.2024

CIUDAD DE MÉXICO, CIUDAD UNIVERSITARIA, JULIO DEL 2025

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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.

AGRADECIMIENTOS

Por sobretodo, gracias a la mujer que me ha dado el regalo más grande que puede recibir un ser humano, la vida. Gracias a ti madre **Blanca Mendoza Cuello**, por ser con tu ejemplo y determinación mi modelo a seguir. Tu eres testigo de mi camino, de mis victorias y mis derrotas, con tu vida me diste una dirección y con mis pies cree un camino, espero haberte orgullecido.

Ahora que termina mi camino como estudiante quiero agradecer a mi hermana **Fernanda Pachón**, quien atestiguó como este camino inicio en un momento de incertidumbre en el que el sueño pudo más que la razón. Mis trabajos se exaltan con tu talendo hoy, mañana y siempre.

Una familia no se límita a un vínculo sanguíneo, quiero agradecer a todos quienes me dieron un apoyo incondicional, una voz de aliento y un destello del futuro que tanto anhelamos: **David González**, **José Merchán**, **Manuel Moreno**, **Frey Sierra**, **Angélica González**, **Jonathan Navarro**, **María Mandujano** y **Roberto Lugo**.

De forma especial quiero agradecer a la persona cuya bondad, amabilidad y templanza no conoce límites, mi estimado amigo y colega **David Benitez**. Conocerte ha sido el valor agregado más importante de esta etapa de formación, todo un gusto haber compartido este camino contigo.

Con el tiempo es fácil perderse en el camino, en la adversidad, en la oscuridad, quiero agradecer a la estrella que me brindo luz cuando mis ojos la habían perdido, **Macarena Villagrán**. Ahora entiendo que el amor, en su forma más pura, tiene el poder de ayudarnos a redescubrirnos a nosotros mismos, incluso cuando olvidamos quienes somos.

Citando a Sir Isaac Newton: "Si he logrado ver más lejos ha sido porque he subido a hombros de gigantes", gracias a **mis maestros**, quienes con sus enseñanzas me impulsaron a superar mis límites.

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

SMD: síndrome mielodisplásico.

SMDh: síndrome mielodisplásico hipoplásico.

SMDnoh: síndrome mielodisplásico normocelular o hipercelular.

SP: sangre periférica.

MO: médula ósea.

AA: anemia aplásica.

LMA: leucemia mieloide aguda.

HPN: hemoglobinuria paroxística nocturna.

CMN20Nov: Centro Médico Nacional 20 Noviembre.

CCI: clasificación por consenso internacional.

OMS-5Ed: criterios de clasificación acorde a la Organización Mundial de la Salud en su quinta revisión.

NCCN: National Comprehensive Cáncer Network.

TCR: receptor de linfocitos T.

FAB: Franco-Americano-Británico.

RAN: recuento absoluto de neutrófilos.

RP: recuento plaquetario.

Hb: hemoglobina.

TCPHs: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

GAT: globulina antitimocítica.

FEC-G: factor estimulante de colonias granulocíticas.

IPSS-R: Sistema Internacional Revisado de Estadificación Pronóstica para Síndromes Mielodisplásicos.

WPSS: Sistema Pronóstico Basado en la Clasificación de la OMS para los Síndromes Mielodisplásicos.

SPPESMDh: Escala pronóstica específica para síndrome mielodisplásico hipoplásico.

FISH: hibridación fluorescente in situ.

SG: supervivencia general.

SLE: supervivencia libre de enfermedad.

RESUMEN

Introducción: El Síndrome mielodisplásico hipoplásico (SMDh) es una enfermedad infrecuente y difícil de difícil su diagnóstico para el médico sin entrenamiento específico en estos casos. Su frecuencia se describe de 10-15% de todos los síndromes mielodisplásicos (SMD) en países anglosajones. Sin embargo, no hay datos concretos en población méxicana, salvo hallazgos incidentales en estudios de SMD. Corroborar el diagnóstico y ofertar tratamiento específico requiere de infraestructura especializada y disponibilidad de recursos que en México solo se encuentran en el tercer nivel de atención.

Objetivo: Describir las características clínicas, epidemiológicas y pronóstico de los pacientes con Síndrome Mielodisplásico hipoplásico en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre (CMN20Nov).

Metodología: Estudio observacional retrospectivo, descriptivo, de corte transversal y de un solo centro.

Resultados: Se encontró una población de 19 pacientes atendidos en el CMN20Nov desde el 01 de enero del 2019 hasta el 30 de junio del 2023. El tiempo medio al diagnóstico fue de 2.86 meses y la media de celularidad en médula ósea fue de 13.6%. Las citopenias en sangre periférica y la displasia morfológica enmarcaron el cuadro. El tratamiento de elección de la mayoria de los casos fueron régimenes que incluían tomoglobulina anti-timocito (GAT) en el 31.7% seguido por la ciclosporina en monoterapia en el 15.8%. Tasa independencia transfusional fue del 63.2%. La supervivencia general (SG) fue de 29.5 meses y la supervivencia libre de evento (SLE) de 19.5%. Níngun paciente progreso a leucemia mielode aguda.

Conclusiones: La población presentó características similares a las reportadas en la literatura. Se encontraron discretas brechas respecto a la literatura en relación al riesgo de la enfermedad y la efectividad del tratamiento. Sin embargo, no se logró la signifcancia estadística, por lo que se requieren estudios con una población mayor y metodología prospectiva que permitan corroborar nuestros datos.

Palabras clave: Síndrome mielodisplásico, síndrome mielodisplásico hipoplásico, pancitopenia, síndrome de falla médular.

ÍNDICE

Hoja de Firmas....2

Hoja de no plagio....3

Agradecimientos....4

Glosario de abreviaturas....5

Resumen....7

Introducción....10

Antecedentes....11

Planteamiento del problema....15

Justificación....16

Hipótesis de trabajo....18

Objetivo General....19

Objetivos Específicos....19

Metodología....20

- Diseño del estudio....20
- Población....20
- Universo....20
- Tiempo de estudio....20
- Tiempo de ejecución....20
- Criterios de Selección....20
  - Criterios de Inclusión....20
  - Criterios de exclusión....21
  - Criterios de eliminación....21
- Metodología de muestreo....21

Tabla de variables.....22

Técnicas y procedimientos.....35

Metodología de análisis estadístico.....36

Aspectos éticos y legales.....36

Aspectos de bioseguridad.....36

Conflicto de interés.....37

Recursos y financiamiento.....37

Resultados..... 38

Discusión.....48

Conclusiones.....53

Perspectivas.....53

Referencias bibliográficas.....54

INTRODUCCIÓN

El síndrome mielodisplásico (SMD) se define como un grupo heterogéneo de neoplasias hematológicas caracterizadas por el desarrollo de una hematopoyesis clonal inefectiva que se evidencia como una médula ósea (MO) normo o hipercelular asociada a citopenias en sangre periférica (SP), condicionando un riesgo de progresión a leucemia mieloide aguda (LMA) (1). Un subtipo poco frecuente es el síndrome midelodisplásico hipoplásico (SMDh) que se diferencia por presentar una MO hipocelular lo que lleva a un diagnóstico diferencial con otras causas de falla medular como la anemia aplásica (AA) y la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN). Tanto el diagnóstico diferencial como la estratificación del riesgo y el tratamiento hacen necesaria una infraestructura y talento humano especializado en la atención de estos enfermos (2). El centro médico nacional 20 de noviembre (CMN20Nov) como institución de referencia a nivel nacional constituye un centro de concentración de condiciones médicas infrecuentes como el SMDh.

A día de hoy se han llevado a cabo dos estudios a nivel institucional: en 2021 un estudio retrospectivo estableció la respuesta del SMD de alto riesgo o con dependencia de transfusiones a la azacitidina en la población pediátrica, evidenciando una reducción del requerimiento transfusional y disminuyendo las dosis de los factores estimulantes de colonias; otro estudio retrospectivo de 25 pacientes con SMD de riesgo intermedio/alto demostrando una respuesta global del 64%, respuesta completa de 28%, respuesta parcial 20%, enfermedad estable 16% y falla al tratamiento de 36%; tras 4 ciclos de tratamiento con azacitidina (100mg/día por 7 días) (3). Hasta la fecha de elaboración del protocolo no existen estudios institucionales publicados relacionados al SMDh. Llevamos a cabo el primer estudio sobre SMDh en el CMN20Nov que permita describir las características clínicas, epidemiológicas y pronóstico de estos pacientes con miras a generar conocimiento autóctono que permita optimizar la atención médica en nuestro entorno y favorecer los desenlaces clínicos satisfactorios.

ANTECEDENTES

El SMD es entendido como la etapa inicial de un proceso patológico que tiene lugar en las células progenitoras hematopoyéticas, las cuales su incesante proceso de replicación para mantener el número y funcionamiento de los elementos formes de la sangre adquieren múltiples alteraciones en su material genético (4). Dichas alteraciones implican procesos bioquímicos anormales tanto en la estructura como en el funcionamiento de las células, condicionando un efecto aditivo y cíclico que finalmente desemboca en un proceso hematopoyético clonal neoplásico con su correspondiente evolución LMA (5). Históricamente el SMD fue reconocido como un estado dismielopoyético o prelucémico en la medida que su descubrimiento partió de la compresión de la LMA, es decir, de la etapa final de la enfermedad (6). Por lo tanto, es comprensible que con el paso del tiempo y los avances de biotecnología y genómica mejorará la compresión de los procesos celulares que subyacen y con ello cambiará la definición. No fue sino hasta 1872 cuando el grupo cooperativo Franco-Americano-Británico (FAB) adjudicó el termino formal de SMD y emitió criterios de diagnóstico y clasificación en función del recuento de blastos en MO y SP, las alteraciones morfológicas y la presencia de sideroblastos en MO; un intento por homogeneizar las descripciones (1). Actualmente se reconoce al SMD como un grupo heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por citopenias en SP, morfología celular displásica y una hematopoyesis clonal (7).

El curso clínico está enmarcado por citopenias en SP las cuales condicionan riesgos de infección, sangrado y eventos cardiovasculares; el tratamiento, por tanto, está dirigido a la corrección de las citopenias y/o a modificar la historia natural de la enfermedad (1). El tratamiento se basa en regímenes de quimioterapia de baja y alta intensidad acorde al riesgo de progresión y la aptitud médica de cada paciente (1). Sin embargo, con el transcurso de los años se ha logrado delimitar una población particular de pacientes los cuales no se benefician del tratamiento quimioterápico sino del inmunosupresor, conjuntamente estos pacientes suelen presentarse a edad más temprana, con una médula ósea hipocelular y una baja tasa de evolución a LMA durante el seguimiento (2). Actualmente se les cataloga como SMDh, su frecuencia se estima entre 10-15% de los casos de SMD, siendo la mayor dificultad su identificación por el complejo proceso de diagnóstico diferencial que se debe realizar respecto a la AA con la que comparte su sello distintivo, la hipocelularidad medular, resultado de un proceso de destrucción celular orquestado por el

sistema inmune (8). El curso clínico está enmarcado por citopenias en SP que son en la mayoría de los casos el dato cardinal que iniciará el proceso de estudio que culminará en el diagnóstico (9). De las citopenias la anemia es la más frecuente, típicamente es normocítica y normocrómica, aunque arregenerativa, su traducción clínica subyace en los datos de astenia, adinamia, palidez y deterioro de la clase funcional en pacientes con historial cardiovascular (4). La trombocitopenia es otro dato común presentándose asociada anemia en la mayoria de los casos (10). La leucopenia es un hallazgo constantemente alarmante a comparación de otras formas de SMD en los que suele pasar desapercibido, la reducción ocurre a expensas del recuento absoluto de neutrófilos (4,10). Sin embargo, a pesar de su alta frecuencia las citopenias por sí mismas no son suficientes para realizar el diagnóstico de SMDh, un componente crucial en la valoración de los casos probables es la visualización de los cambios displásicos en el extendido de SP o MO lo que requiere de personal con entrenamiento específico, incluso cuando estos son evidenciados las causas de estos mismos a pesar de ser típicas del SMD no son exclusivas de este (10). Resultado de la destrucción celular inmunomediada, es posible encontrar poblaciones celulares que adquieren mutaciones del gen PIGA lo que se traduce como inmunofenotipos compatibles con HPN e incluso hemólisis en algunos casos (8,11). Este trastorno asociado históricamente a la AA, recientemente se ha relacionado al SMDh (5). Un aspecto por resaltar radica en que la detección morfológica de la displasia depende de la visualización de las células en el aspirado de médula ósea, el cual a diferencia de los casos de SMD normo o hipercelular (SMDnoh) es desafiante, dado que la hipocelularidad medular limita considerablemente el número de células a examinar relegando este aspecto a pruebas citogenéticas (12). Las pruebas citogenéticas se consideran sugestivas de SMDh cuando evidencian alteraciones concretas que son frecuentemente asociadas a SMD tales como: factores de transcripción de tipo RUNX-1; componente del complejo de cohesina: STAG2, CTCF; reguladores epigenéticos: DNMT3A, TET2, IDH1 y IDH2; factores de corte y empalme de ARN: SF3B1 (10,12).

Con la intención de puntualizar una definición operativa con miras a homogeneizar estudios, se considera que el SMDh es aquel síndrome que presenta citopenias en SP sin una causa aparente con displasia > 10% en cualquier linaje hematopoyético en médula ósea o alteración citogenética definitoria de SMD y un recuento celular medular menor del 30% en menores de 70 años y menor del 20% en mayores de 70 años (2,8). El enfoque terapéutico del SMDh es radicalmente distinto al del SMDnoh (8). En el SMD se perfila a los pacientes medicamente aptos

a recibir tratamiento con miras a modificar la historia natural de la enfermedad como quimioterapia intensiva, trasplante de progenitores hematopoyéticos (TCPHs) o tratamiento hipometilante (azacitidina), mientras que los no aptos son relegados a tratamiento de soporte (transfusiones y factores estimulantes de la hematopoyesis) los cuales no modifican la progresión de la enfermedad (1).

En el SMDh el enfoque terapéutico se encuentra en continuo cambio, dado que la compresión de la enfermedad establece cambios en los regímenes de tratamiento acorde al riesgo de cada paciente (13–15). En las primeras descripciones el SMDh se entendía como un fallo medular condicionado por una hematopoyesis en extremo inefectiva, conforme los ensayos clínicos no denotaron mejoría equiparable con la de los SMDnoh se conjeturo la influencia de un factor adicional (5,6,16). La demostración de la clonalidad mediante el receptor de linfocitos T (TCR) elevo la sospecha de un fenómeno inmunológico asociado el cual finalmente fue evidenciado en ensayos clínicos que demostraron una mayor y mejor respuesta con tratamiento inmunosupresor (5,6,16). De tal manera que paso a considerarse al SMDh como un espectro de enfermedad condicionada por daño celular inmunomediado similar a la AA en relación con displasia y/o alteraciones citogenéticas características del SMD que intervienen como causa o consecuencia del mismo (5,15–17). El tratamiento recomendado en primera línea es el inmunosupresor mediante GAT y ciclofosfamida puesto que comparativamente es más probable que un paciente con SMDh de bajo riesgo responda a este tratamiento en el 50-77% de los casos que al tratamiento hipometilante (8). Sin embargo, los pacientes de alto riesgo o que no responden al tratamiento inmunosupresor pueden beneficiarse del tratamiento hipometilante (7). Respecto al uso de factores estimulantes de la hematopoyesis, su empleo en este contexto está ampliamente aceptado dado que se considera que el efecto de la destrucción autoinmune es superior al efecto de la displasia per se en el debut de las citopenias, lo que implica una mayor probabilidad de respuesta equiparable al de los pacientes con AA (5,8). Finalmente, los factores de crecimiento de colonias granulocíticas como el filgastrim tienen un uso ampliamente extendido en la práctica clínica con miras a aumentar el recuento absoluto de neutrófilos y disminuir la incidencia de infecciones, dicho efecto no se ha documentado en los ensayos clínicos aleatorizados realizados en SMD y AA exceptuando a pacientes con tratamiento hipometilante (7,10).

Finalmente, el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TCPHs) continua como la única medida terapéutica con posibilidad de curación, pero con una morbimortalidad implícita que limita su uso a pacientes medicamente aptos con posibilidad de donante HLA compatible relacionado o no relacionado (1,14,18). De las complicaciones mencionadas anteriormente la más temida es la transformación a LMA, aunque teóricamente preocuparía el escape del clon neoplásico a la destrucción inmunitaria suprimida por el tratamiento inmunosupresor, este temor no se ha reflejado el seguimiento del SMDh, por lo que el riesgo de progresión a LMA no es mayor al de los casos de SMDnoh (8).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El SMDh constituye un tercio de las principales causas del síndrome de falla medular, siendo particularmente desafiante la distinción con la AA hasta la obtención estudios citogenéticos (5). Dado que, las citopenias en sangre periférica no son una manifestación exclusiva del SMDh y que tanto el tratamiento de soporte como el dirigido pueden generar una recuperación de los recuentos celulares en SP, es crucial un alto índice de sospecha que permita iniciar un proceso de estudio para llegar al diagnóstico (14). Por lo tanto, se requiere de personal asistencial especialmente entrenado y con experiencia en el uso de terapia inmunosupresora e hipometilante para disminuir las complicaciones derivadas de la enfermedad (7); a su vez es necesario reestructurar los protocolos de atención institucional que permitan la homogeneizar en la atención de estos pacientes. Para este fin, se requiere documentar las características clínicas, epidemiológicas y pronóstico de los pacientes con SMDh atendidos en el CMN20Nov.

Pregunta de investigación: ¿Cuáles son las Características clínicas, epidemiológicas y pronóstico de los pacientes con Síndrome Mielodisplásico hipoplásico en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre?

JUSTIFICACIÓN

El SMD constituye una de las formas más frecuentes de neoplasias hematológicas en el mundo, en Estados Unidos de América se estima una incidencia de 4 casos por 100.000 habitantes al año, con una edad promedio de diagnóstico de 70 años y un predominio por el sexo masculino, consideran excepcional la presentación antes de los 50 años salvo cuando este es secundario a tratamiento oncológico (4). Los países europeos como España y Reino Unido reportan una incidencia similar, además informan que hasta el 54% de los casos tienen una enfermedad comórbida al momento del diagnóstico e incluso que un 24% de los casos presentará una nueva comorbilidad durante el seguimiento de la enfermedad (1). En México al momento de elaboración de este manuscrito no hay estudios publicados de determinen la incidencia del SMD, tampoco existen estimaciones sobre la incidencia de SMDh (19). Dada la heterogeneidad de la enfermedad, el índice de sospecha para el diagnóstico diferencial en instituciones de primer contacto es limitado, la mayoría de los casos cursan con citopenias en SP que se atribuyen de forma anticipada a déficits nutricionales, efectos de medicación, enfermedades comórbidas o al envejecimiento (8). Esto conlleva no solamente una pérdida del tiempo en el que es posible iniciar medidas con miras a modificar la historia natural de la enfermedad, sino que también permite el debut de complicaciones tales como: infecciones, hemorragias, sensibilización a hemoderivados y sobrecarga de hierro; las cuales en último término merman la aptitud médica del paciente al momento de un recibir tratamiento específico y/o limitando el beneficio derivado de estos (6,14,20). La repercusión de un diagnóstico tardío en estos casos es abrumadora para el núcleo familiar y social del enfermo (20).

La fisiopatología del SMDh implica que a su presentación la mayoria de los casos ameritarán uso de factores estimulantes hematopoyéticos, soporte transfusional e incluso terapia inmunosupresora o hipometilante; insumos que en la mayoría de los casos no se encuentran en instituciones de primer o segundo nivel y su uso no está exento de riesgos tales como la sobrecarga de hierro, sensibilización a hemocomponentes, hepato-esplenomegalia y reacciones transfusionales o infusionales (1,14). Por lo tanto, la generación de datos autóctonos en nuestro medio es un paso firme hacia la reestructuración de protocolos de atención institucionales para pacientes con SMDh. Ello implica un cambio en el modelo de atención de una enfermedad concreta basándose en datos

derivados de nuestros pacientes, lo que permitirá ajustar las indicaciones de los estudios diagnósticos a nuestra realidad y en consecuencia, lograr la optimización los recursos terpaéuticos disponibles. Deseamos que dicho impacto se materialice en la atención del paciente con SMDh, en el que actualmente su índice de sospecha es bajo incluso cuando se afrontan casos de falla medular, derivando en tratamientos fallidos y aumentando de forma importante las complicaciones y el costo de la atención en salud (8).

HIPÓTESIS DE TRABAJO

El estudio permitirá establecer que las características clínicas, epidemiológicas y pronóstico de los pacientes con Síndrome Mielodisplásico hipoplásico en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre son similares a las reportadas en la literatura.

OBJETIVO GENERAL

Describir las características clínicas, epidemiológicas y pronóstico de los pacientes con Síndrome Mielodisplásico hipoplásico en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las características demográficas de los pacientes con diagnóstico del SMDh atendidos en el CMN20Nov.

- Precisar la tasa de independencia transfusional en los pacientes con SMDh.

- Establecer el tiempo desde el inicio del tratamiento inmunosupresor hasta la independencia transfusional.

- Documentar la frecuencia de la presencia de clones de HPN en pacientes con SMDh.

- Determinarla respuesta hematológica en los pacientes con SMDh tras 90 días inicio de tratamiento inmunosupresor.

- Correlacionar las alteraciones citogenéticas de alto riesgo de los pacientes con SMDh y su respuesta al tratamiento inmunosupresor.

- Determinar la supervivencia general.

- Establecer la incidencia de eventos durante el tratamiento (reacciones adversas al tratamiento, infección, hemorragia, trombosis).

- Dilucidar cuales fueron los factores relacionados con mortalidad de los pacientes con diagnóstico de SMDh.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio

Estudio observacional retrospectivo, descriptivo, de corte transversal y de un solo centro.

Población

Todos los pacientes diagnosticados con diagnóstico de Síndrome Mielodisplásico hipoplásico atendidos en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre desde enero del 2019 hasta el 31 de diciembre del 2023.

Universo

Todos los pacientes atendidos en el servicio de Hematología adultos del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre desde enero del 2016 hasta junio el 2023.

Tiempo de estudio

7.3 años.

Tiempo de ejecución

5 meses.

Criterios de Selección

Criterios de inclusión: Contar con diagnóstico de síndrome mielodisplásico hipoplásico acorde a la clasificación de la OMS desde su 5 revisión en 2022. Se reclasificado desde un diagnóstico diferente a síndrome mielodisplásico hipoplásico por un hematólogo del centro médico nacional 20 de noviembre acorde a los criterios de clasificación de la OMS desde su 5 revisión en 2022.

Criterios de exclusión: Contar con un diagnóstico distinto a síndrome mielodisplásico hipoplásico en el momento de la revisión del expediente clínico.

Criterios de eliminación: Identificación de una causa de citopenias y/o displasia diferente al síndrome mielodisplásico. Desestimación del diagnóstico de síndrome mielodisplásico hipoplásico por hematólogo. Retirada del consentimiento por parte del paciente.

Metodología de muestreo

Tipo de muestreo

Muestro por conveniencia en función del registro de atención de pacientes en el departamento de hematología del CMN20Nov.

Cálculo de tamaño de muestra

Al tratarse de un estudio retrospectivo no se requiere cálculo de tamaño de la muestra. Pero realizamos cálculo con fines académicos. El cálculo se realizó un promediando los nuevos casos de SMD al año, siendo de 54 pacientes/año el cual ajustado a la incidencia de SMDh se estimó en 5.4 pacientes con SMDh al año.

Tabla de variables

Variable	Definición	Tipo de variable	Unidad de medida
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el diagnóstico.	Independiente/Cuantitativa	Años
Sexo	Conjunto de variables biológicas que muestran una anatomía particular.	Independiente/Cualitativa	Hombre o Mujer
Estado de origen	Lugar de residencia.	Independiente/Cualitativa	Aguascalientes, Baja California, Baja California Sur, Campeche, Coahuila, Colima, Chiapas, Chihuahua, Durango, Distrito Federal, Guanajuato, Guerrero, Hidalgo, Jalisco, México, Michoacán, Morelos, Nayarit, Nuevo León, Oaxaca, Puebla, Querétaro, Quintana Roo, San Luis Potosí, Sinaloa, Sonora, Tabasco, Tamaulipas, Tlaxcala, Veracruz, Yucatán o Zacatecas.
Historial de anemia previo al diagnóstico de SMDh	Niveles de hemoglobina < 12 gr/dL.	Dependiente/Cualitativa	Presente Ausente
Historial de trombocitopenia previo al diagnóstico de SMDh	Recuento plaquetario < 150.000/microL	Dependiente/Cualitativa	Presente Ausente

Historial de suplencia de sustratos hematopoyéticos previo al diagnóstico de SMDh	Uso de Vitamina B12, B9, hierro o zinc	Dependiente/Cualitativa	Presente Ausente
Historial de leucopenia previo al diagnóstico de SMDh	Recuento leucocitario < 4.500/mm3 o recuento absoluto de neutrófilos < 1.500/mm3	Dependiente/Cualitativa	Presente Ausente
Grado de la neutropenia previo al diagnóstico de SMDh	Valor del recuento absoluto de neutrófilos (RAN) en sangre periférica.	Dependiente/Cuantitativa	Leve: 1,000-1,500 Moderada: 500-1,000 Grave: < 500
Historial de infecciones previo al diagnóstico de SMDh.	Infecciones documentadas clínica o microbiológicamente. Se registro acorde a información consignada en el expediente clínico en función del sistema orgánico afectado.	Independiente/Cualitativa	Ausente Presente En caso de presentarse se subdividio en: -Respiratorio -Gastrointestinal -Urológico -Reproductivo -Sistema nervioso central -Óseo -Tejidos blandos

Enfermedades comórbidas	Enfermedades crónicas no trasmisibles y no hematológicas. Se registro acorde a su consignación en expediente clínico.	Independiente/Cualitativa	Se registro acorde a descripción en expediente clínico.
Uso previo de eritropoyetina	Administración de eritropoyetina en cualquiera de sus formas sintéticas: darbepoetina alfa o eritropoyetina alfa, previo al diagnóstico de SMDh.	Dependiente/Cualitativa	Presente Ausente
Uso previo de factor estimulante de colonias granulocíticas	Administración de filgastrim o pegfilgastrim previo al diagnóstico de SMDh.	Dependiente/Cualitativa	Presente Ausente
Uso previo de análogos de la trombopoyetina	Administración de eltrombopag o romiplostin previo al diagnóstico de SMDh.	Dependiente/Cualitativa	Presente Ausente
Visceromegalias	Dimensiones mayores a los rangos de normalidad evidenciadas por estudios de imagen. Hepatomegalia: hígado > 15 cm en su	Independiente/Cuantitativa	- Hepatomegalia - Esplenomegalia -Hepato/esplenomegalia

	eje longitudinal. Esplenomegalia: baso > 12 cm en su eje longitudinal.		
Tiempo hasta el diagnóstico	Tiempo transcurrido en meses desde el inicio de la sintomatología o desde el hallazgo incidental de citopenias en SP hasta la confirmación del diagnóstico de SMDh por parte de un hematólogo.	Independiente/cuantitativa	Meses
Síndrome anémico previo al diagnóstico de SMDh.	Síntomas y signos clínicos derivados de la reducción de los niveles séricos de hemoglobina.	Dependiente/Cualitativa	Presente Ausente
Síndrome purpúrico previo al diagnóstico de SMDh.	Síntomas y signos clínicos derivados de la reducción del recuento plaquetario.	Dependiente/Cualitativa	Presente Ausente
Infección en el momento del diagnóstico	Presencia de datos clínicos o de laboratorio sugestivos o confirmatorios de infección.	Independiente/Cualitativa	Presente Ausente

Requerimiento transfusional previo al tratamiento.	Uso de hemocomponentes para mantener recuentos celulares en sangre periférica que disminuyan o eliminen la clínica derivada de las citopenias previo al tratamiento con inmunosupresores o hipometilante.	Dependiente/Cuantitativa	Concentrados eritrocitarios/mes Concentrados plaquetarios/mes Plasma fresco congelado/mes
Displasia de linaje hematopoyético al diagnostico	Cambios morfológicos de las células hematopoyéticas en médula ósea que no corresponden con un proceso de maduración normal que puede afectar a uno o más linajes hematopoyéticos. En caso de afectar precursores eritroides se denomina diseritropoyesis, al afectar a precursores mieloides se considera disgranulopoyesis y en caso de afectar a los megacariocitos se	Independiente/Cualitativa	- Diseritropoyesis - Disgranulopoyesis - Dismegacariopoyesis - Multilinaje

	denomina dismegacariopoyesis; en caso de afectar a más de un linaje se denomina multilinaje.		
Celularidad en médula ósea al diagnóstico	Descripción por parte del patólogo del porcentaje de células nucleadas que ocupan los espacios trabeculares del hueso iliaco.	Dependiente/Cualitativa	Expresado en porcentaje.
Porcentaje de blastos en médula ósea	Número de células blásticas en médula ósea mediante recuento manual de 500 células nucleadas por hematólogo.	Dependiente/Cuantitativa	Expresado en porcentaje.
Anomalías citogenéticas características del SMD	Conjuntos de alteraciones citogenéticas que se asocian de forma constante con SMD, la detección se pudo realizar mediante cariotipo, FISH y/o SNG.	Independiente/cuantitativa	RUNX-1 DNMT3A TET2 IDH STAG2 CTCF SF3B1 SRSF2 +8

			Del 20q -Y -7 o -7q -5 o -5q -20q i(17)(q10) o t(17p) -13 o del(13q) Del11q Del(12p) o t(12p) Del(9q) Idic(X)(q13) t(11;16)(923.3;13.3) t(3;21)(926.2;q22.1) t(1;3)(p36.3;921.2) t(2;11)(p21;923.3) inv(3)(921.3;q26.2)/t(3;3)(921.3;926.2) t(6;9)(p23;934.1)
Alteraciones citogenéticas para alto riesgo de progresión	Conjunto de alteraciones citogenéticas cuya presencia se ha vinculado a un alto riesgo de progresión a LMA. El cariotipo complejo se considera como aquel que presenta 3 o más	Independiente/cuantitativa	Trisomia 1q Deleción 20q Deleción 7/7q Cariotipo complejo

	alteraciones cromosómicas ya sean estructurales o numéricas.		
Clonalidad de hemoglobinuria paroxística nocturna	Presencia de clones de HPN determinado por citometría de flujo y FLAER.	Dependiente/Cuantitativa	Expresado en porcentaje.
Pronóstico según IPSS-R	Estimación de la sobrevida en función de la citogenética, el recuento de blastos en médula ósea, niveles de hemoglobina, recuento plaquetario y recuento absoluto de neutrófilos.	Dependiente/Cuantitativa	- Muy bajo: < 1,5 para 8.8 años - Bajo: 1,5-3 para 5.3 años - Intermedio: 3-4.5 para 3 años - Alto: 4.5-6 para 1.6 años - Muy alto: > 6 para 0.8 años
Pronóstico según WPSS	Estimación de la sobrevida en función de la clasificación de la OMS, anomalías citogenéticas y requerimiento transfusional.	Dependiente/Cuantitativa	- Muy bajo: 11.8 años - Bajo: 5.5 años - Intermedio: 4 años - Alto: 2.2 años - Muy alto: 9 meses
Pronóstico según SPPEMSDh	Estimación de la sobrevida en función de la factores	Dependiente/Cuantitativa	- Bajo: 78 meses - Intermedio: 39 meses

	específicos del SMDh		- Alto: 13 meses
Tratamiento con eritropoyetina posterior al diagnostico	Administración de eritropoyetina en cualquiera de sus formas sintéticas: darbepoetina alfa o eritropoyetina theta, posterior al diagnóstico de SMDh.	Dependiente/Cualitativa	Presente Ausente
Tratamiento con factor estimulante de colonias granulocíticas posterior al diagnostico	Administración de filgastrim posterior al diagnóstico de SMDh.	Dependiente/Cuantitativa	Presente Ausente
Tratamiento con análogos de la trombopoyetina posterior al diagnostico	Administración de eltrombopag posterior al diagnóstico de SMDh.	Dependiente/Cuantitativa	Presente Ausente
Terapia hipometilante	Tratamiento basado en la administración de azacitidina con miras a inhibir la ADN metiltransferasa.	Dependiente/Cualitativa	Presente Ausente

Uso de hipometilante	Administración de azacitidina como tratamiento específico.	Dependiente/Cuanlitativa	Presente Ausente
Globulina antitimocítica	Anticuerpo monoclonal destinado a la depleción de linfocitos T	Dependiente/Cualitativa	Presente Ausente
Ciclosporina	Inhibidor de la síntesis y liberación de IL-2 de los linfocitos T.	Dependiente/Cualitativa	Presente Ausente
Causas de retraso o suspensión del tratamiento inmunosupresor	Eventos clínicos y/o paraclínicos que derivan en el retraso de la siguiente dosis del medicamento o de su suspensión.	Dependiente/Cualitativa	Se registro como se consigno en el expediente clínico.
Requerimiento transfusional posterior al tratamiento.	Uso de hemocomponentes para mantener recuentos celulares en sangre periférica que disminuyan o eliminen la clínica derivada de las citopenias posterior al tratamiento con inmunosupresores o hipometilante.	Dependiente/Cuantitativa	Se registro acorde a lo consignado en el expediente clínco en función del número de concentrados eritrocitarios o concentrados plaquetarios utilizados en un determinado periodo de tiempo. Se subclasificó: A los 90 días de tratamiento. A los 120 días del tratamiento. Mayor a 120 días del tratamiento.

Independencia transfusional posterior a tratamiento	La ausencia de requerimiento transfusional por un periodo de tiempo mínimo de 3 meses.	Independiente/cuantitativa	Presente Ausente
Tiempo hasta la independencia transfusional	Tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la independencia transfusional	Independiente/Cualitativa	Meses.
Respuesta eritroide	Aumento aumento de la hemoglobina > 2 gr/dL e independencia de trasnfusiones de concentrados eritrocitarios por 3 meses.	Dependiente/Cualitativa	Presente Ausente
Respuesta plaquetaria	Aumento del recuento mayor o igual a 30,000 microL e independencia de transfusiones de concentrados plaquetarios.	Dependiente/Cualitativa	Presente Ausente
Respuesta granulocítica	Aumento de un 100% o aumento mayor a 500/microL del recuento absoluto de	Dependiente/Cualitativa	Presente Ausente

	neutrofilos respecto al diagnóstico.		
Falla al tratamiento	Mantenimiento o aumento de los requerimientos transfusionales, o profundización de las citopenias en SP respecto al diagnóstico.	Dependiente/Cualitativa	Presente Ausente
Tiempo hasta la falla al tratamiento	Periodo de tiempo desde la determinación de respuesta hasta la reincidencia o profundización de citopenias en SP, requerimiento transfusional o disminución de la celularidad en MO-	Dependiente/cuantitativa	Meses
Infecciones posteriores al tratamiento	Infecciones documentadas mediante cultivos, imágenes, serología o histología posteriores al inicio del tratamiento.	Dependiente/Cualitativa	Ausente Presente En caso de presentarse se subdividio en función del sistema origánico afectado: -Respiratorio -Gastrointestinal -Urológico -Reproductivo

			-Sistema nervioso central -Óseo -Tejidos blandos
Sobrecarga de hierro asociado a transfusiones	Aumento de los niveles tisulares de hierro. Evidenciada por saturación del aumento de la ferritina sérica > 300ng/mL en hombres y > 200ng/mL en mujeres.	Dependiente/Cuantitativa	Presente Ausente
Tratamiento con quelantes de hierro	Uso de deferasirox para el tratamiento de la sobrecarga de hierro.	Dependiente/Cualitativa	Presente Ausente
Eventos adversos	Efecto no deseado del tratamiento inmunosupresor.	Dependiente/Cualitativa	Acorde a clasificación de los criterios terminológicos comunes para eventos adversos en su versión 5.0.
Trasplante de progenitores hematopoyéticos	Infusión de células progenitoras hematopoyéticas CD34 + de un donador sano relacionado o no relacionado tras recibir quimioterapia de acondicionamiento.	Dependiente/cualitativa	Alogénico Haploidéntico No recibio

	Puede ser alogénico o haploidéntico.		
Supervivencia general	Tiempo desde el diagnóstico del SMDh hasta la muerte por cualquier causa o perdida del seguimiento.	Dependiente/ Cuantitativa	Meses
Supervivencia libre de evento	Tiempo desde cualquier respuesta al tratamiento hasta la perdida de la respuesta, progresión a LMA o TCPHs o perdida del seguimiento.	Dependiente/ Cuantitativa	Meses
Causas de muerte	Evento clínico que conllevo a la muerte del paciente.	Dependiente/Cualitativa	Se registro acorde a la descripción del expediente clínico.

Técnicas y procedimientos

Se realizó revisión de los expedientes clínicos previa autorización del comité del comité de investigación y del comité de ética en investigación del Centro Médico Nacional 20 Noviembre, con el fin de obtener información sobre las variables descritas. La información de los pacientes se obtendrá mediante censos diarios del servicio y mediante el registro de los diagnósticos de ingresos y egresos hospitalario por el departamento de estadística. La recolección se realizará mediante aplicaciones de organización de datos como Microsoft Excel y para el procesamiento del mismo se usará software estadístico de Jamovi en su versión 2.6.44.

Metodología de análisis estadístico

Se realizarán análisis descriptivos de las variables por medio de medidas de tendencia central, se verificaron la normalidad de variables mediante prueba de Shapiro-Wilk, la comparación de variables se realizará mediante la prueba t de Student cuando se compararon grupos. Se utilizará la prueba de Chi cuadrada para las variables nominales; así mismo, se elaborarán curvas de supervivencia a través de la prueba de Log-Rank. Se construirán tablas descriptivas donde se indicarán las frecuencias de las características sociales, comorbilidades, tiempo de evolución hasta el diagnóstico y tratamiento médico recibido; finalmente se realizarán análisis univariado y multivariados (regresión logística) acorde a la información recolectada. Se considerarán estadísticamente significativos los valores de $p < 0.05$.

Aspectos éticos y legales

Los investigadores se comprometen a tomar todas las precauciones para proteger los datos personales y la información contenida en el expediente clínico. La información será manejada con discreción y confidencialidad atendiendo los principios científicos y éticos que orientan la práctica médica, de acuerdo a los lineamientos establecidos en la Norma Oficial Mexicana del Expediente Clínico (NOM-004-SSA3-2012), 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, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, titulo segundo, capítulo I, articulo 16, y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

Aspectos de bioseguridad

El estudio se realizó acorde a los lineamientos de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud, título segundo en su capítulo 1, articulo 17; y a la norma oficial mexicana 012-5SA3-2012 para investigación en seres humanos la cual cataloga al presente protocolo como una "investigación sin riesgo" ya que solo se realizará revisión de expediente clínico. De igual forma aclaramos que no se realizarán otras actividades como examen físico ni se tomaran o procesaran muestras biológicas.

Conflictos de interés

No existen conflictos de interés por parte de los investigadores.

Recursos y financiamiento

Apple MacBook Pro-modelo 2017, licencia Microsoft 2023 (Excel, Word y Power-Point), sistema de información hospitalario SIAH, software estadístico de Jamovi en su versión 2.6.44 y software bibliográfico Mendeley en su versión 1.19.8. Expediente clínico, estudios paraclínicos subrogados, hojas tamaño carta, bolígrafos. No se cuenta con recurso financiero.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio, se revisaron un total de 152 expedientes clínicos, de los cuales se logró concentrar una población de 19 pacientes atendidos en el CMN20nov desde el 01 de enero del 2019 hasta el 30 de junio del 2023. Al agruparlos por sexo, se encontraron a 10 hombres (52.6%) y 9 mujeres (47.4%). Las características de la población se resumen en la tabla 1.

Se evidenció que el 79% de los pacientes presentaban historial citopenias en SP: el 21.05% pancitopenia, 21.05% anemia y trombocitopenia, 21.05% neutropenia y trombocitopenia, 5.3% anemia y neutropenia, 5.3% anemia aislada y otro 5.3% trombocitopenia aislada. Ningún paciente presentó neutropenia aislada. El tratamiento previo con suplencia de sustratos hematopoyéticos se presentó en el 52.6% de los casos, siendo los multivitamínicos los más empleados en el 26.3%, seguido por el complejo B con 10.5%. Las enfermedades comórbidas fueron reportadas en el 78.9% de los casos. En cuanto al historial oncológico, se encontraron registros de: cáncer papilar de tiroides, cáncer basocelular y cáncer de pene; un paciente por cada caso. En cuanto al tratamiento oncológico recibido: en el cáncer tiroideo fue realizada tiroidectomía total seguida de ablación mediante yodo radioactivo y posterior suplencia con levotiroxina; el cáncer basocelular amerito resección quirúrgica seguida de 5-fluoracilo 5% (tópico); y el cáncer de pene ameritó penectomía total seguida de radioterapia (RT). Todos los cánceres se encontraban en remisión al momento de la valoración por hematología en CMN20nov.

Como historial de autoinmunidad se registró: hepatitis autoinmune, lupus eritematosos sistémico (LES) y lupus eritematoso discoide. Dos de los tres pacientes eran mujeres, correspondiendo a los casos de lupus, mientras que el paciente restante, hombre, padeció de hepatitis autoinmune. El tratamiento sistémico inmunosupresor se documentó como uso de esteroides orales en LES y azatioprina asociada a esteroides orales en el caso de hepatitis autoinmune; por otra parte, el lupus discoide solo se encontraba con uso de esteroideo tópico. No se registró recaída o reactivación de enfermedad reumatológica. El uso previo de estimulantes hematopoyéticos se documentó en el 55.2% de los casos y el requerimiento transfusional previo en el 79%.

Tabla 1. Características de la población

Característica	Frecuencia	% del Total
Edad (años)	58.6 ± 14.5	100%
Enfermedades Comórbidas		
Hipertensión arterial	4	21.1%
Cáncer ɜ	3	15.8%
Autoinmunidad φ	3	15.8%
Otras Δ	4	21.1%
Presentación clínica		
Síndrome anémico	11	57.9%
Infecciones recidivantes	1	5.3%
Síndrome púrpurico	8	42.1%
Tratamiento con estimulantes		
Análogos de eritropoyetina	5	26.3%
FEC-G	2	21.1%
Eltrombopag	2	10.5%
Requerimiento transfusional		
Concentrado eritrocitario	4	21.1%
Concentrado plaquetario	2	15.8%
Mixto ∝	8	42.1%
Diagnóstico de referencia		
Pancitopenia	7	36.8%
Síndrome de falla medular	3	15.8%
Anemia*	3	15.8%
SMDh	2	10.5%
SMD noh	2	10.5%
Bicitopenia	1	5.3%
Leucemia mieloide aguda	1	5.3%
Displasia		
Hipoplasia medular	1	5.6%

Diseritropoyesis	1	5.6%
Disgranulopoyesis	1	5.6%
Dismegacariopoyesis	1	5.6%
Diseritro/disgrnulopoyesis	6	33.3%
Diseritro/dismegacariopoyesis	3	16.7%
Displasia trilinaje	5	27.8%
Estratificación del riesgo		
IPSS-R Muy bajo	2	11.1%
IPSS-R Bajo	5	27.8%
IPSS-R Intermedio	9	50%
IPSS-R Alto	2	11.1%
WPSS Muy bajo	2	11.1%
WPSS Bajo	5	27.8%
WPSS Intermedio	6	33.3%
WPSS Alto	5	27.8%
SPPESMDh Bajo	13	72.2%
SPPESMDh Intermedio	5	27.8%
SPPESMDh Alto	0	0%
Tratamiento específico		
Hipometilante en monoterapia	1	5.3%
Hipometilante + esteroide	1	5.3%
Andrógenos + esteroide	2	10.5%
GAT + ciclosporina	1	5.3%
GAT + esteroide	1	5.3%
GAT + esteroide + ciclosporina	4	21.1%
Ciclosporina en monoterapia	3	15.8%
Tacrolimus + esteroide	1	5.3%

Cáncer ɜ: cáncer paplilar de tiroides, cáncer basocelular (piel) y cáncer de pene. Autoinmunidad φ: hepatitis autoinmune, lupus eritematoso discoide y lupus eritematoso sistémico. Otras Δ: diabetes mellitus, depresión, miomatosis uterina y gastritis crónica. Mixto ∝: pacientes que recibieron concentrados eritrocitarios y plaquetarios.

El estudio inicial de médula ósea evidencio displasia celular morfológica en el 100% de los casos y solo un paciente presentó hipoplasia medular. Las anomalías citogenéticas fueron documentadas en el 21% de los casos mediante cariotipo o prueba de hibridación fluorescente in situ (FISH) (tabla 1). De ellas: una fue definitoria de SMD (Del 7q), otra fue recurrente pero no definitoria (t [1;3] [p36;q21]), y otra sin categorización concreta (Del [Y]). En ningún caso se determinó más de una alteración citogenética por paciente. El tiempo medio al diagnóstico fue de 2.86 meses con un máximo de 12.06 meses, los factores que prolongaron el tiempo al diagnóstico con mayor frecuencia fueron: tiempo de entrega de resultados por el departamento de patología y la obtención de muestras de hueso cortical no aptas para estudio histopatológico.

Al diagnóstico se realizó citometría de flujo (CMF) con miras a determinar poblaciones celulares compatibles con HPN (pérdida de proteínas ancladas al glicosilfosfatidilinositol) a 7 pacientes (36.8%), siendo positiva en 5 de ellos (26.3%) con un valor mínimo de 0.02% y máximo de 7.4%. Los paraclínicos representativos al diagnóstico se detallan en la tabla 2. Tras el diagnóstico de SMDh, el tratamiento específico que se administró con mayor frecuencia fueron regímenes que incluían GAT, a un total de 6 pacientes (31.5%). Ningún paciente fue tratado con esteroide, andrógenos o tacrolimus en monoterapia. Llamo nuestra atención que el régimen tripleta (GAT asociado a esteroide y seguido de ciclosporina) presentó tendencia hacia la falla al tratamiento (p 0.003) al igual que los pacientes que únicamente recibieron tratamiento de soporte (p 0.047).

Tabla 2. Paraclínicos al diagnóstico de SMDh

Estudio	Media	Valor mín y máx
Nivel sérico de hemoglobina	8.8	5-13 gr/dL
Recuento absoluto de neutrófilos	926	300-2600
Recuento absoluto de linfocitos	1654	200-3330
Recuento plaquetario	55236	4000-248000

Tabla 2. Paraclínicos al diagnóstico de SMDh

Estudio	Media	Valor mín y máx
Celularidad en médula ósea	13.6%	5-20%
Blastos en médula ósea	0.38%	0-5%

Mín: mínimo. Máx: máximo.

Durante el seguimiento, solo se realizaron biopsias posteriores al diagnóstico en 7 pacientes (36.8%) (figura 1), todas presentaron una celularidad igual o mayor, excepto el paciente 3 que presento recaída de la enfermedad tras 18 meses de seguimiento.

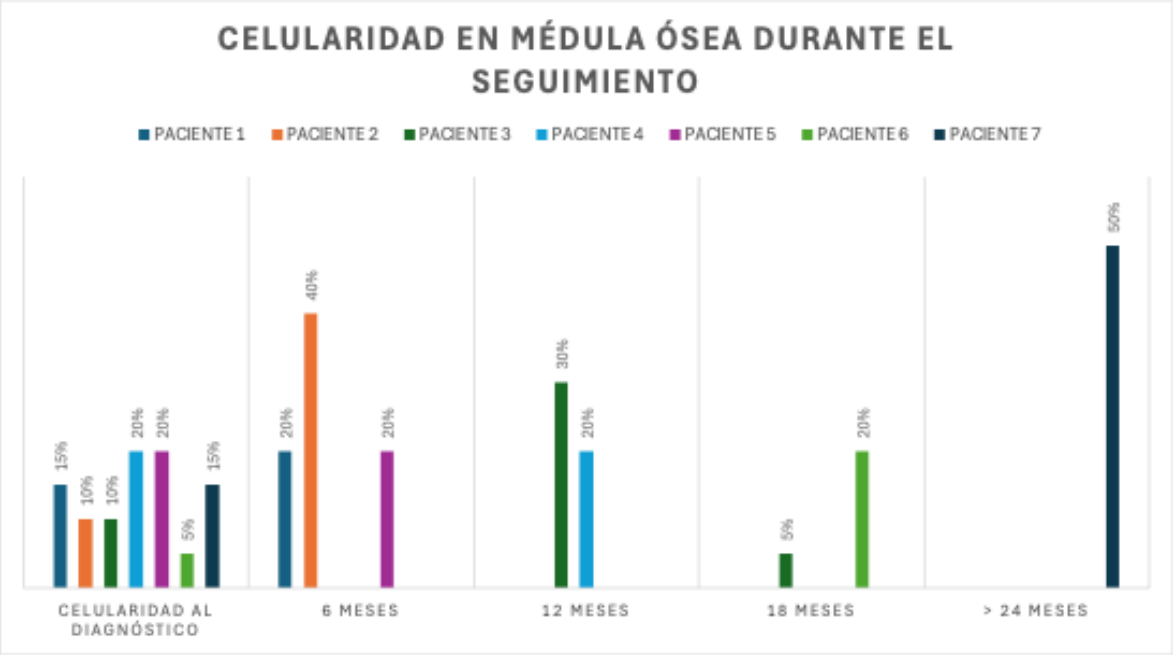

Figura 1. Ceularidad en médula ósea durante el seguimiento.

El tratamiento con estimulantes hematopoyéticos se mantuvo relativamente constante durante el seguimiento, presentando uso promedio del 94%, 58%, 63% y 58% a los 6, 12, 18 y 24 meses respectivamente (figura 2). La respuesta eritroide se documentó en 12 pacientes (63.2%) con un tiempo medio para esta de 4.77 meses, la respuesta granulocítica en 17 pacientes (89.5%)

con una media de 0.89 meses y la respuesta plaquetaria en 13 pacientes (68.4%) con una media de 3.74 meses. A pesar de que la mayoría de los pacientes presentaron repuesta al tratamiento estimulante hematopoyético no se encontró una relación estadísticamente significativa entre el uso de estimulantes y la independencia transfusional (p 0.184).

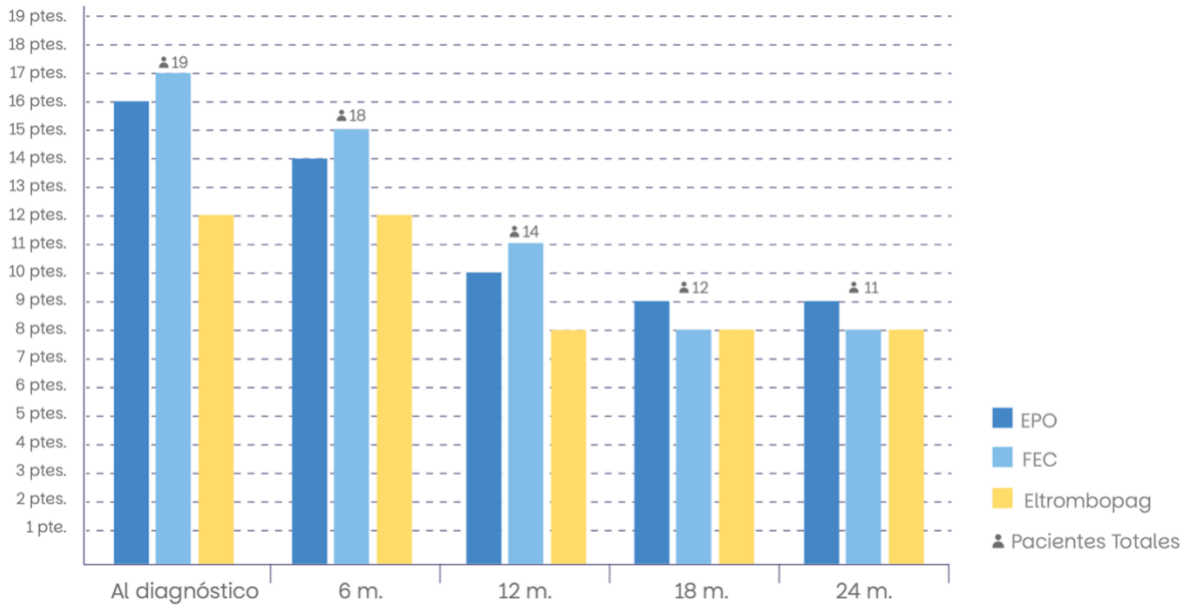

Figura 2. Tratamiento de soporte con estimulantes hematopoyéticos durante el seguimiento. EPO: eritropoyetina. FEC: filgastrim. Los pacientes totales hacen referencia al numero de pacientes en seguimiento en el tiempo referido.

Durante el seguimiento, el tratamiento específico presentó pocos cambios en relación con el tratamiento inicial tras el diagnóstico de SMDh. Se determinó que 17 pacientes (89.4%) no presentaron cambios del régimen de tratamiento, de estos, 5 pacientes (26.3%) recibieron regímenes de GAT asociados esteroides, ciclosporina y/o tacrolimus. Dos pacientes presentaron cambio del régimen de tratamiento (10.6%), inicialmente recibieron GAT asociado a esteroide seguido de ciclosporina, para reemplazarla hipometilante en monoterapia a los 6 y 24 meses. El cambio fue condicionado por aumento en la celularidad y el recuento de blastos en médula ósea en un paciente y por pérdida de la respuesta en otro.

El requerimiento transfusional durante el seguimiento fue dinámico. En total 12 pacientes (63.2%) lograron independencia transfusional. 8 pacientes (42.1%) lograron reducir el

requerimiento transfusional tras 3 meses y de ellos 7 pacientes (36.8%) lograron independencia transfusional. Se documentaron 6 pacientes (31.6%) que hasta los 6 meses lograron reducir el requerimiento transfusional, de estos, 5 pacientes (26.3%) lograron independencia transfusional.

La media de supervivencia general (SG) y supervivencia libre de evento (SLE) fue de 29.5 meses y 19.5 meses respectivamente. El criterio de independencia transfusional fue el resultado que con mayor probabilidad predijo una mejor SG (p 0.01) y SLE (p 0.006) (figura 3, panel A y B). El uso del régimen de tripleta (GAT asociado a esteroide y seguido de ciclosporina) como predictor presento una alta probabilidad de SG a 12 meses del 100% pero con una dramática disminución a 0% a los 39 meses. Por el contrario, el no uso de este régimen, aunque inicialmente presentó una probabilidad de SG inferior, tras 24 meses mantuvo una mayor probabilidad llegando al 50% a los 43 meses (p 0.33). Al evaluar este efecto en la SLE se observó que el uso de la tripleta no difería del no uso de la misma hasta los 12 meses, pero tras esto, se observó una reducción abismal llegando a 0% a los 36 meses. Al valorar el impacto de los regímenes de tratamiento que no incluyeron GAT (8 pacientes o 42.1%), la SG a los 12 meses fue mayor con un 91% respecto a 63% de los que si usaron GAT para posteriormente igualarse a los 25 meses en torno al 57% (p 0.68). Este comportamiento se contrapone al observarlo respecto a la SLE, dado que recibir un régimen con GAT se asocia a los 12 meses con SLE 77% en comparación de los que no usaron GAT con 50%, no obstante, tras 18 meses los valores se equipararon sin lograr significancia estadística (p 0.59). En base a estos datos, exploramos el comportamiento en los pacientes que no recibieron tratamiento específico sino únicamente de soporte (5 pacientes o 26.3%). Estos no presentaron ninguna tendencia ni significancia en relación con la SG (p 0.53). Sin embargo, al valorar la SLE esta si fue considerablemente mayor dado que no se logra alcanzar la media a 51 meses, mientras que los que si recibieron tratamiento específico la alcanzaron hacia los 18 meses (p 0.28). Finalmente, se exploró el requerimiento transfusional, tras 12 meses de seguimiento los pacientes que no presentaron requerimiento tuvieron una mayor SLE respecto a quienes si lo presentaron, estos últimos alcanzaron su media de SLE hacia los 3 meses. La SLE sin requerimiento transfusional a 12 meses no solo fue mayor, sino que se mantuvo superior alcanzando su media tras 40 meses; si bien no se alcanzó la significancia estadística (p 0.034) se denota una clara tendencia hacia esta (figura 3, panel C).

La presencia de enfermedades comórbidas y la detección inicial de alteraciones citogenéticas no presentaron diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de mortalidad y el de supervivientes. Se observo una tendencia a relacionar la detección de fenotipo de HPN con la mortalidad (p 0.051), dicha tendencia de mantuvo en el análisis multivariado (p 0.056-0.059).

Para el análisis del riesgo se agruparon a los pacientes en dos grupos, uno de puntajes altos en el que se incluyeron los puntajes para "intermedio" y "alto" y otro de puntajes bajos cuando presentaron puntajes para "muy bajo" y "bajo", en cualquiera de las escalas utilizadas (IPSS-R, WPSS y SPPESMDh). Cabe mencionar que para que un paciente se clasificará en el grupo de puntajes altos bastaba con que cualquiera de las tres escalas arrojara un riesgo intermedio o alto, mientras que para un paciente se clasificara en el grupo de puntajes bajos las tres escalas debían arrojar un riesgo muy bajo o bajo.

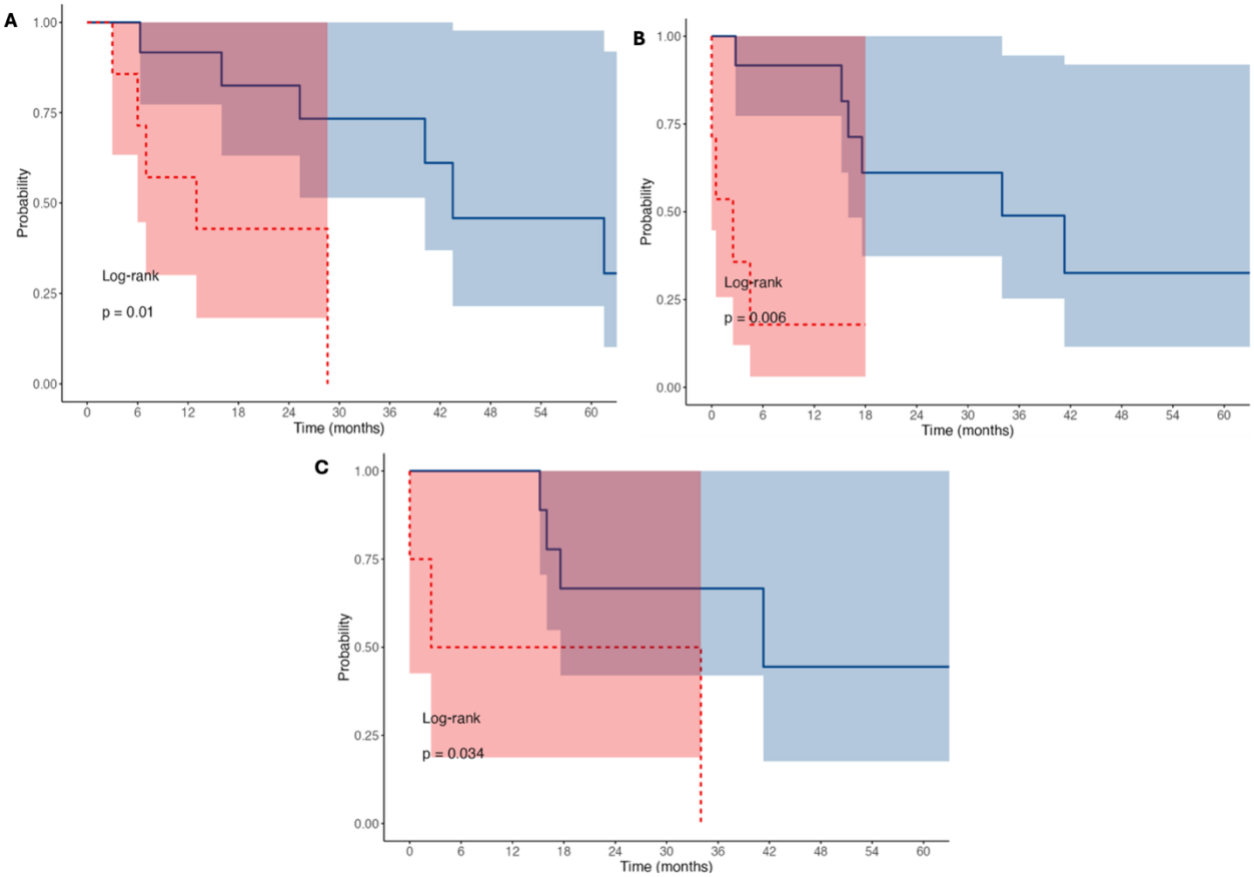

Figura 3. Supervivencia general (SG) y supervivencia libre de eventos (SLE) en función de factores predictores. Panel A y B: SG y SLE con relación a independencia transfusional. Panel C: SLE acorde al requerimiento transfusional a los 12 meses de seguimiento.

Al agruparlos de esta forma ninguna de las tres escalas de riesgo utilizadas se relacionó de forma significativa con la mortalidad (p 0.927), la única que mostro una tendencia fue SPPESMDh (p 0.213). Llamo la atención la marcada tendencia a relacionar el régimen de la tripleta con la mortalidad, a pesar de no ser estadísticamente significativa (p 0.076) se mantuvo la tendencia en el análisis multivariado (p 0.057-p 0.163). Este comportamiento no se documentó con otras modalidades de tratamiento, como el uso de azacitidina en monoterapia (p 0.997). Las demás modalidades de tratamiento específico como andrógenos, tacrolimus y micofenolato de mofetilo fueron ofertadas a muy pocos pacientes sin posibilidad de determinar relaciones o tendencias. Sorpresivamente el retraso o la suspensión del tratamiento inmunosupresor y la presencia de efectos adversos no se relacionaron con mortalidad de forma significativa (p 0.268 y p 0.998). La falla al tratamiento y la sobrecarga de hierro mostraron tendencia marcada a relacionarse con mortalidad (p 0.064 y p 0.087), pero solo la falla al tratamiento mantuvo la tendencia en el análisis multivariado (p 0.072). Finalmente, los pacientes que no recibieron un tratamiento específico (únicamente soporte transfusional y/o estimulantes hematopoyéticos) paradójicamente presentaron una tendencia limítrofe a relacionarse con menor mortalidad en comparación con los que si recibieron un tratamiento específico (p 0.053), no se logró la significancia estadística pero la tendencia se mantuvo en el análisis multivariado (p 0.068).

En cuanto a la seguridad, el efecto adverso más frecuentemente reportado fue la infección de tracto urinario, los demás eventos adversos solo presentaron frecuencia de uno por paciente (tabla 3). De los 8 pacientes que presentaron eventos adversos 5 (26.3%) recibieron algún régimen de tratamiento que incluida GAT; estos incluyeron el único caso de hipotensión como reacción infusional al GAT y un caso de cistitis no infecciosa, en ambos casos se oferto tratamiento sintomático y no amerito cambios en la dosificación total del régimen. En cuanto a los pacientes que recibieron tratamiento específico distinto al GAT, de los tratados con ciclosporina o hipometilante, se presentó un caso infección de tracto urinario (ITU) por cada régimen. No se documentaron eventos relacionados con alergia o anafilaxia. Tampoco no se registraron eventos adversos asociados al uso de estimulantes hematopoyéticos ni reacciones transfusionales.

Tabla 3. Evento adversos en relación al tratamiento específico.

Tipo de evento adverso	Frecuencias	% del Total	Severidad del evento
Hipotensión arterial	1	14.3%	Grado 2
Edema generalizado	1	14.3%	Grado 3
Cisitis no infecciosa	1	14.3%	Grado 3
Infección de tracto urinario	3	42.8%	Grado 3
Diarrea	1	14.3%	Grado 2

La severidad del evento se determino acorde a los criterios de toxicidad de la OMS.

DISCUSIÓN

La información recolectada en el estudio permite delimitar la frecuencia del SMDh en nuestra población en 12.2%, siendo compatible con el rango de 10-15% reportado en la literatura (1–3). No hubo predominancia de un sexo sobre el otro. La edad promedio fue de 58.6 años siendo ligeramente menor con respecto a la reportada en otras cohortes de 63-73 años (1,5).

Las comorbilidades presentaron en el 73.6% de los casos siendo similar a descripciones en otros tipos de SMD (6–8). De momento, hay estudios que estimen la carga de comorbilidad en SMDh. El historial autoinmune se registró en 3 pacientes (15.8%). Esto es compatible con la literatura que determina la frecuencia de autoinmunidad en 10-20% de los casos de SMDh (10,11). El historial oncológico se presentó en 3 pacientes (15.8%), ningún paciente tuvo más de una neoplasia no hematológica detectada durante el seguimiento. No hallamos reportes sobre la incidencia de otros tipos de cáncer en el SMDh, pero si descripciones sobre la similitud inicial que pueden presentar con el SMD relacionado a tratamiento (SMDt), dado que ambos se relacionan inicialmente a hipoplasia medular y solo una mayor cantidad de alteraciones citogenéticas asociado a historial de tratamiento oncológico orientan a SMDt (12). En nuestra población solo un paciente tratamiento oncológico mediante RT a pelvis (dosis total de 50.4 Gy). El riesgo de SMD es 1.51 veces mayor (95 % CI 1.25–1.82) tras la exposición a RT con respecto a la población general (13); aunque no hay una dosis concreta para el desarrollo de neoplasias secundarias (13,14). Nuestro paciente no presento alteraciones citogenéticas, respondió a ciclosporina en monoterapia y estimulantes por lo que se le considero SMDh.

La presentación clínica de nuestros pacientes fue concordante con lo descrito en la literatura (1,2). La totalidad de nuestra población presentó citopenias en sangre periférica y el diagnóstico de referencia más frecuente fue la pancitopenia. El motivo lo encontramos en la limitación al acceso a hematología, dado que las especialidades que no valoran la médula ósea únicamente pueden detectar la pancitopenia y terminan refiriéndolos con tal diagnóstico. Tres pacientes fueron referidos con diagnósticos de anemia (15.8%), las sospechas etiológicas fueron: carencial,

hemolítica y refractaria. Solo cuatro pacientes (21%) fueron referidos por hematólogos siendo dos casos de SMDh. Esto resalta no solo la carencia de especialistas en hematología sino también la necesidad imperiosa de aumentar la sospecha diagnóstica de SMDh.

El estudio citogenético fue normal en el 72% de los casos, las técnicas implementadas fueron cariotipo y FISH, ninguno presentó cariotipo complejo. Por tanto, la frecuencia de alteraciones citogenéticas en nuestra población fue del 22.4%, siendo inferior a lo reportado que la sitúa en 40-55% muy cerca de otros subtipos de SMD, pero con baja frecuencia de alteraciones de alto riesgo (16,17). Esto puede explicarse por la carencia de estudios más sensibles como la NGS, además el procesamiento de las muestras fue realizado por laboratorios externos al hospital lo que implica aumento de alteraciones preanalíticas y consecuentemente falsos negativos (18). En cuanto a las alteraciones registradas, solo una fue definitoria del subtipo de SMD con del (7q) (5,19). De las alteraciones recurrentes en SMD solo se encontró la t (1;3) (P36:Q21), la cual no tiene una frecuencia concreta en el contexto del SMDh, pero se reporta en el 2% de los casos de SMD noh y constituye una alteración de alto riesgo (17). Se detectó la t (11;19) en una paciente con mala respuesta al manejo inmunosupresor, su frecuencia en el SMDh no está descrita, en el SMD noh se sitúa en el 1% y en LMA en el 10% por lo que se relaciona a la transformación leucémica (20,21). Aunque la paciente con dicha alteración no presento trasformación a LMA su SG fue de 13 meses radicalmente inferior a la media de la población (29.5 meses) concordando con la literatura (21).

El tiempo al diagnóstico se ha reportado alrededor de 3 meses desde el inicio de los síntomas, se establecen como factores asociados al retraso: el acceso limitado al estudio de médula ósea, clínica inespecífica y una baja sospecha clínica por especialidades no hematológicas (22). Nuestros pacientes presentaron retrasos equiparables. El riesgo en nuestra población acorde a IPSS-R y WPSS evidenció que el 61.1% prestaba un riesgo intermedio o alto, contrastando con lo reportado en la literatura, esta estima que el 70% de los SMDh son clasificados como riesgo bajo o muy bajo (17). Las escalas IPSS-R y WPSS fueron diseñadas para estratificar a pacientes con SMD noh por lo que fue considerado desde su diseño los aspectos diferenciadores propios del SMDh tales como: una menor celularidad, menor porcentaje de blastos en médula y menor incidencia de alteraciones citogenéticas de alto riesgo; estas últimas se han descrito con 7.4% en

SMDh y 24.3% en el SMD noh (17). Los estudios que han valorado el rendimiento de IPSS-R en el contexto de SMDh arrojan resultados contradictorios. Algunos reportan una adecuada discriminación del riesgo de transformación en LMA y supervivencia al igual que en los SMD noh (5), mientras que otros consideran que la hipocelularidad constituye un factor de buen pronóstico para la supervivencia, lo que explica porque algunos pacientes con SMDh presentan una SG superior a la esperada para el riesgo asignado por IPSS-R (17). Las limitaciones del WPSS, radican en que este no considera la celularidad pero si la dependencia transfusional (1,23). En 2012 se publicó una nueva escala pronóstica específica del SMDh, el SPPESMDh, esta permite estratificar a los pacientes en tres grupos de riesgo los cuales se diferenciaban en la SG: 55.7 meses para el riesgo bajo, 13.5 meses en el riesgo intermedio y 8.6 meses con el riesgo alto (1). No se encontraron pacientes de riesgo alto. Tanto IPSS-R como WPSS no lograron relacionarse concretamente con supervivencia ni mortalidad (p 0.927); no obstante, SPPESMDh si demostró tendencia (p 0.142). Nuestro estudio presenta limitaciones cruciales para comparar las escalas: el tamaño reducido de nuestra población, escases de estudios de celularidad (36.8%) y citogenética (10.6%) posterior al tratamiento.

La CMF para HPN determinó que 5 pacientes (26.3%) presentaron clonas celulares y la media del recuento fue del 1.77%. En la literatura actualmente se considera al fenotipo de HPN como uno de los hallazgos altamente sugestivos del SMDh, dado que la incidencia se describe en torno al 40% siendo muy superior al 1-10% reportado en SMD noh (15). A diferencia de la AA en donde se estima que entre 10-25% desarrollarán clínica y complicaciones relacionadas a la HPN, los pacientes con SMDh lo harán en menos del 10% de los casos(24,25). La frecuencia de HPN fue la esperada y la ausencia de complicaciones como la trombosis o hemólisis fue congruente.

El requerimiento transfusional al momento del diagnóstico se registró en el 79%, siendo superior a lo publicado, dado que se estima entorno al 52% en comparación con el 28% de los SMD noh (1,4). Esto refleja la atención en hospitales que solo pueden brindar soporte a la espera de referencia a hematología.

En el tratamiento específico la elección fue el tratamiento inmunosupresor. 6 pacientes con una edad media de 57 años recibieron GAT (31.5%), el riesgo de 5 de ellos fue intermedio o alto y solo un paciente que recibió GAT presentó bajo riesgo. La literatura recomienda el uso de este régimen en pacientes menores de 60 años, ECOG 0-1, blastos en médula ósea < 5%, citogenética normal o con trisomía del 8 aislada, dependencia transfusional y IPSS-R bajo (27–29). El uso en pacientes de alto riesgo se limita al régimen de acondicionamiento con miras a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (9,27,28,30). La mayoría logró independencia transfusional con un tiempo medio de 8.1 meses. Las determinaciones posteriores de celularidad se realizaron solo a dos pacientes, pasando de 5% a 20% tras 18 meses y de 15% a 50% tras 31 meses. La SG con este régimen ha sido discordante en la literatura, algunos estudios la sitúan en torno a 47.4 meses y otros entre 24 y 36 meses, revelando aun heterogeneidad entre las poblaciones y la selección de pacientes candidatos al tratamiento con GAT (1,31). No obstante, los estudios coinciden al concluir que no hay evidencia de un beneficio en la SG en pacientes de alto riesgo al compararlos con pacientes de bajo riesgo (3,31). En nuestra población los pacientes expuestos a regímenes con GAT presentaron mayor probabilidad de SG en los primeros 12 meses, pero una pérdida del efecto e incluso mayor probabilidad de mortalidad hacia los 40 meses (p 0.033). Los pacientes no expuestos a GAT presentaron una menor probabilidad de SG en los primeros meses tras el diagnóstico, pero que lograría superar al grupo de tratados con GAT a los 24 meses y solo alcanzaría la media hasta los 43 meses (p 0.59). El comportamiento en función de la SLE fue inverso, los tratados con GAT presentaron a los 12 meses una SLE del 77% superior a aquellos no expuestos al GAT con 50% (p 0.19), lastimosamente tras 18 meses estos valores se equipararon. En síntesis, nuestra población presenta el comportamiento descrito en la literatura. Llamó la atención que nuestros resultados son similares a pesar de que nuestros pacientes se expusieron a GAT con un riesgo superior al recomendado, reflejando que se aún se requiere una mayor uniformidad en la determinación del riesgo y los criterios para uso de GAT en este contexto.

En cuanto al tratamiento específico que no uso GAT, el más usado fue la ciclosporina en monoterapia (15.8%). La media SG fue de 30.5 meses y la de SLE 25 meses, pero solo un paciente logro la independencia transfusional tras 1.6 meses de tratamiento. La literatura solo describe una tasa de independencia transfusional del 62.5% con este régimen (29,32), por lo que fue acorde a

esta. Los hipometilantes fueron administrados a dos pacientes (10.6%) ambos con riesgo intermedio/alto, solo uno de ellos tenía citogenética adversa (t [1;3] [p36;q21]), ambos lograron independencia transfusional con una media de tiempo de 3 meses alcanzando una media de SG de 38.9 meses y SLE 19.2 meses. La literatura plantea el uso en pacientes de alto riesgo quienes no son candidatos a trasplante (33).

La independencia transfusional constituye un factor independiente ligado a la SLE (figura 3), en total el 63.2% cumplió el criterio. Al desglosarlos por tratamiento: los pacientes que recibieron GAT el 67% la alcanzó, mientras que los que recibieron un tratamiento distinto a GAT lo hicieron en el 62.5% y los que solo recibieron soporte en un 40%. La literatura reporta independencia con GAT en monoterapia del 44%, ciclosporina en monoterapia del 54-94% y un régimen que combine a las dos en el 6-34% (31,32). Esta discordancia obedece a que nuestros pacientes fueron tratados posterior a la publicación recomendaciones que permitieron ajustar el tratamiento inicialmente; mientras que en los estudios, la mayoria pacientes candidatos a regímenes combinados con GAT habían presentado falla terapéutica, exposición a otros fármacos y retraso del diagnóstico. Por lo que las diferencias entre la selección de pacientes, el criterio de independencia transfusional y el numero reducido de las cohortes condiciona una variabilidad estadística interestudio difícil de conciliar (9,31,32,34).

CONCLUSIONES

La información recolectada durante nuestro estudio nos permite establecer que las características clínicas, epidemiológicas y el pronóstico en nuestra población de estudio, en su mayoría, son similares a las reportadas en la literatura. Las brechas en el diagnóstico de referencia, la sensibilidad de estudios citogenéticos convencionales y la escasa precisión de las escalas pronósticas obligan a reconsiderar nuestra aproximación a estos pacientes. Al tratarse de una enfermedad dual, el SMDh requiere de una categorización acertada que permita maximizar los beneficios de la terapia inmunosupresora e hipometilante, dado que estas pueden perder su potencial benéfico en un contexto clínico inapropiado. Las limitaciones propias de nuestro estudio únicamente nos permitieron establecer tendencias, las cuales, aunque encontraron eco en la revisión literaria no lograron trascender estadísticamente. Por lo tanto, la relevancia de nuestro estudio radica en la caracterización de una población que presenta un subtipo infrecuente de SMD con importantes implicaciones terapéuticas y pronósticas. El CMN20Nov como hospital de tercer nivel de atención en el que convergen las enfermedades más desafiantes, tiene el potencial para generar de protocolos de diagnóstico y tratamiento diseñados en y para la población mexicana. Confiamos en que la información presentada tras enriquecerse con la labor médica diaria y el proceso formativo de los médicos residentes conduzca a un desenlace clínico favorable para nuestros pacientes.

PERSPECTIVAS

Consolidarse como base bibliográfica al ser citada en revisiones temáticas y en investigaciones clínicas posteriores a realizarse en población mexicana y latinoamericana respecto al SMDh. Publicación del estudio en revista médica así como su difusión mediante congresos y simposios nacionales e internacionales.

REFERENCIAS BILIOGRÁFICAS

1. Tong WG, Quintás-Cardama A, Kadia T, Borthakur G, Jabbour E, Ravandi F, et al. Predicting survival of patients with hypocellular myelodysplastic syndrome: Development of a disease-specific prognostic score system. Cancer. 2012 Sep 15;118(18):4462–70.

2. Grupo español de SMD (GESMD) Ramos SAFVX. Guías Españolas de SMD y LMC. 2020;36–57.

3. Yue G, Hao S, Fadare O, Baker S, Pozdnyakova O, Galili N, et al. Hypocellularity in myelodysplastic syndrome is an independent factor which predicts a favorable outcome. Leuk Res. 2008 Apr;32(4):553–8.

4. Huang TC, Ko BS, Tang JL, Hsu C, Chen CY, Tsay W, et al. Comparison of hypoplastic myelodysplastic syndrome (MDS) with normo-/hypercellular MDS by International Prognostic Scoring System, cytogenetic and genetic studies. Leukemia. 2008;22(3):544–50.

5. Campos-Nonato I, Galván-Valencia O, Hernández-Barrera L, Oviedo-Solís C, Barquera S. Prevalence of obesity and associated risk factors in Mexican adults: results of the Ensanut 2022. Salud Publica Mex [Internet]. 2023 [cited 2025 Jun 20];65. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38060949/

6. Aguilar-Salinas CA, Gómez-Pérez FJ, Rull J, Villalpando S, Barquera S, Rojas R. Prevalencia de las dislipidemias en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Salud Publica Mex [Internet]. 2010 [cited 2025 Jun 20];52(SUPPL.1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20585729/

7. Campos-Nonato I, Oviedo-Solís C, Vargas-Meza J, Ramírez-Villalobos D, Medina-García C, Gómez-Álvarez E, et al. Prevalence, treatment and control of hypertension in Mexican adults: results of the Ensanut 2022. Salud Publica Mex [Internet]. 2023 [cited 2025 Jun 20];65. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38060966/

8. Montoro J, Gallur L, Merchán B, Molero A, Roldán E, Martínez-Valle F, et al. Autoimmune disorders are common in myelodysplastic syndrome patients and confer an adverse impact on

outcomes. Ann Hematol [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2025 Jun 20];97(8):1349–56. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s00277-018-3302-0

9. Grignano E, Jachiet V, Fenaux P, Adès L, Fain O, Mekinian A. Autoimmune manifestations associated with myelodysplastic syndromes Autoimmune mani-festations associated with myelodysplastic syndromes. Ann Hematol [Internet]. 2018 [cited 2025 Jun 20];97(11):2015–23. Available from: https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-01960324v1

10. Morton LM, Dores GM, Schonfeld SJ, Linet MS, Sigel BS, Lam CJK, et al. Association of Chemotherapy for Solid Tumors With Development of Therapy-Related Myelodysplastic Syndrome or Acute Myeloid Leukemia in the Modern Era. JAMA Oncol [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2025 Jun 20];5(3):318. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6439835/

11. Sun LM, Lin CL, Lin MC, Liang JA, Kao CH. Radiotherapy- and Chemotherapy-Induced Myelodysplasia Syndrome: A Nationwide Population-Based Nested Case–Control Study. Medicine [Internet]. 2015 May 1 [cited 2025 Jun 20];94(17):e737. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4603069/

12. Mukherjee S, Reddy C, Ciezki J, Tiu R V., Copelan EA, Advani AS, et al. Radiation Treatment for Localized Prostate Cancer and the Risk of Developing Myelodysplastic Syndromes (MDS). Blood. 2011 Nov 18;118(21):120–120.

13. Corrêa De Souza D, De Souza Fernandez C, Camargo A, Apa AG, Sobral Da Costa E, Bouzas LF, et al. Cytogenetic as an Important Tool for Diagnosis and Prognosis for Patients with Hypocellular Primary Myelodysplastic Syndrome. Biomed Res Int [Internet]. 2014 [cited 2025 Jun 20];2014:542395. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4144075/

14. Yao CY, Hou HA, Lin TY, Lin CC, Chou WC, Tseng MH, et al. Distinct mutation profile and prognostic relevance in patients with hypoplastic myelodysplastic syndromes (h-MDS). Oncotarget [Internet]. 2016 [cited 2025 Jun 20];7(39):63177. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5325355/

15. Santos MFM, Oliveira FCAC, Kishimoto RK, Borri D, Santos FPS, Campregher P V., et al. Pre-analytical parameters associated with unsuccessful karyotyping in myeloid neoplasm: a study of 421 samples. Brazilian Journal of Medical and Biological Research [Internet]. 2019 Feb

14 [cited 2025 Jun 20];52(2):e8194. Available from: https://www.scielo.br/j/bjmbr/a/K8pR6kjGxmkp5CVTqhWvdGg/?utm_source=chatgpt.com

16. Greenberg PL, Stone RM, Al-Kali A, Bennett JM, Borate U, Brunner AM, et al. Myelodysplastic Syndromes, Version 3.2022: Featured Updates to the NCCN Guidelines. JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2022 Feb 1;20(2):106–17.

17. Liu X, Wu C, Li C, Boerwinkle E. dbNSFP v3.0: A One-Stop Database of Functional Predictions and Annotations for Human Non-synonymous and Splice Site SNVs. Hum Mutat [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2025 Jun 20];37(3):235. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4752381/

18. Moorman A V., Hagemeijer A, Charrin C, Rieder H, Seeker-Walker LM. The translocations, t(11;19)(q23;p13.1) and t(11;19)(q23;p13.3): A cytogenetic and clinical profile of 53 patients. Leukemia [Internet]. 1998 [cited 2025 Jun 20];12(5):805–10. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9593285/

19. Mora Gloria Helena, Espinosa Daniel, Casas Claudia, Solano Maria helena, Abello Virginia. Caracterización clínica de los pacientes con síndrome mielodisplásico. Acta Medica Colombiana. 2016;41(1):36–41.

20. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, Della Porta MG, Invernizzi R, Giagounidis A, et al. A WHO Classification-Based Prognostic Scoring System (WPSS) for Predicting Survival in Myelodysplastic Syndromes. Blood [Internet]. 2005 Nov 16 [cited 2025 Jun 21];106(11):788–788. Available from: https://dx.doi.org/10.1182/blood.V106.11.788.788

21. Fattizzo B, Serpenti F, Barcellini W, Caprioli C. cancers Hypoplastic Myelodysplastic Syndromes: Just an Overlap Syndrome? 2021; Available from: https://doi.org/10.3390/cancers13010132

22. Rho H, Wells RA. A Game of Clones: The Complex Interplay of Aplastic Anaemia, Myelodysplastic Syndrome, and Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria. EMJ Hematology 33 2018 [Internet]. 2018 Sep 4 [cited 2025 Jun 21];3(3):108–15. Available from: https://www.emjreviews.com/en-us/amj/hematology/article/a-game-of-clones-the-complex-interplay-of-aplastic-anaemia-myelodysplastic-syndrome-and-paroxysmal-nocturnal-haemoglobinuria/

23. Babushok D V. When does a PNH clone have clinical significance? Hematology [Internet]. 2021 Dec 10 [cited 2025 Jun 21];2021(1):143–52. Available from: https://dx.doi.org/10.1182/hematology.2021000245

24. Mufti GJ, McLornan DP, van de Loosdrecht AA, Germing U, Hasserjian RP. Diagnostic algorithm for lower-risk myelodysplastic syndromes. Vol. 32, Leukemia. Nature Publishing Group; 2018. p. 1679–96.

25. Alaskar A, Hanbali A, Harbesh S, Al Momen A, Al Sagheir A, Al Zahrani M, et al. Management of myelodysplastic syndromes: Expert consensus opinion from the Saudi MDS Working Group. Journal of Applied Hematology [Internet]. 2014 [cited 2025 Jun 21];5(4):123. Available from: https://journals.lww.com/jaht/fulltext/2014/05040/management_of_myelodysplastic_syndromes__expert.1.aspx

26. Lim ZY, Killick S, Germing U, Cavenagh J, Culligan D, Bacigalupo A, et al. Low IPSS score and bone marrow hypocellularity in MDS patients predict hematological responses to antithymocyte globulin. Leukemia [Internet]. 2007 May 17 [cited 2025 Jun 20];21(7):1436–41. Available from: https://www.nature.com/articles/2404747

27. Karantanos T, DeZern AE. Biology and clinical management of hypoplastic MDS: MDS as a bone marrow failure syndrome. Vol. 34, Best Practice and Research: Clinical Haematology. Bailliere Tindall Ltd; 2021.

28. Passweg JR, Giagounidis AAN, Simcock M, Aul C, Dobbelstein C, Stadler M, et al. Immunosuppressive therapy for patients with myelodysplastic syndrome: A prospective randomized multicenter phase III trial comparing antithymocyte globulin plus cyclosporine with best supportive care - SAKK 33/99. Journal of Clinical Oncology. 2011 Jan 20;29(3):303–9.

29. Childs RW, Tian X, Vo P, Purev E, Kotecha RR, Carlsten M, et al. Combined haploidentical and cord blood transplantation for refractory severe aplastic anaemia and hypoplastic myelodysplastic syndrome. Br J Haematol. 2021 Jun 1;193(5):951–60.

30. Stahl M, DeVeaux M, De Witte T, Neukirchen J, Sekeres MA, Brunner AM, et al. The use of immunosuppressive therapy in MDS: clinical outcomes and their predictors in a large

international patient cohort. Blood Adv [Internet]. 2018 Jul 24 [cited 2025 Jun 21];2(14):1765. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6058241/

31. Parikh AR, Olnes MJ, Barrett AJ. Immunomodulatory treatment of myelodysplastic syndromes: antithymocyte globulin, cyclosporine, and alemtuzumab. Semin Hematol [Internet]. 2012 Oct [cited 2025 Jun 21];49(4):304. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4157636/

32. Seymour JF, Bennett JM, List AF, Mufti GJ, Gore SD, Fenaux P, et al. Bone marrow hypocellularity does not affect tolerance or efficacy of azacitidine in patients with higher-risk myelodysplastic syndromes. Br J Haematol [Internet]. 2014 [cited 2025 Jun 21];165(1):49–56. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24467613/

33. Votavova H, Belickova M. Hypoplastic myelodysplastic syndrome and acquired aplastic anemia: Immune-mediated bone marrow failure syndromes (Review). Vol. 60, International Journal of Oncology. Spandidos Publications; 2022.