



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
PUEBLA**

**COMPLEJO REGIONAL SUR
LICENCIATURA EN MEDICINA**

**“INCIDENCIA DE SÍNDROME MIELODISPLÁSICO EN
PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA
QUE PRESENTAN ANEMIA Y NO RESPONDEN AL
TRATAMIENTO CON ERITROPOYETINA”**

PARA OBTENER EL TÍTULO
Médico, cirujano y partero

PRESENTA

Víctor Manuel Velázquez Martínez

ASESOR EXPERTO

Dr. Adrián Morales Maravilla

ASESOR METODOLÓGICO

D. en C. Francisco Lázaro Balderas Gómez

Puebla, Puebla, a 5 de agosto del 2021

BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

**“INCIDENCIA DE SÍNDROME MIELODISPLÁSICO EN
PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA
QUE PRESENTAN ANEMIA Y NO RESPONDEN AL
TRATAMIENTO CON ERITROPOYETINA”**

PRESENTA

Víctor Manuel Velázquez Martínez

Matrícula: 201404781

Alumno de la Facultad de Medicina BUAP
Complejo Regional Sur

ASESOR EXPERTO

Dr. Adrián Morales Maravilla

Médico Adscrito de Hematología de la Unidad de Oncología
del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los
Trabajadores al Servicio de los Poderes del Estado de
Puebla.

Hospital Ángeles Puebla y Hospital Chistus Murgueza
UPAEP

ASESOR METODOLÓGICO

D. en C. Francisco Lázaro Balderas Gómez

Profesor investigador titular de la Facultad de Medicina BUAP
Complejo Regional Sur
ID: 100299966

DEDICATORIA

A mis padres, Víctor Velázquez y Silvia Martínez, quienes no solo me dieron la vida, si no me guiaron, crecieron y me hicieron la persona que soy hoy en día, siempre han sido un ejemplo para mí, por ello estoy alcanzando mis metas con mucho orgullo, muchas gracias por ser parte de mi vida.

A mis hermanas, Lizbeth y Yessica Velázquez, quienes han sido mis compañeras incondicionales en esta aventura de crecer, gracias por todos los consejos, por haberme dado su apoyo y por haberme sostenido en los fracasos. Gracias por haber creído en mí.

A mi sobrina, Frida Sofia, por demostrarme el amor incondicional cada día, por ser un motivo para ser mejor persona.

A cada uno de mis maestros, por la transmisión de sus conocimientos.

A mis amigos de carrera, por haber hecho este camino más ameno.

AGRADECIMIENTOS

Al Doctor Adrián Morales Maravilla, por haberme mostrado el mundo de la hematología de una manera admirable, por su tiempo y dedicación para llevar a cabo esta tesis.

A la Doctora Alejandra Sedeño, por su enseñanza y orientación para poder llevar a cabo este trabajo.

Al Doctor Francisco Lázaro Balderas Gómez, por los consejos brindados y su tiempo invertido para poder lograr este objetivo, por ser un guía y maestro.

1. RESUMEN.....	6
2. INTRODUCCIÓN	8
3. ANTECEDENTES	9
3.1 Antecedentes generales	9
3.2 Antecedentes específicos	11
Antecedentes históricos.....	11
Epidemiología.....	17
Síndrome mielodisplásico.....	19
Fisiopatología	20
Transformación leucémica.....	24
Factores de riesgo.....	26
Genética del síndrome mielodiplásico	26
Clasificación	26
Evaluación y pronóstico.....	29
Diagnóstico.....	31
Tratamiento.....	35
Anemia de la inflamación.....	39
Anemia en la enfermedad renal crónica	42
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	47
5. OBJETIVOS	48
5.1 Objetivo General	48
5.2 Objetivos específicos	48
6. MATERIAL Y MÉTODOS	49
7. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	50
8. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	50
9. RESULTADOS	51
10. DISCUSIÓN	64
11. CONCLUSIONES.....	73
12. BIBLIOGRAFÍA	74

1. RESUMEN

Antecedentes: El síndrome mielodisplásico es una enfermedad aún muy poco conocida, que sigue en constantes actualizaciones y cambios. Su diagnóstico clínico es considerado un reto para el médico, por lo que es indispensable la adecuada utilización de las pruebas laboratoriales para la confirmación, clasificación, pronóstico y tipo de tratamiento a ofrecer. Así mismo, existe una deficiencia de estudios que nos hablen de su prevalencia actual en el estado de Puebla, incluso a nivel nacional. El objetivo de esta revisión es determinar la incidencia de síndrome mielodisplásico en pacientes con enfermedad renal crónica que persisten con anemia y no responden al tratamiento con eritropoyetina.

Método: Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo, transversal en el que se seleccionaron los pacientes registrados en la base de datos del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores al Servicio de los Poderes del Estado de Puebla (ISSSTEP), los cuales se encuentran a esta institución para su control y tratamiento, entre el 1 de enero de 2006 y 31 de julio de 2021.

Resultados: Se analizaron 25 pacientes, de los cuales 8 fueron diagnosticados con síndrome mielodisplásico, el rango de edad con más pacientes se ubicó en 51-60 años, en el que el 63% fueron femeninos. El 100% de los pacientes contaba con un tratamiento sustitutivo de enfermedad renal crónica, ya sea diálisis o hemodiálisis, y más del 50% se encontraban en estadios avanzados de enfermedad renal crónica, III y IV, en los cuales el 75% se debían a enfermedades crónicas de alta prevalencia en nuestro país, diabetes mellitus e hipertensión arterial. El principal motivo de consulta al servicio de hematología fue la persistencia de la anemia a pesar de tener el tratamiento adecuado, el 100% de los pacientes ya tenían dosis máxima de eritropoyetina, en los cuales se descartó alguna otra causa que pudiera estar probando la persistencia de anemia, como la deficiencia de hierro o hiperparatiroidismo secundario.

Conclusiones: La incidencia encontrada en el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores al Servicio de los Poderes del Estado de Puebla (ISSSTEP), fue del 1.9%, siendo el grupo de edad con mayor número de pacientes afectados se encontró entre los 51 a los 60 años; el género femenino representó la población mayormente afectada, con enfermedad renal crónica en estadios avanzados, que persisten con anemia a pesar de tener como tratamiento dosis máxima de eritropoyetina, tienen más probabilidad de presentar síndrome mielodisplásico. Por lo que resulta de vital importancia educar al personal médico sobre el síndrome mielodisplásico como posible causa de anemia en pacientes con enfermedad renal crónica que no responden al tratamiento con eritropoyetina.

2. INTRODUCCIÓN

Los síndromes mielodisplásicos son un grupo de alteraciones hematológicas heterogéneas caracterizadas por citopenias, displasia en uno o más de los principales linajes mieloides, hematopoyesis ineficaz, anomalías genéticas recurrentes y mayor riesgo de desarrollar leucemia mieloide aguda. El cuadro clínico de esta patología es dependiente de la displasia y las citopenias, sin embargo, el paciente puede estar asintomático, por lo cual el diagnóstico puede sospecharse clínicamente o a partir de un hallazgo en un estudio de citometría hemática de rutina. Actualmente en México no contamos con información estadística debido a la carencia de estudios epidemiológicos, sin embargo, las estimaciones en el país son similares a lo reportado en otros países.

La verdadera incidencia de síndrome mielodisplásico se desconoce en gran medida, debido a que se ha en los últimos años la información se ha ido actualizando, aunado a las inconsistencias en los criterios diagnósticos y el hecho de que estos trastornos no están incluidos en los registros poblacionales limitan la calidad de los datos informados. En la actualidad, a nivel mundial, se considera que esta enfermedad ocurre en la población mayor de 60 años teniendo una incidencia anual de 4.9 por cada 100,000 con cerca de 10 000 casos nuevos por año, si bien estos valores van aumentando en los nuevos registros.

Por consiguiente, este estudio pretende dar a conocer la incidencia durante 15 años del síndrome mielodisplásico en pacientes con enfermedad renal crónica, que presentan anemia y no responden al tratamiento con eritropoyetina, y a su vez describir a esta población seleccionada para el estudio, así como el rango de edad que concentra la mayor cantidad de casos diagnosticados, con el objetivo de demostrar que una posible causa de anemia persistente en los pacientes renales crónicos, que no responden a agentes estimulantes de la eritropoyesis, a dosis máxima, puede ser el síndrome mielodisplásico, y así poder considerado dentro de los diagnósticos diferenciales, ya que actualmente no se cuenta con estudios que hablen de esta problemática y finalmente contribuir a sentar una base para futuras investigaciones sobre el tema.

3. ANTECEDENTES

3.1 Antecedentes generales

El concepto de enfermedades hemato-oncológicas designa un grupo de neoplasias generadas por alteraciones en los mecanismos de la vida, del crecimiento, de la diferenciación y de la muerte de las células progenitoras hematopoyéticas [1]. Aun cuando estas enfermedades no ocupan los primeros lugares en morbilidad y mortalidad generales, tienen una gran importancia debido a que muchas de estas presentan una elevada incidencia y mortalidad en población infantil o adulta joven, debido a que presentan una alta letalidad en la gran mayoría de estas neoplasias, el comportamiento de la mortalidad es un indicador de gran utilidad para el diseño y desarrollo de programas preventivos y de control de dichas patologías [1,2].

La verdadera incidencia del síndrome mielodisplásico se desconoce en gran medida, debido a que varios problemas, como los cambios de clasificación, las inconsistencias en los criterios de diagnóstico y el hecho de que estos trastornos no están incluidos en la mayoría de los registros poblacionales, limitan la calidad de los datos informados, dificultando así la comparación de tasas entre poblaciones [3]. Por lo cual varios grupos han publicado tasas de incidencia del síndrome mielodisplásico de diferentes áreas geográficas, hasta ahora las tasas de incidencia más altas se han informado para la ciudad de Bourne Mounth y el condado de Somerset en el Reino Unido, con 12,6% y 9,3% respectivamente [4]. La más baja es la de 1/100.000 que se encontró en Japón [3,5]. Pero los 2 registros de incidencia más importantes en la actualidad, a nivel mundial, son el Düsseldorf MDS registry, que ha incluido todos los pacientes diagnosticados en esa ciudad entre 1985 y 1991 y el National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program, que cubre 17 regiones de los Estados Unidos (26% de la población de ese país) entre 2001 y 2004. Los datos epidemiológicos son variables, de tal manera que se han reportado casos en los que la incidencia anual es de 3,4 por cada 100,000 con cerca de 10 000 casos nuevos por año, si bien estos valores van aumentando en los nuevos registros [6]. Este síndrome ocurre principalmente en la población mayor de 60 años (86%), mientras que solo una minoría son

diagnosticados con menos de 50 años (6%) [6,7]. Los informes poblacionales más recientes muestran una mediana de edad de 75 a 76 años por lo que demuestra que la incidencia aumenta drásticamente con la edad, lo que convierte al síndrome mielodisplásico en uno de los cánceres de sangre más comunes en la población anciana [7]. Todos los estudios han demostrado que los hombres tienen más probabilidades de ser diagnosticados con este síndrome, que las mujeres y que la incidencia aumenta significativamente con la edad en ambos sexos [3]. Actualmente en México no tenemos información estadística debido a la carencia de estudios epidemiológicos, sin embargo, las estimaciones en el país son similares a lo reportado en otros países [8]. La organización mundial de la salud, define a los síndromes mielodisplásicos como un grupo de alteraciones hematológicas heterogéneas caracterizadas por citopenias, displasia en uno o más de los principales linajes mieloides, hematopoyesis ineficaz, anomalías genéticas recurrentes y los cuales presentan un mayor riesgo de desarrollar leucemia mieloide aguda [4]. El cuadro clínico es dependiente de la displasia y las citopenias (anemia, neutropenia y trombocitopenia). Sin embargo, el paciente puede estar asintomático, por lo cual el diagnóstico puede sospecharse clínicamente o a partir de un hallazgo en un estudio de citometría hemática de rutina [1].

En el paciente con enfermedad renal crónica, predomina la anemia, que analíticamente tiende a ser normocítica y normocrómica, la causa principal es la producción inadecuada de eritropoyetina endógena, aunque también se han reconocido otros factores que pueden contribuir a que esta aparezca, como una respuesta eritropoyética disminuida de la médula ósea, que puede ser debido a las toxinas urémicas y al estado inflamatorio, la disminución de la disponibilidad de hierro para la eritropoyesis y el aumento de los niveles de hepcidina, una vida media de los glóbulos rojos acortada o déficits vitamínicos, entre otros [9]. La anemia de la enfermedad renal crónica aumenta la morbilidad y mortalidad por complicaciones cardiovasculares (angina, hipertrofia del ventrículo izquierdo y empeoramiento de la insuficiencia cardíaca) que pueden conducir al futuro deterioro de la función renal y al establecimiento de un círculo vicioso denominado síndrome cardiorrenal anémico [10]. En una revisión retrospectiva de aproximadamente 100 000 pacientes en

hemodiálisis, un nivel de hemoglobina ≤ 8 g/dl estuvo relacionado con doble riesgo de muerte comparado con un nivel de 10 a 11 g/dl [11].

3.1 Antecedentes específicos

Aspectos históricos

La historia de un concepto de una enfermedad como es el síndrome mielodisplásico, en cuanto a la historia en general, proporciona tanto inspiración como advertencia que pueden informar al presente y trabajo futuro. Las condiciones que ahora se incluyen en conjunto en los síndromes mielodisplásicos, han sido reconocidos durante más de un siglo con una variedad de nombres, descripciones de casos del siglo XX y series con hipótesis sobre la etiología y la naturaleza de los trastornos descritos como "anemia refractaria", "preleucemia", y con otra terminología, culminaron en los esfuerzos del Grupo Cooperativo Franco-Americano-Británico (FAB) de morfológicos [12, 13]. Como tal, la entidad patológica actualmente denominada síndrome mielodisplásico, resume un conjunto específico de alteraciones biológicas y sus cambios fisiológicos lejos de las normas basadas en la población los cuales se manifiestan en los individuos de manera similar, pero de distintas formas, es decir, con diferencias en las presentaciones clínicas basadas en ambos índoles clonales y alteración en la naturaleza de la condición en sí. Así al mismo tiempo que se descubrían nuevos avances de la medicina, ésta aportaba algún adelanto para describir nuevos enigmas en esta enfermedad hematológica [13,14]. Se ha informado que la primera descripción completa de las diversas células sanguíneas y su morfología fue dada por el médico alemán Paul Ehrlich en 1879, cuando desarrolló nuevas técnicas de tinción que permitieron que los corpúsculos "incoloros" (los leucocitos), como él los había denominado, pudieran ser visualizados. De igual manera, fue el mismo Ehrlich el primero en describir la anemia aplásica y distinguir de otras formas de anemia. El propio Ehrlich se basó en los desarrollos en microscopía que se llevó a cabo durante varios siglos, y que incluyen particularmente el nombre de Antonj van Leeuwenhoek [12,13]. Así mismo fueron aparecieron más descubrimientos que tienen relevancia para la historia de la mielodisplasia, como el que se realizó en 1898, en el que Marie y Pierre Curie

describieron el elemento radio y su radiactividad, un hallazgo que a su vez condujo al desarrollo de la radioterapia. A principios del siglo XX, la radioterapia se usaba comúnmente para tratar la esplenomegalia de algunos tipos de leucemia y presumiblemente también síndrome mielodisplásico; una ironía, porque ahora se sabe que la radiación ionizante en sí misma puede ser causante de leucemia y síndrome mielodisplásico [12, 14].

Primer caso identificado

Es casi seguro que muchos casos de síndrome mielodisplásico no fueron reconocidos por los médicos mucho después de que la tecnología de laboratorio para detectarlos tuviera un uso clínico generalizado, ya que el marco conceptual para comprender tales observaciones aún no estaba en su lugar. [12]. Por lo que se cree, que los casos que podrían haber representado síndrome mielodisplásico se describieron en varios informes iniciales con detalles variados y a menudo probablemente incompletos, utilizando terminología antigua, en sí la prioridad de la descripción inicial de estos síndromes, como para muchas enfermedades distinguidas o definidas por primera vez en los tiempos modernos, no está claro [13]. Mark Layton y Ghulam Mufti en Londres, en su revisión de síndrome mielodisplásico de 1986 [15], observaron que un paciente y su acompañante tuvieron hallazgos en la autopsia parecidos a los especificados en varias publicaciones en el año de 1900 por Wil-timón Olivier von Leube, que era un patólogo e internista que trabajaba en la sala de pediatría de la antigua Juliusspital en Würzburg y puede representar el primer caso identificable de síndrome mielodisplásico [15,16], donde describió un paciente con anemia megaloblástica severa, que antecedió al desarrollo de leucemia, este caso fue seguido por reportes similares de pacientes caracterizados por citopenia, inmadurez de precursores de la médula ósea, con aumento de blastos medulares y con un riesgo significativo de evolucionar a leucemia mieloide aguda [14]. También se menciona su insólito caso de una revisión de 1941 de la "leucemia eritroblástica", así como por varios otros autores en las décadas de 1930 y 1940 que luchaban por comprender y clasificar los trastornos que a los ojos de un contemporáneo lector parecían ser variedades de neoplasia mieloide crónica [17, 18].

Síndrome mielodisplásico y la leucemia

Entre 1940 y 1950, se hizo más clara una conexión entre la insuficiencia medular y el desarrollo posterior de leucemia. El pionero de la hematología, Paul Chevallier, planteo el término "odo-leucosis" para describir los síndromes de insuficiencia de la médula ósea que terminaron en leucemia, en 1942 [12]. Posteriormente en 1970, el hematólogo de París Bernard Dreyfus y otros habían observado casos a los que en su momento se les denominó "preleucemia", en donde la proporción de blastocitos en la médula ósea ya había aumentado en el momento del diagnóstico, y que con mayor frecuencia terminaban en leucemia aguda, los cuales tendían a progresar más rápidamente que los pacientes que fueron diagnosticados cuando la proporción de blastocitos en la médula todavía era normal [19]. En 1969, William Dameshek, sugirió que su definición clásica de 1951 de trastornos "mieloproliferativos" podría ampliarse para incluir hemoglobinuria paroxística nocturna y otros síndromes preleucémicos, debido al descubrimiento común de hiperplasia eritroide y mieloide en todos los casos. Pero Harriet Gilbert, informó al año siguiente, que los casos preleucémicos que mostraban falta de maduración celular eran distintos de los trastornos mieloproliferativos clásicos que Dameshek había definido originalmente y propuso el término "enfermedad mielodisplásica" para estos tipos de trastornos. Pero en el mismo año, un grupo de la Universidad Case Western en Cleveland mencionó que, a pesar de la alta incidencia de progresión leucémica, no todos los pacientes con preleucemia desarrollaban leucemia, por lo que "mielodisplasia", como lo sentó Gilbert, podría ser un término mejor que preleucemia [12,19].

Clasificación y pronóstico de síndrome mielodisplásico: FAB, IPSS, OMS y otros

Por toda esta información que se había rescatado hasta esos tiempos, se formó el "Grupo Cooperativo Franco-Americano-Británico (FAB)" quienes comenzaron a trabajar con una serie de reuniones en los años de 1974 a 1975 para verificar casos de leucemia aguda y así poder redefinir la nomenclatura y las clasificaciones [11]. El Grupo FAB publicaría muchos artículos entre 1976 y 2000, todos ellos relacionados entre sí con la clasificación de enfermedades hematológicas, especialmente las leucemias agudas y crónicas [12]. Posteriormente en 1982, el

Grupo FAB dio a conocer una clasificación definitiva de síndrome mielodisplásico, que sería ampliamente utilizado por médicos y patólogos durante los próximos 20 años y es a partir de ahí que se optó por utilizar el término síndrome mielodisplásico, en lugar de síndrome dismielopoyético, es entonces cuando todos utilizarían este término [20]. Pero a pesar de que la clasificación FAB de 1982 contaba con valor pronóstico, la amplia variación que se detectaron dentro de cada categoría llevó a que muchos investigadores realizaran revisiones retrospectivas de la base de datos de sus propios casos, lo que finalmente condujo más propuestas de sistemas de pronóstico [19, 20], comenzando con la puntuación de Bournemouth en 1985 [21], de ahí le siguieron otros sistemas de estratificación de riesgos, como los sistemas Sanz, Dusseldorf y Lille, que terminaron finalmente en un Taller Internacional de Evaluación de riesgos de síndrome mielodisplásico en 1994 y en el Sistema Internacional de puntuación de pronóstico (IPSS, International Prostate Symptoms Score, por sus siglas en inglés), publicado en 1997 [19,21]. Posteriormente la Organización Mundial de la Salud (OMS) reclasificó las neoplasias malignas hematológicas en 2001 y se incluyó una clasificación para el síndrome mielodisplásico, la cual se basó en la clasificación FAB, pero agregó varias categorías nuevas del síndrome mielodisplásico y del síndrome 5q-, en el que se dividió a la anemia refractaria con exceso de blastos en dos subtipos, se eliminó la leucemia mielomonocítica crónica y creó una categoría de superposición de síndrome mielodisplásico, como el trastorno mieloproliferativo, donde redefinió la proporción de blastos medulares que definen leucemia, del 30% al 20%, eliminando anemia refractaria con exceso de blastos en transformación [22]. Esta clasificación fue precedida por un comentario que predecía que serían necesarias revisiones futuras debido a la rápida aparición de información genética y biológica [23]. Por lo cual en 2008 una nueva clasificación fue revisada como parte de la cuarta edición de la serie de monografías de la OMS. El objetivo era incorporar nueva información científica y clínica para perfeccionar los criterios del diagnóstico de las neoplasias descritas anteriormente e introducir entidades patológicas recientemente reconocidas. Esta clasificación de la OMS se revisó aclarando la definición de casos de síndromes mielodisplásicos no clasificables, añadiendo una categoría para

síndromes mielodisplásicos en niños y definiendo categorías para pacientes con displasia unilínea, distinta de la anemia (neutropenia refractaria y trombocitopenia refractaria) [23]. Años más adelante, en 2012, investigadores de 11 países propusieron un IPSS revisado (IPSS-R) basado en 18 bases de datos, que incluye un mayor énfasis en la citogenética que cualquiera de los sistemas anteriores, aunque comparte limitaciones de su predecesor de 1997, como la aplicabilidad solo en casos de novo y solo en el momento del diagnóstico. Además, ninguno de los sistemas de pronóstico existentes tiene en cuenta la presencia y gravedad de las condiciones comórbidas [24].

Las características moleculares identificadas, han ofrecido nuevos conocimientos para la comprensión de la patología de los síndromes mielodisplásicos y han producido nuevos marcadores relacionados con el diagnóstico y el pronóstico. Los estudios clínicos y patológicos que habían validado el postulado de la OMS de un enfoque integrado, que incluía hallazgos hematológicos, morfológicos, citogenéticos y genéticos moleculares [6]. Con la aparición de tanta información y experiencia con respecto a este síndrome mielodisplásico, en 2016 se ha hecho necesaria una nueva revisión de los criterios, en una de las cuales la nueva clasificación revisada introdujo mejoras en la citopenia y cambios morfológicos, y también la influencia de la información genética en el diagnóstico y clasificación de esta enfermedad [25], e intenta incorporar nuevos datos clínicos, pronósticos, morfológicos, inmunofenotípicos y genéticos que han surgido desde la última edición [11,13].

Patobiología de síndrome mielodisplásico

Tiempo después de que el síndrome mielodisplásico fuera bien reconocido clínicamente, su biología seguía siendo confusa y desconocida [11,13]. Herman van den Berghe y sus colegas en Bélgica observaron una anomalía cromosómica recurrente asociada con síndrome mielodisplásico: la delección del brazo largo del cromosoma 5 (- 5q) [26]. Si este se relacionaba con anemia y trombocitosis se conocía como el "síndrome 5q menos" [13]. Posteriormente la primera mutación puntual adquirida asociada con síndrome mielodisplásico, fue la alteración somática en el codón 13 del gen NRAS, el cual se descubrió en 1987 y estuvo presente en tres de los ocho pacientes examinados. Así mismo se describieron mutaciones de

KRAS en dos de los cuatro pacientes con este síndrome, estudiados en el mismo año [13]. Tiempo después la naturaleza de los síndromes mielodisplásicos, como un trastorno clonal, se demostró mediante el análisis de marcadores ligados al cromosoma X en la década de 1980 y finalmente, esta información ayudó a la reclasificación de los síndromes mielodisplásicos como una forma de cáncer por parte del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos [12]. También se pudieron hacer otras observaciones importantes que incluyen el aumento de la apoptosis en la médula mielodisplásica a principios de la década de 1990, lo que podría explicar la paradoja de las citopenias de la médula hipercelular y la sangre. De igual manera, existe la expresión de marcadores de superficie celular que facilitan la evaluación de citometría de flujo para el diagnóstico, pronóstico y esfuerzos continuos para correlacionar genotipo y fenotipo [27].

Terapia

El trasplante de células madre fue desarrollado en la década de 1950 por E. Donnall Thomas y colaboradores, pero el primer trasplante exitoso para un paciente con síndrome mielodisplásico (de un gemelo singénico) se notificó en 1979, después de otros informes de fracaso [12], y a principios de la década de 1980, el trasplante de células madre hematopoyéticas se había convertido ya en una forma bien establecida de terapia practicada en muchos centros hospitalarios grandes, que ofrecían una tasa de supervivencia libre de enfermedad a largo plazo del 30 al 40% para los pacientes con síndrome mielodisplásico [28]. En ese mismo año se caracterizaron los factores de crecimiento hematopoyético. El primer informe del uso clínico de GM-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos o GM-CSF por sus siglas en inglés), en síndrome mielodisplásico fue publicado en 1987 y los informes de eritropoyetina alfa aparecieron en 1990 [12]. Los análogos de nucleósidos inhibidores de la ADN metiltransferasa, como la azacitidina, se sintetizaron por primera vez en el año de 1960, pero resultaron excesivamente tóxicos una vez que fueron administrados en dosis altas en pacientes con varios tipos de cáncer y por lo cual se abandonaron durante dos décadas [29]. En 1980, Lewis Silverman en Nueva York comenzó a defender el uso de azacitidina en dosis bajas para tratar a pacientes con síndrome mielodisplásico, y un estudio de grupo

cooperativo del Grupo B de Cáncer y Leucemia publicado en 2002 confirmó el beneficio de este enfoque. Luego en 2009 se publicó el ensayo internacional AZA-001 dirigido por Pierre Fenaux en París, donde convirtió a la azacitidina en el primer fármaco que ha demostrado mejorar la supervivencia en pacientes con síndrome mielodisplásico de mayor riesgo en comparación con la atención convencional, es decir, el primer tratamiento distinto del trasplante de células madres que puede alterar la historia natural de la enfermedad [2]. Otro fármaco que fue reutilizado para su uso en esta patología fue la talidomida, que desapareció tiempo después de los informes de embriotoxicidad en 1960, pero resurgió tres décadas después y fue aprobado por la FDA de EE. UU. La manera en que este fármaco provoca los efectos clínicos de la talidomida sigue sin estar claro y puede implicar la interrupción de la neoangiogénesis, la modulación de los subconjuntos de células inmunitarias y los niveles de citocinas, o la alteración de la ubiquitina complejo de ligasa [30].

3.2 Epidemiología

Enfoque global

Como ya se mencionó anteriormente, la verdadera incidencia de síndrome mielodisplásico se desconoce, esto en gran medida a los diferentes problemas que se han presentado durante el paso de los años, como los cambios de clasificación, las inconsistencias en los criterios diagnósticos y el hecho de que estos trastornos no están incluidos en la mayoría de los registros poblacionales, por lo cual, limitan la calidad de los datos informados y dificultan la comparación de tasas entre las distintas poblaciones [31], ya que los resultados que arrojan los estudios varían en función de la población estudiada. Los dos registros de incidencia del síndrome mielodisplásico más importantes en la actualidad, a nivel mundial, son el “Düsseldorf MDS registry”, que ha incluido todos los pacientes diagnosticados en esa ciudad entre 1985 y 1991, y el “National Cancer Institute’s Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program”, que cubre 17 regiones de los Estados Unidos (26% de la población de ese país) entre 2001 y 2004, con lo cual determina que la incidencia cruda anual de este síndrome en los este país es de 4.9 casos por cada 100 000 habitantes, con cerca de 10 000 casos nuevos por año,

aunque estos valores van aumentando en los nuevos registros [4, 31, 32]. La experiencia del "Düsseldorf MDS registry" demostró una incidencia mayor para los varones. Estos números son mucho mayores que los diagnosticados con LMA o con síndromes mieloproliferativos, y son comparables a los del mieloma múltiple y la leucemia linfocítica crónica. Otros países han informado una incidencia similar, de 3.6 por cada 100 000 habitantes en Inglaterra/Gales y Suecia, 3.2 por cada 100 000 en Francia, y 3.4 en varones y 2.1 en mujeres (por cada 100 000 habitantes) en Japón [5]. Los grupos etarios que se reportaron más afectados fueron los mayores de 70 años [5,6,33,35]. Es importante destacar que, en los países asiáticos, los pacientes con síndrome mielodisplásico presentan al diagnóstico una edad mediana de 10 años menor que en países occidentales, si bien la causa de esta diferencia aún no se conoce. La prevalencia es difícil de establecer y se encuentra subestimada por la dificultad diagnóstica que conlleva, sin embargo, un estudio preliminar del grupo alemán reveló una prevalencia de 20.7 por cada 100 000 personas [31,34]. En nuestro medio, la falta de registros que abarquen una cantidad suficiente de habitantes nos impide calcular los parámetros mencionados en este punto. Lo mismo sucede con los demás países de nuestro continente, con excepción de Estados Unidos [6,34,36].

América latina

La prevalencia y la incidencia del síndrome mielodisplásico, varía en los diferentes países de América latina, ya que no se cuenta con un estudio estandarizado que demuestre esta información, pero se han hecho diferentes estudios en varios países, que demuestran la prevalencia y la incidencia, coincidiendo en algunos datos. Uno de ellos es el estudio realizado en el Hospital Italiano en la ciudad de Buenos Aires Argentina, el cual reportó un registro de síndrome mielodisplásico de 689 pacientes, con predominio del sexo masculino 56.5 %, los cuales tenían una edad promedio de 71.4 años al diagnóstico. La prevalencia por grupos etarios demuestra que hay sólo 5.3 % de casos entre 17- 40 años, mientras que el 77.2% se concentra entre los 60-90 años. La distribución de los pacientes del registro según la clasificación FAB es: anemia refractaria (AR) con 52%, anemia refractaria con sideroblastos en anillo (ARSA) con 6%, AR con exceso de blastos (AREB) con

el 18%, AREB en transformación (AREB-T) con el 5.5%, LMMC con el 18%. Los síndromes mielodisplásicos secundarios, representan un 10.8 % de los casos [37]. Las etiologías asociadas fueron: neoplasias de órganos sólidos 54 %, neoplasias hematológicas 27 %, aplasia medular 7.1 %, inmunosupresión por enfermedades autoinmunes 2.8 %, por trasplante 2,8 %, otras causas 2.8 % y sin aclarar la etiología 2.8% [36]. El estudio citogenético según IPSS fue de riesgo alto en el 32.7% de los síndromes mielodisplásicos secundarios versus el 9.2 % de los síndromes mielodisplásicos de novo [36,37]. En un trabajo cooperativo con Brasil, presentado por la Dra. Velloso, se evaluaron los factores pronósticos en 126 SMDs, encontrando que el riesgo citogenético es una de las variables independientes con mayor impacto pronóstico en la sobrevida, con una tendencia al uso previo de terapia radiante [38]. Otro estudio realizado Bolivia en el año del 2014 al 2015, se estudiaron 52 pacientes con síndromes mielodisplásicos provenientes de todo el territorio nacional boliviano, lo cual resultó que el 52% del total correspondió al sexo femenino. Los límites de edad fueron 30 y 92 años; 27% de los pacientes eran menores de 60 años, 37% tenía 60 a 70 años y 37% eran mayores de 70 años [39]. En la guía de práctica Clínica “Para Diagnóstico Y Tratamiento De Síndromes Mielodisplásicos” del 2017, reportan tasas de incidencias que varía entre 0 y 1,6 por 100 mil hab.; esto posiblemente se deba a un subdiagnóstico esta patología [8].

México

En México no tenemos información estadística debido a la carencia de estudios epidemiológicos, sin embargo, las estimaciones en el país son similares a lo reportado en otros países [8].

3.3 Síndrome mielodisplásico

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades clonales de las células progenitoras hematopoyéticas de la médula ósea, que se caracterizan por una hematopoyesis ineficaz con alteraciones funcionales y morfológicas de los progenitores, que se expresa con citopenias progresivas y alteraciones cualitativas en las 3 series hematopoyéticas y tiene la posibilidad de evolucionar a leucemia mieloide aguda (LMA) [37,8]. Se reconoce

que la característica más descrita es la citopenia durante más de 6 meses y por consenso se han definido las alteraciones cuantitativas de las líneas celulares, como: hemoglobina menor a 10 g/dl, plaquetas por debajo de $100 \times 10^3/\mu\text{l}$ y valor absoluto de neutrófilos por debajo de $1.8 \times 10^3/\mu\text{l}$ [40,41].

Los síndromes mielodisplásicos se presentan cuando las células madres sanguíneas se vuelven anormales como resultado de cambios genéticos (mutaciones). El término mielodisplásico, “mielo” se refiere a la médula ósea y “displásico” a la forma y apariencia anormales de las células, entonces es cuando la médula ósea no funciona adecuadamente, no puede producir suficientes células sanguíneas sanas. Las células blásticas al ser inmaduras, no pueden realizar las funciones específicas de las células maduras, además de que se acumulan en la médula ósea y en la sangre periférica [42]. En las personas sanas, las células blásticas constituyen menos del 5% de todas las células de la médula ósea y en los pacientes que padecen este síndrome, las células blásticas pueden constituir entre el 5 y el 19% de las células de la médula ósea, por lo que, por definición un 20 por ciento o más de células blásticas en la médula ósea indicaría que la enfermedad ha progresado hasta transformarse en leucemia mieloide aguda (LMA) [37,42,43].

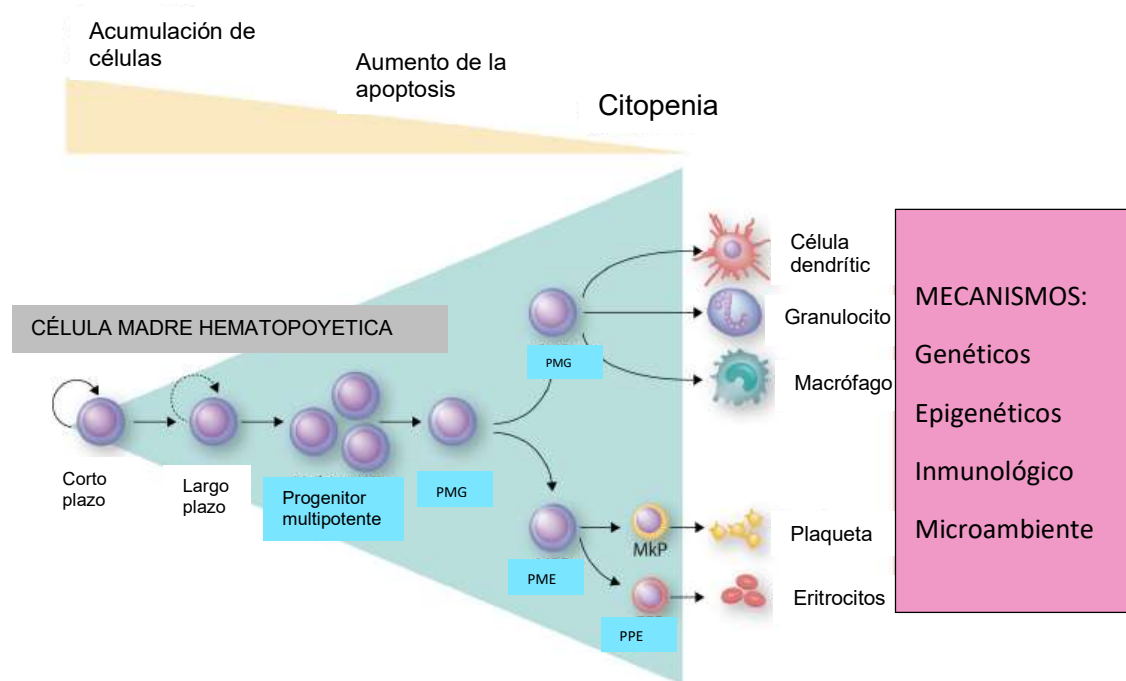
Fisiopatología

El sello distintivo del síndrome mielodisplásico, es la diferenciación hematopoyética desregulada, debido a un clon mutado somáticamente, que da como resultado una diferenciación alterada, displasia morfológica y citopenia [7, 43, 44]. La mutación inicial ocurre en una célula madre hematopoyética capaz de autorrenovarse, mientras que mutaciones adicionales asociadas con la progresión clonal también pueden ocurrir en las células progenitoras, lo que confiere una capacidad de autorrenovación [7]. Las células del síndrome mielodisplásico se acumulan en la médula ósea debido a una interacción compleja entre las alteraciones genéticas y epigenéticas, así como el microambiente de la médula ósea y el sistema inmunológico, lo cual es un proceso que puede desarrollarse durante varios años (Figura 1) [7, 43,44].

Con el advenimiento de la tecnología, se han identificado más de 50 genes con mutaciones recurrentes en SMD. Estos genes están involucrados en diferentes

procesos biológicos como la metilación del ADN, la modificación de la cromatina, el empalme del ARN, la formación de cohesión, la regulación de la transcripción, la señalización y la reparación del ADN (Tabla 1). Lo que explica la heterogeneidad de estos trastornos [7,44].

Figura 1. Patogénesis del síndrome mielodisplásico: mecanismo



PMC: progenitores mieloides comunes; PMG: progenitor granulocito-monocítico; PME: progenitor megacariocito-eritrocito; PMK: progenitor megacariocito; PPE: progenitor temprano eritroide. Fuente: Myelodysplastic syndromes: moving towards personalized management de haematologica 2020.

Con el advenimiento de la tecnología, se han identificado más de 50 genes con mutaciones recurrentes en SMD. Estos genes están involucrados en diferentes procesos biológicos como la metilación del ADN, la modificación de la cromatina, el empalme del ARN, la formación de cohesión, la regulación de la transcripción, la señalización y la reparación del ADN (Tabla 1). Lo que explica la heterogeneidad de estos trastornos [7,44].

La mayoría de las mutaciones son transiciones de C a T en dinucleótidos CpG, lo cual sugiere que son consecuencia de la desaminación de citosinas metiladas relacionada con la edad [43,44]. Otros estudios han identificado clones autónomos de células T de linfocitos granulares grandes en una gran proporción de pacientes con síndrome mielodisplásico. Pero aún no está claro si este síndrome podría estar provocando activación inmune o si una activación inmune inicial daría como resultado una presión de selección que da a las células del síndrome mielodisplásico mutadas una ventaja de supervivencia [44]. Como bien ya se ha mencionado el microambiente en SMD muestra características morfológicas anormales y realmente se desconoce si las alteraciones son eventos iniciadores o inducidos por el clon del síndrome mielodisplásico [43,44]. Otra de las rutas importantes para desarrollar este síndrome es mediante la exposición a fármacos citostáticos o radioterapia. Actualmente los mecanismos involucrados son en gran parte desconocidos [44].

A través de varios mecanismos, los genes impulsores de mutaciones provocan el crecimiento clonal y la propagación de la hematopoyesis mielodisplásica, que se ve favorecido por una célula madre hematopoyética anormal [44]. Aunque las alteraciones microambientales pueden estar simplemente relacionadas con el envejecimiento, las propias células hematopoyéticas mutantes pueden alterar el nicho de las células madre mediante la activación del sistema inmunológico innato y la inflamación relacionada [7,43].

Mutaciones somáticas en reguladores epigenéticos

Los reguladores epigenéticos TET2 y DNMT3A se encuentran entre los genes mutados con mayor frecuencia no solo en síndrome mielodisplásico, sino también en CHIP y CCUS [43]. Son esenciales para la diferenciación de células madre hematopoyéticas y su inactivación heterocigótica a través de la mutación mejora la autorrenovación y deteriora la diferenciación, lo que lleva a crecimiento clonal de células madre mutantes [43]. En algunos pacientes, puede ser la única anomalía genética en la mayoría de los casos [44].

Tabla 1. Mutaciones en síndromes mielodisplásicos.

GRUPO FUNCIONAL	GENES INCLUIDOS
Metilación del DNA	DNMT3A, TET2, IDH1, IDH2
Modificación de la cromatina	EZH2, SUZ12, JAIRD2, ASXL1, KMT2, KDM6A, ARID2, PHF6, ATRX
Formación del complejo cohesina	STAG2, RAD21, SMC3, SMC1A
Empalme de RNA	SFB1, SRSF2, U2AF1, U2AF2, ZRSR2, SF1, PRPFS, LUCTL2.
Transcripción	RUNX1, ETV6, GATA2, 1RF1, CEBPA, BCOR, BCORL1, NCOR2, CUX1.
Receptor de citocina/tirosina quinasa	FTL3, KIT, JACK2, MPL, CALR, CSF3R.
Otra señalización	GNAS, GNB1, FBWX7, PTEN
Control/ciclo celular	TPS3, CDKN2A
Reparación de ADN	ATM, BRCC3, FANCL
Otras	NPM1, SETBP1, DDX41.

Fuente: Centenary review article, en su artículo: Myelodysplastic syndromes: moving towards personalized management. Haematologica. Publicado en 2020.

Producción de haploinsuficiencia de múltiples transcripciones de genes en síndrome mielodisplásico con del (5q) aislado

La deleción en el brazo largo del cromosoma 5 es la mutación impulsora iniciadora que conduce a la haploinsuficiencia de múltiples genes y a su vez, a manifestaciones clínicas [43,44].

Síndrome mielodisplásico con sideroblastos anillados y mutaciones sf3b1

La mutación SF3B1 identifica un subtipo distinto de SMD que se caracteriza por sideroblastos en anillo, eritropoyesis ineficaz y anemia macrocítica [44]. La

acumulación característica de ferritina mitocondrial en sideroblastos en anillo se asocia con una expresión reducida del gen de la proteína transportadora de hierro ABCB7 [43].

Estudios recientes han rastreado las mutaciones SF3B1 en células madre hematopoyéticas multipotentes y han descrito cómo la eritropoyesis del síndrome mielodisplásico con sideroblastos en anillos, puede modelarse con confianza in vitro, lo que genera nuevas posibilidades para evaluar los efectos de compuestos nuevos [7]. Desde una perspectiva clínica, el síndrome mielodisplásico con sideroblastos en anillos que cuenta con mutaciones SF3B1 aparece como una enfermedad clínica y morfológicamente distinta con pacientes afectados que tienen una supervivencia favorable, un riesgo bajo de transformación leucémica pero un riesgo alto de desarrollar dependencia refractaria a transfusiones [7, 44].

Transformación leucémica

El desarrollo a leucemia mieloide aguda (LMA) es un ciclo de selección clonal y las mutaciones que impulsan la transformación leucémica ya pueden estar presentes desde el inicio de la enfermedad clínica, pero se expanden solo más tarde, generalmente bajo presión de selección [53, 44]. La transformación en LMA puede ocurrir por diferentes patrones, por lo tanto, el síndrome mielodisplásico mutado en SF3B1 puede tener una fase crónica de larga duración y solo una minoría de casos que evoluciona a LMA, típicamente a través de la adquisición o expansión de mutaciones somáticas en RUNX1 o EZH2, que logran modificar sustancialmente el patrón de la enfermedad. [43,7,44]. Por otro lado, los casos de síndrome mielodisplásico con combinaciones de genes mutados como SRSF2, U2AF1, RUNX1, STAG2 o IDH2 se caracterizan por un exceso de blastos al inicio de la enfermedad clínica y progresan gradualmente a LMA, con una clara continuidad entre el síndrome mielodisplásico y las fases leucémicas, que se distinguen únicamente sobre la base del umbral de blastos del 20% [7,44].

Los trastornos de predisposición individual son raros, pero en conjunto pueden representar hasta el 15% de todos casos de este síndrome mielodisplásico [7].

La detección de la mutación de la línea germinal es importante no solo para el asesoramiento genético sino también para la toma de decisiones clínicas, particularmente en el contexto del trasplante [44].

Factores de riesgo

El factor de riesgo más grande para desarrollar este síndrome es la edad avanzada, con tasas de incidencia anuales que se multiplican por diez a partir de los 80 años, en comparación con el resto de la población [45]. El paciente típico con síndrome mielodisplásico de novo, no tiene un antecedente de exposición ambiental sugestivo ni una enfermedad hematológica precedente, por lo que, indica que el SDM es una enfermedad de la vejez e indica daño intrínseco y ambiental acumulativo de las células medulares [46]. Aunque se han propuesto varios factores de riesgo para el desarrollo de esta patología, han sido pocos los confirmados por estudios epidemiológicos, los más comunes, además de la edad y el sexo masculino, son la exposición ambiental y ocupacional a solventes orgánicos, como el benceno y sus derivados [3,46].

Las características de los síndromes mielodisplásicos relacionados con la terapia (SMD-t) muestran un desarrollo de la enfermedad después del uso de sustancias químicas citotóxicas, especialmente alquilantes y/o radioterapia para una enfermedad maligna o no maligna. Estos pacientes tienden a ser más jóvenes que los pacientes con síndrome mielodisplásico de novo y presentan anomalías cromosómicas distintas en el 60% al 85% de los casos, las más comunes son la pérdida total o parcial de los cromosomas 5 y/o 7. Se conoce que la incidencia máxima de SMD-t es de 4 a 6 años después de la terapia citotóxica, pero se ha informado en otros estudios que el período de latencia típico es de 5 a 10 años, y el riesgo parece ser dosis dependiente [3,45]. Este tipo de síndrome mielodisplásico se observa en pacientes que han recibido tratamiento para linfoma de Hodgkin y no Hodgkin, mieloma múltiple y cáncer de mama, testicular y ovario [3], estos pacientes tienen un riesgo mayor de dos a tres veces de desarrollar LMA [45]. Por otro lado, los disolventes, son la clase de sustancias químicas que se relacionan con mayor frecuencia con esta patología en el área laboral, hasta ahora el benceno es el químico leucemogénico más conocido y ha sido objeto de múltiples estudios

epidemiológicos [3]. En un análisis de alteraciones citogenéticas en linfocitos de sangre periférica, considerados marcadores sensibles a la exposición al benceno, se ha descubierto que las aberraciones cromosómicas en los linfocitos están presentes hasta 30 años después de una alta exposición al benceno [3,45]. En el ámbito social, el tabaquismo, representa la mayor fuente de exposición al benceno no ocupacional y los fumadores están expuestos a un aumento de 10 veces en la inhalación de benceno en comparación con los no fumadores [45]. Los cigarrillos también contienen otros carcinógenos humanos conocidos o sospechosos como el octano, isómeros de xilelo y plomo-210 radiactivo, los cuales hacen que el riesgo de síndrome mielodisplásico puede persistir hasta 15 años después de dejar de fumar [3,45]. De igual manera los efectos leucemogénicos de las radiaciones ionizantes se han demostrado en estudios de seguimiento sobre supervivientes de bombas atómicas y otras investigaciones epidemiológicas [3]. Los estudios coinciden que el daño al tejido hematopoyético depende de la dosis total de irradiación, la tasa de dosis y el tipo de radiación [3,44]. Por otro lado, el consumo de alcohol se asocia con un mayor riesgo de leucemia en adultos, pero el papel del consumo general de alcohol en estos síndromes mielodisplásicos se ha evaluado en pocos estudios, con resultados contradictorios [3]. Recientemente un estudio analizó el consumo de alcohol por tipo de bebida y demostró que el consumo moderado de vino se asoció con una disminución significativa del 48% en el riesgo de padecer esta enfermedad, este efecto protector estuvo presente de forma constante en ambos sexos [45]. También se ha sugerido que los síndromes mielodisplásicos podrían comenzar como una enfermedad viral, sin embargo, actualmente no hay evidencia de una etiología viral en el progreso de estos síndromes [45].

Genética del síndrome mielodisplásico

No se considera un trastorno familiar o congénito, pero si se han notificado casos raros de síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide crónica en familiares, que principalmente se asocian con la pérdida de 5q y/o 7q como regiones importantes relacionadas con el desarrollo de este síndrome, ya que se presume que contienen genes supresores de tumores o con trastornos plaquetarios [3,43,48]. El papel de la herencia en los síndromes mielodisplásicos no está claro, a pesar que esta

enfermedad ocurre principalmente como una enfermedad esporádica adquirida, si se han informado casos familiares de SMD [3].

Clasificación

Los SMD pueden clasificarse como primarios o “de novo” (SMDp) o secundarios (SMDs). Los SMDp se desencadenan sin causa aparente, a diferencia de los SMDs los cuales se asocian a una exposición previa a quimioterapia, algunos agentes inmunosupresores y/o factores ambientales como el benceno y sus derivados [37], especialmente agentes alquilantes, y/o radioterapia para una enfermedad maligna o no maligna [3]. En general, las neoplasias malignas hematológicas se asocian con alteraciones de las diferentes líneas sanguíneas y anomalías citogenéticas específicas que pueden ser numéricas, estructurales o ambas [41]. Otra manera clasificar esta enfermedad, es mediante el sistema de clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el cual los estudios clínicos y patológicos habían confirmado el postulado planteado por esta organización de un enfoque integral, que incluía hallazgos hematológicos, morfológicos, citogenéticos y genéticos moleculares [25]. Sin embargo, la nueva clasificación fue actualizada en el año 2016, en la que se introdujo mejoras en la citopenia y cambios morfológicos, así como, la influencia de la información genética en el diagnóstico y clasificación de síndrome mielodisplásico [44,25]. Los umbrales de la OMS que definen la citopenia siguen siendo los mismos que en el IPSS original: hemoglobina <10 g/dL, plaquetas $<100 \times 10^9$ /L, neutrófilos absolutos recuento $<1.8 \times 10^9$ / L [44]. La clasificación considera la proporción de blastocitos en la sangre periférica y la médula ósea, cuyos linajes de células mieloides presentan cambios displásicos superiores al 10% de las células morfológicamente, tanto si los precursores eritroides de sideroblastos en anillo o los bacilos de Auer están presentes o no y, hasta cierto punto, el cariotipo y los hallazgos genéticos moleculares [25]. Actualmente los términos como "anemia refractaria" y "citopenia refractaria" se han eliminado y se reemplazan por "síndrome mielodisplásico", lo que significa que el diagnóstico debe determinarse en primer lugar y luego realizarse las clasificaciones [44]. Los umbrales que definen la displasia permanecen como 10% de células

displásicas en linajes mieloides [25,44]. Las características displásicas comúnmente observadas incluyen maduración eritroide megaloblastoide, precursor eritroide con anomalías de nucleación o sideroblastos en anillo, hipolobulación o hipogranulación de neutrófilos y pequeños megacariocitos [44].

Para pacientes con exceso de blastos o cambios citogenéticos típicos de síndrome mielodisplásico, como SDM con exceso de blastos -1, -2 o síndrome mielodisplásico inclasificables (SMD-I), se puede realizar el diagnóstico de este síndrome, aunque el porcentaje de células displásicas no alcanza el umbral del 10% [44]. Los hallazgos citogenéticos y el porcentaje de mieloblastos tienen un impacto significativo e independiente en el pronóstico de la enfermedad. Por lo que, el grado y no el linaje de la citopenia afectan el pronóstico [24,25].

La presencia de blastos al 1% en sangre periférica, con <5% de blastos de sangre de médula ósea, se define como SDM-I. Dado que las explosiones al 1% pueden no ser reproducibles como una sola observación, deben registrarse al menos en dos ocasiones distintas [44,25]. Los SDM-I también incluyen casos con displasia de linaje único o del (5q) aislado y pancitopenia, o anomalía citogenética definitoria y citopenia de uno a tres linajes. En el caso del síndrome mielodisplásico con del (5q) aislado permanece como subtipo específico de este síndrome con solo la anomalía citogenética. Como no hay ningún efecto adverso de una anomalía cromosómica además de -del (5q), el subtipo de SMD con del (5q) aislado, también puede diagnosticarse si hay una anomalía citogenética adicional además del -del (5q), a menos que la anomalía sea la monosomía 7 o del (7q) [44].

La citogenética está fuertemente relacionada no solo con el cálculo del pronóstico sino también con la selección de la terapia más efectiva; por lo que, un cariotipo completo de sangre de médula ósea sigue siendo el procedimiento estándar de evaluación de pronóstico del paciente con síndrome mielodisplásico [44, 48].

En los últimos años, se han publicado varios estudios que describen el análisis integral de la incidencia y el impacto clínico de múltiples mutaciones genéticas recurrentes en las neoplasias mieloides. Los genes mutados con más frecuencia en los SMD son SF3B1, TET2, SRSF2, ASXL1, RUNX1, TP53, U2AF1, DNMT3A y EZH2 (Tabla 2) [43, 48]. Las mutaciones clonales adquiridas idénticas a las

observadas en el tumor mieloide y el síndrome mielodisplásico pueden ocurrir en individuos aparentemente sanos, lo que se denomina “hematopoyesis clonal de potencial indeterminado” (CHIP), que tienen un mayor riesgo de desarrollar una neoplasia maligna hematológica, particularmente si el tamaño del clon detectado es grande. Y en pacientes con citopenias idiopáticas de significado indeterminado (ICUS), también se han identificado mutaciones somáticas indicativas de hematopoyesis clonal que se denominará citopenias clonales de significado indeterminado (CCUS) [25, 44]. Realmente se necesitan más estudios para investigar los posibles vínculos entre mutaciones específicas, fracción de alelos mutantes o combinaciones de mutaciones y el desarrollo posterior de este síndrome [25].

Evaluación y pronóstico

Se han desarrollado varios métodos dispare para caracterizar clínicamente a los pacientes con síndrome mielodisplásico y evaluar su pronóstico en los cuales se han incorporado una combinación de características clínicas, incluidos blastos medulares y citogenética, diferentes citopenias, edad, niveles de lactato deshidrogenasa y anomalías citogenéticas. Por lo que, se generó Sistema Internacional de Puntuación de Pronóstico para este síndrome (IPSS), dividiendo a los pacientes con síndrome mielodisplásico en categorías de riesgo según sus citopenias, porcentaje de blastos medulares y subgrupo citogenético. Posteriormente en 2012 se genera el IPSS revisado (IPSS-R) que permite un análisis citogenético más completo, proporcionando cinco subgrupos citogenéticos basados en las anomalías citogenéticas, el porcentaje de blastos medulares, el nivel de hemoglobina, el recuento de plaquetas y el recuento absoluto de neutrófilos, este modelo pronóstico define cinco categorías pronósticas principales [7,43,44].

El IPSS-R es el estándar que se utiliza para la evaluación de resultados clínicos basados en el riesgo y el diseño de estrategias terapéuticas y ensayos clínicos con características del pronóstico del riesgo, el cual, para el SMD, abarcan un amplio espectro de afecciones que varían con respecto al riesgo de muerte por complicaciones de la citopenia o evolución a LMA [7,44] (Tabla 3). En la práctica clínica, una puntuación de corte IPSS-R de 3.5 permite a los médicos distinguir entre

pacientes con SMD de menor riesgo (puntuación ≤ 3.5 ; mediana de supervivencia, 5,9 años) y aquellos con SMD de mayor riesgo (puntuación > 3.5 ; mediana de supervivencia, 1,5 años) [44,43]. Las anomalías citogenéticas tienen relevancia pronóstica en síndrome mielodisplásico, pero ya están incorporadas en el IPSS-R. Además, mientras que los puntajes IPSS-R indican el comportamiento de los SMD agregados, los casos individuales pueden desviarse sustancialmente de los valores medios [7,43].

Tabla 2. Clasificación de síndromes mielodisplásicos de la OMS 2016.

Nombre	Lineas Displ	Citopenias	SA	Blastos SP o MO	Cariotipo Convencional
SMD con displasia unilínea (SMD-DU)	1	1-2	<15%/ <5%#	MO<5%, SP<1% s/bastones de Auer	Cualquier hallazgo, menos del(5q)
SMD con displasia multilinea (SMD-DM)	2-3	1-3	<15%/ <5%#	MO<5%, SP<1% s/bastones de Auer	Cualquier hallazgo, menos del(5q)
SMD con sideroblastos en anillo y displasia unilínea (SMD-SA-DU)	1	1-2	$\geq 15\%$ / $\geq 5\%$ #	MO<5% SP<1% s/ bastones de Auer	Cualquier hallazgo, menos del(5q)
SMD con SA y displasia multilinea (SMD-SA-DM)	2-3	1-3	$\geq 15\%$ / $\geq 5\%$ #	MO<5% SP<1% s/ bastones de Auer	Cualquier hallazgo, menos MDS con del(5q)
SMD asociada con del(5q) aislada	1-3	1-2	No o aislados	MO<5%, SP<1% s/ bastones de Auer	Del(5q) aislado o acompañado que no sea -7/del(7q)
SMD con exceso de blastos tipo 1 (SMD-EB-1)	0-3	1-3	No o aislados	MO 5%-9% SP 2%-4% s/ bastones de Auer	Cualquier hallazgo
SMD con exceso de blastos tipo 2 (SMD-EB-2)	0-3	1-3	No o aislados	MO 10%-19% SP 5%-19% o bastones de Auer	Cualquier hallazgo
SMD no clasificable (SMD-I)					
con 1% blastos en SP	1-3	1-3	No o aislados	MO <5%, SP 1% s/ bastones de Auer	Cualquier hallazgo
displasia unilínea y pancitopenia	1	3	No o aislados	MO<5%, SP<1% s/ bastones de Auer	Cualquier hallazgo
basada en hallazgos citogenéticos	0	1-3	<15%	MO<5%, SP<1% s/ bastones de Auer	Ver tabla 7

en presencia de mutaciones en SF3B1

Tabla 2. Clasificación de la OMS 2016. Imagen tomada de Síndromes mielodisplásicos y síndromes de superposición mielodisplasia / neoplasia Mieloproliferativa. *Sociedad Argentina de Hematología • Guías de Diagnóstico y Tratamiento • 2019*. SP: Sangre periférica MO: Médula ósea SA: Sideroblastos en anillos.

Tabla 3. Valores de puntuación pronóstica en el modelo IPSS-R (modificado de Greenberg et al 2012).

Puntuación	Citogenética	Blastos MO (%)	Hb (g/dL)	Plaquetas (X10 ⁹ /l)	CAN (X10 ⁹ /l)
0	Muy bueno	≤ 2	≥ 10	≥ 100	≥ 0.8
0.5	-	-	-	50-<100	< 0.8
1	Bueno	> 2- < 5	8-< 10	< 50	-
1.5	-	-	< 8	-	-
2	Intermedio	5-10	-	-	-
3	Malo	> 10	-	-	-
4	Muy Malo	-	-	-	-

- = no se aplica; MO = médula ósea; Hb = hemoglobina; CAN = cuenta absoluta de neutrófilos

Puntuación	Citogenética	Blastos MO (%)	Hb (g/dL)	Plaquetas (X10 ⁹ /l)	CAN (X10 ⁹ /l)
0	Muy bueno	≤ 2	≥ 10	≥ 100	≥ 0.8
0.5	-	-	-	50-<100	< 0.8
1	Bueno	> 2- < 5	8-< 10	< 50	-
1.5	-	-	< 8	-	-
2	Intermedio	5-10	-	-	-
3	Malo	> 10	-	-	-
4	Muy Malo	-	-	-	-

- = no se aplica; MO = médula ósea; Hb = hemoglobina; CAN = cuenta absoluta de neutrófilos

Fuente: "Cytogenetics of myelodysplastic syndromes and its impact as prognostic factor" de la División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco, México. Hb: Hemoglobina. MO: Médula Ósea

Diagnóstico de síndrome mielodisplásico

Para el diagnóstico, debe haber cierto grado de citopenia, previo para el diagnóstico de SMD. Aunque la mayoría de los pacientes que presentan SMD tienen citopenias por debajo de los umbrales de $1.8 \times 10^9/L$ para el recuento absoluto de neutrófilos, 10 g/dL para la hemoglobina y $100 \times 10^9/L$ para las plaquetas. Se puede hacer un diagnóstico de este síndrome en pacientes con citopenias más leves, siempre que estén presentes otras características definitivas (displasia clara y / o una anomalía citogenética definitiva) [37, 42, 46]. Una vez que se han descartado las causas

comunes de citopenia, el estudio diagnóstico convencional incluye aspiración de médula ósea para detectar displasia morfológica y blastos, la biopsia de médula ósea sirve para evaluar la celularidad y fibrosis de la médula y citogenética convencional para detectar anomalías cromosómicas no aleatorias (Figura 2) [43]. La determinación de un diagnóstico acertado constituye uno de los aspectos más importantes de la atención médica de las personas [42,43,46]. Lograr un diagnóstico preciso ayudará al médico a:

- Determinar el subtipo de síndrome mielodisplásico.
- Estimar la progresión de la enfermedad.
- Determinar el tratamiento más adecuado.

Citometría hemática con fórmula leucocitaria

Se realiza una citometría hemática con fórmula leucocitaria para medir la cantidad de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas presentes en la sangre. Los pacientes con síndromes mielodisplásicos suelen tener deficiencias de uno o más tipos de células sanguíneas [35, 43, 45]. Si se detecta anemia, se examinan más a fondo los glóbulos rojos en busca de:

- Una deficiencia de hierro, ácido fólico o vitamina B₁₂.
- Signos de otro tipo de cáncer o problema de la médula ósea.
- Otra causa de anemia, tal como una insuficiencia renal.

Conteo de reticulocitos

Los reticulocitos son células precursoras (inmaduras) que se desarrollan hasta convertirse en glóbulos rojos maduros. El conteo de reticulocitos mide la cantidad de reticulocitos en la sangre circulante. Además, muestra qué tan rápido la médula ósea produce y libera estas células, y si la médula ósea está funcionando adecuadamente. La respuesta del cuerpo a la anemia es que la médula ósea produzca más reticulocitos. Un conteo bajo de reticulocitos indica que la médula ósea no está funcionando adecuadamente [19,20,42,46].

Figura 2. Algoritmo diagnóstico para síndrome mielodisplásico

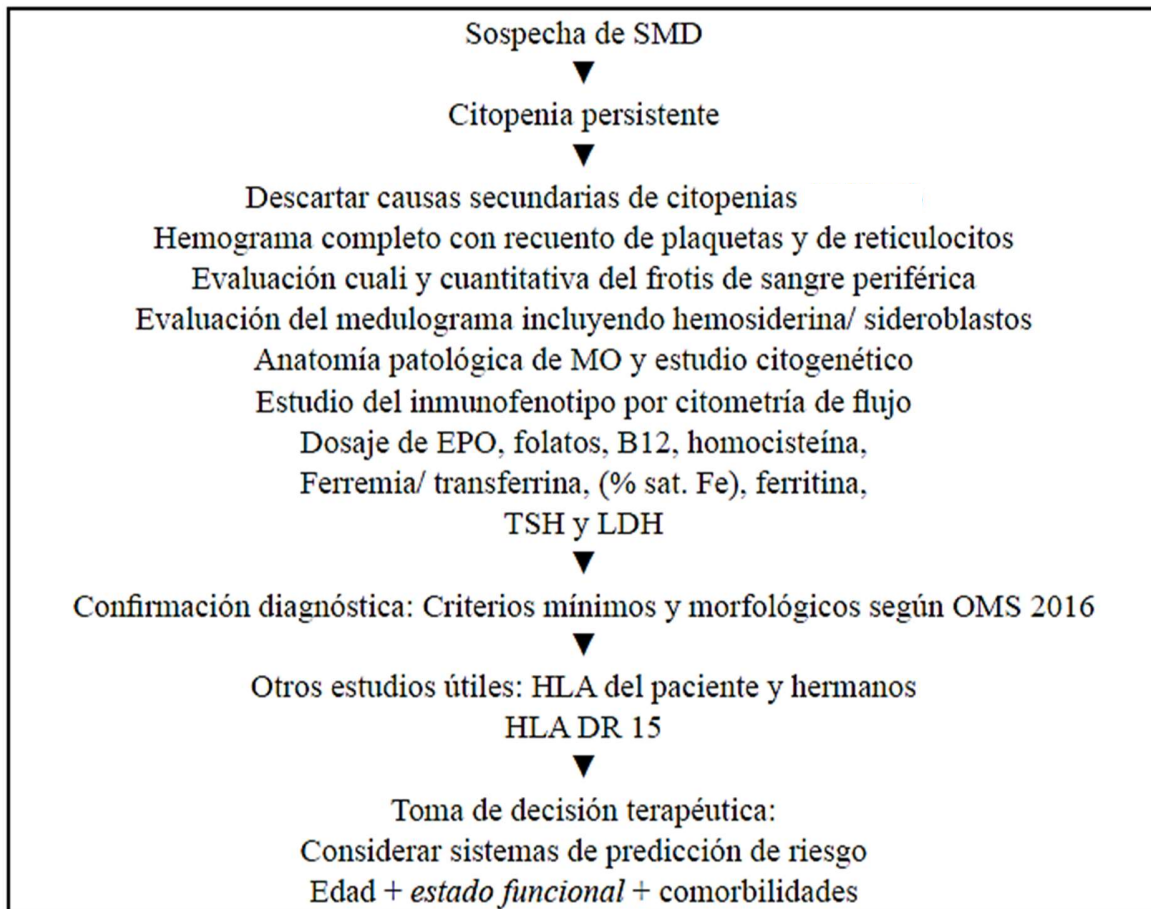


Figura 2. Fuente: Síndromes mielodisplásicos y síndromes de superposición mielodisplasia / neoplasia mieloproliferativa. 2019. SMD: Síndrome Mielodisplásico, MO: Médula Ósea, EPO: eritropoyetina, TSH (hormona estimulante de tirosina, por sus siglas en inglés Tyrosine Stimulated Hormone, LDH, por sus siglas en inglés, Lactate Dehydrogenase, Lactato deshidrogenasa. OMS: Organización mundial de la Salud. HLA: por sus siglas en inglés Human Leukocyte Antigens.

Frotis de sangre periférica

Se examina una gota de sangre al microscopio para identificar cambios inusuales en cuanto a la cantidad, tamaño, forma, apariencia y madurez de diferentes células sanguíneas. En los síndromes mielodisplásicos, las células sanguíneas tienen tamaños o formas anormales. Se debe determinar si hay células blásticas, las cuales normalmente se encuentran en la médula ósea, pero típicamente no se encuentran en la sangre de las personas sanas. En algunos casos de síndromes mielodisplásicos, pueden encontrarse pequeñas cantidades de células blásticas en

la sangre [41,42,43]. La clasificación de la OMS de 2016 recomienda que al menos el 10% de las células de un linaje muestren características displásicas para ser consideradas significativas [9]. Sin embargo, las características displásicas que involucran >10% de un linaje hematopoyético se observan con frecuencia en pacientes con citopenia secundaria reactiva [43, 45].

Eritropoyetina en suero

La eritropoyetina es una sustancia que se produce en los riñones y que estimula a la médula ósea para que produzca más glóbulos rojos. Medir la cantidad de eritropoyetina en la sangre puede servir para determinar si su concentración es baja, ya que un nivel bajo puede causar anemia y ser un signo de que se tiene un problema, tal como un síndrome mielodisplásico. Los niveles séricos de eritropoyetina son relativamente bajos en la mayoría de los pacientes con anemia relacionada con un síndrome mielodisplásico [42, 43,45].

Pruebas de médula ósea: aspiración y biopsia

Para confirmar el diagnóstico de un síndrome mielodisplásico hay que realizar estos 2 estudios. Son procedimientos que se realizan para obtener muestras de médula ósea que se examinan en busca de anomalías. Las muestras, las examina el hematólogo al microscopio para evaluar el tipo, el tamaño, la apariencia y la madurez de las células [42,43]. Para el diagnóstico de un síndrome mielodisplásico, el paciente debe tener menos de 10% de blastos en su médula ósea y sangre. Se considera que un paciente padece leucemia mieloide aguda (AML) si tiene más de 20% de blastos [42].

Pruebas citogenéticas (cariotipo)

Se utiliza una muestra de sangre periférica o médula ósea del paciente a fin de examinar los cromosomas que se encuentran dentro de las células. Es común que las células cancerosas tengan cromosomas anormales. Aproximadamente el 50% de los pacientes con síndromes mielodisplásicos tienen una o más anomalías cromosómicas que pueden observarse en una muestra de sangre al microscopio. Según la clasificación de la OMS de 2016, la presencia de determinadas anomalías citogenéticas asociadas a síndromes mielodisplásicos, siendo las más frecuentes

del (7q), del (5q) y del (17q), quienes son suficientes para confirmar un diagnóstico de síndrome mielodisplásico en un paciente citopénico, incluso si falta displasia significativa [35,44].

Inmunofenotipaje.

Diferentes estudios han publicado la necesidad de incluir la citometría de flujo dentro de los estudios a realizar en pacientes que padecen este síndrome, sustentando que aporta información no evidente en los estudios morfológicos, citogenéticos y moleculares, sobre todo en cuanto a las líneas eritroides y megacariocíticas, así como en pacientes con displasia unilineal donde no se demuestran alteraciones en estos marcadores. Combinaciones de marcadores se han propuesto para estudiar las diferentes alteraciones en pacientes con síndrome mielodisplásico y algunas como la expresión de CD34 con CD7, CD117, CD56 y CD44 vs CD10, CD11b y CD15 se han señalado como asociadas a mal pronóstico. Por lo que, la disminución de la expresión de CD44, CD49e, CD90, CD104 y CD105 y el incremento de CXCL 12 se relacionan con daño de las células mesenquimales y progenitoras hematopoyéticas [47].

Pruebas moleculares

Estas pruebas se pueden realizar con muestras de sangre periférica o de médula ósea para buscar mutaciones en genes que están asociados a los síndromes mielodisplásicos. Ciertas mutaciones están asociadas a desenlaces clínicos previstos, ya sean favorables o desfavorables, por lo que los resultados de las pruebas moleculares se pueden usar para planificar el tratamiento. En los últimos años, a través de varias investigaciones se han identificado varias mutaciones génicas en los pacientes con síndromes mielodisplásicos, en los cuales se concluye que en más del 80%, suele detectarse al menos una mutación. La realización de análisis de mutaciones genéticas en las personas con síndromes mielodisplásicos ha progresado en los últimos años y su disponibilidad para los pacientes es cada vez mayor [42,43,46].

Tratamiento

El tratamiento está diseñado para manejar las complicaciones asociadas con la producción ineficaz de sangre o células, prolongar la supervivencia y curar la enfermedad cuando sea posible [56].

El tratamiento de esta patología es individualizado y depende de:

- La gravedad de los recuentos sanguíneos bajos.
- El riesgo de progresión a leucemia mieloide aguda.
- Anormalidades genéticas detectadas en el análisis citogenético.

El tratamiento elegido depende de varios factores, incluido el tipo exacto de síndrome mielodisplásico que tiene, su edad, otro factor pronóstico y su salud en general [7]. El paso inicial es evaluar la elegibilidad de un paciente para el trasplante alogénico de células madre, que es el único tratamiento potencialmente curativo, pero está asociado con una morbilidad y mortalidad sustanciales [43].

Trasplante alogénico de células madre

Solo una parte de los pacientes con síndrome mielodisplásico de bajo riesgo son candidatos potenciales para el trasplante en el inicio clínico de la enfermedad, sin embargo, se debe evaluar la elegibilidad de todos los pacientes con síndrome mielodisplásico de alto riesgo al momento del diagnóstico [7,43, 56]. Los artículos mencionan que el límite de edad superior convencional para el trasplante es de alrededor de 70 años, pero actualmente se está prestando mayor atención a la edad biológica, con varios centros que realizan trasplantes en pacientes en buena forma de alrededor de 70 años [56, 43]. El trasplante de células madre hematopoyéticas es el tratamiento estándar y potencialmente curativo que da como resultado tasas de supervivencia de 3 a 4 años del 30% al 40% [7,43].

Tratamientos para pacientes de menor riesgo

No todos los pacientes necesitan tratamiento inmediato, pero cuando se requiere tratamiento, el objetivo principal es mejorar las citopenias, principalmente la anemia y mejorar la calidad de vida, por lo tanto, los que tienen un riesgo bajo de progresar a leucemia mieloide aguda pueden estar asintomáticos o pueden requerir tratamientos de apoyo para prevenir las complicaciones asociadas [43, 56].

Vigilancia activa con tratamiento diferido

Los pacientes que cursan con citopenia leve pueden ser compatibles con una buena calidad de vida y por lo regular solo necesitan un seguimiento regular. Se debe realizar una citometría hemática completa cada 3 a 6 meses, con un examen de la médula una vez al año o siempre que haya una disminución clínicamente significativa en los recuentos sanguíneos [43,53,56].

Agentes estimulantes de la eritropoyesis

La administración de agentes estimulantes de la eritropoyesis puede aumentar la producción de glóbulos rojos y mejorar la anemia en pacientes con síndrome mielodisplásicos de bajo riesgo; esta es la primera opción terapéutica para la mayoría de los pacientes con anemia. Los estimulantes de los eritrocitos disminuyen la gravedad de la anemia en 15 a 20% de los pacientes con SMD [53,56].

Lenalidomida en síndrome mielodisplásico con del aislada (5q)

La lenalidomida induce la independencia transfusional en aproximadamente dos tercios de los pacientes con síndrome mielodisplásico de bajo riesgo y del (5q) aislado y en muchos pacientes con una respuesta a la lenalidomida tienen una remisión citogenética, lo que indica claramente que se trata de una verdadera terapia dirigida. Sin embargo, después de 2 a 3 años, la mayoría de los pacientes tienen un resurgimiento del clon del (5q) y una recurrencia de la anemia. La recaída es causada principalmente por la selección de células hematopoyéticas que son resistentes a lenalidomida y con frecuencia portan una mutación somática en TP53 o RUNX1, que típicamente impulsa la transformación leucémica [7,43,46].

Luspatercept en síndrome mielodisplásico con sideroblastos en anillo

Luspatercept es una proteína de fusión recombinante que se une a ligandos de la superfamilia β del factor de crecimiento transformante para potenciar la eritropoyesis en etapa tardía [7,43]. En un estudio en el que participaron pacientes dependientes de transfusiones que padecían síndrome mielodisplásico con sideroblastos en anillo, el tratamiento con luspatercept resultó en independencia de la transfusión en el 38% de los casos [43,47,48].

Terapia inmunosupresora en síndrome mielodisplásico hipoplásico

En un subgrupo de pacientes dependientes de transfusiones que padecían síndrome mielodisplásico hipoplásico, la independencia transfusional se puede lograr con terapia inmunosupresora, principalmente globulina antitimocítica combinada con ciclosporina. Este tratamiento puede considerarse principalmente en personas más jóvenes con un recuento de blastocitos normal que no son candidatos para trasplante alogénico [43].

Transfusión de glóbulos rojos y quelación de hierro

La gran mayoría de los pacientes con síndrome mielodisplásico se vuelven dependientes de las transfusiones regulares de glóbulos rojos durante su curso clínico. Aunque generalmente se usa un nivel de hemoglobina de 8 g/dl como umbral de transfusión, un régimen más liberal puede promover una mejor calidad de vida. Sin embargo, la dependencia de la transfusión puede conducir a una sobrecarga de hierro parenquimatoso y sus consecuencias clínicas [43,44].

Tratamientos médicos para los síndromes mielodisplásicos de alto riesgo

Los pacientes que cursan con un síndrome mielodisplásico de mayor riesgo tienen una esperanza de vida media de menos de 2 años. Para estos pacientes, el tratamiento está dirigido no solo a mejorar las citopenias, sino también a prevenir la evolución a LMA y así prolongar la supervivencia [44].

El uso de un agente hipometilante, ya sea azacitidina o decitabina, representa actualmente el tratamiento inicial más común en pacientes que cursan con este tipo de síndrome de mayor riesgo que no son buenos candidatos para trasplante.

El tratamiento se asocia con una supervivencia prolongada, aunque el beneficio de supervivencia observado en los estudios de la vida real es del orden de unos pocos meses. Desafortunadamente, el tratamiento con azacitidina no elimina los clones fundadores, que continúan impulsando la hematopoyesis y por lo tanto no es curativo [7,8,43].

Quimioterapia intensiva

Con el advenimiento de los agentes hipometilantes, la quimioterapia de tipo LMA se usa con menos frecuencia. No obstante, se puede considerar en pacientes menores

de 60 años que tienen un 10% o más de blastos en la médula ósea sin características citogenéticas adversas y que no son candidatos para trasplante. En pacientes mayores con LMA secundaria, el tratamiento con CPX-351, una encapsulación liposomal de citarabina y daunorrubicina, se ha demostrado que se asocia con una supervivencia prolongada, en comparación con la quimioterapia intensiva convencional [43,48].

Cuidados de apoyo

En los pacientes mayores con SMD, la evaluación geriátrica muestra con frecuencia condiciones coexistentes clínicamente significativas, fragilidad o ambas, que se asocian de forma independiente con una supervivencia deficiente [43]. La elección de un tratamiento que podría proporcionar un pequeño beneficio en la supervivencia, pero con el riesgo de complicaciones graves debe ser evaluado en un proceso de toma de decisiones compartido. Confiar en la atención de apoyo con transfusiones de glóbulos rojos y medicamentos antimicrobianos puede ser una decisión acertada en estos casos [48].

3.4. Anemia de la inflamación

Anemia de la inflamación (AI), más conocida como anemia de enfermedad crónica (AEC), es el segundo tipo de anemia con mayor prevalencia en todo el mundo (después de la anemia por deficiencia de hierro [ADH]) y la entidad anémica más frecuente observada en pacientes hospitalizados o con enfermedades crónicas. Se caracteriza por la producción disminuida de eritrocitos relacionados con infecciones crónicas, enfermedades autoinmunitarias, enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva y algunos cánceres, así como otros padecimientos menos estudiados [49,50,51]. Las estimaciones en la literatura sugieren que hasta el 40% de todas las anemias en todo el mundo pueden considerarse AI [49]. De igual manera sugieren que la AI, a veces se presenta de manera coexistente con una deficiencia de hierro y es mucho más prevalente, también puede afectar a pacientes con enfermedad renal crónica, especialmente los sometidos a diálisis, hemodiálisis y a pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva en quienes la deficiencia afecta el rendimiento cardiovascular [49,50,51]. En el Estudio de Salud

Cardiovascular, el 8.5% de los participantes estaban anémicos según los criterios de la OMS y estos presentaron una mayor prevalencia de comorbilidad asociada y tasas de mortalidad significativamente mayores a 11 años que aquellos sin anemia (57% y 39% respectivamente) [10,51]. A pesar de la alta prevalencia de la AI y sus asociaciones registradas con la progresión de las enfermedades subyacentes, aún no está claro hasta qué punto la AI es simplemente un marcador de la gravedad y/o progresión de las enfermedades subyacentes, así como los resultados de los pacientes a largo plazo [49,52].

Fisiopatología

La AI es directa e independientemente parte de los efectos de una deficiente y disminuida calidad de vida y a pesar de su frecuencia y efecto significativo en la morbilidad y mortalidad, la fisiopatología no se ha logrado comprender por completo [51]. Se cree que la interacción de 3 vías, dependientes de las causas y patrones de inflamación, contribuyen a su aparición, así como la composición genética y la condición premórbida del paciente, como las reservas de hierro preexistentes, la capacidad eritropoyética de la médula y la capacidad de respuesta de la producción renal de eritropoyétina (Epo) a la anemia y a la hipoxia (Figura 3) [50,51].

Incorporación defectuosa de hierro en eritrocitos en desarrollo

Se lleva a cabo la activación inmunológica sistémica que conlleva a cambios profundos en el tráfico de hierro, lo cual resulta en la retención de hierro por parte de los macrófagos y en una reducción de la absorción de hierro en la dieta. Este secuestro de hierro por macrófagos es muy importante, porque el reciclaje del hierro de los eritrocitos senescentes por los macrófagos representa el 90% de las necesidades diarias de hierro para la síntesis de hemoglobina (Hb) y la eritropoyesis [49,50,51]. La hepcidina tiene un papel muy importante en la homeostasis del hierro, por tanto, los cambios en las concentraciones de ésta son clave para la aparición de la anemia inflamatoria [49]. El aumento de las concentraciones de hepcidina, causada por el mismo aumento de Fe, inhibe la absorción de hierro en el duodeno, donde se necesita ferroportina para llevar el hierro dietético absorbido a la circulación, y también actúan sobre los macrófagos para bloquear la liberación de hierro reciclado de los eritrocitos senescentes al plasma y por el contrario la

disminución de hierro suprime la producción de hepcidina, incrementando así la absorción del hierro [49,52]. Varias citocinas tienen un impacto directo sobre la homeostasis del hierro duodenal o macrófago. El factor de necrosis tumoral (TNF) reduce la absorción de hierro duodenal mediante un mecanismo poco caracterizado, pero independiente de la hepcidina. Las citocinas IL-1, IL-6, IL-10 o TNF, promueven la adquisición de hierro en los macrófagos a través del receptor de transferrina [49, 50, 52]. Una vez que el hierro es adquirido por los macrófagos, se almacena principalmente dentro de la ferritina, la principal proteína de almacenamiento de hierro cuya expresión es inducida masivamente por el hierro de los macrófagos, el hemo y las citocinas [49, 50]. Todos estos eventos conducen a eritropoyesis restringida en hierro y los cambios característicos en la homeostasis sistémica del hierro observados en la AI: hipoferremia e hiperferritinemia [49].

Falta de respuesta a la eritropoyetina y disminución de la sensibilidad de los precursores eritrocitarios a eritropoyetina.

El segundo factor patogénico es el deterioro de la eritropoyesis independiente del hierro y la hepcidina. Es causado, en parte, por una producción reducida y/o una actividad biológica reducida de la hormona Eritropoyetina (Epo) en el entorno inflamatorio, que puede deberse, en parte a los efectos inhibidores de las citocinas, como IL-1 e IL-6 y TNF $-\alpha$, sobreestimulación de Epo mediada por hipoxia al interferir con la transcripción mediada por GATA-2 o HNF4 o al causar daño de Epo mediado por radicales, producidas por células epiteliales renales [49,50,51]. Epo ejerce sus efectos biológicos después de unirse a su receptor eritroide homodimérico a través de cascadas de señalización mediadas por JAK / STAT.

La eficacia de la señalización mediada por Epo se reduce y se vincula inversamente a los niveles circulantes de IL-1 e IL-6, indicando hiporreactividad impulsada por la inflamación de los EpoR (Receptores de Epo) [49,50]. La proliferación y diferenciación de las células eritroides se ven perjudicadas por el efecto embotado de Epo y por la limitación del hierro a través de la hepcidina y las citocinas [50, 53, 54].

Disminución de la supervivencia de eritrocitos

Una vida útil acortada de los eritrocitos ha sido ampliamente documentada en el entorno inflamatorio y se ha atribuido a una mayor eritrofagocitosis por macrófagos hepáticos y esplénicos [50].

Anemia en la enfermedad renal crónica

Anemia es una complicación frecuente de la ERC y se asocia a una disminución en la calidad de vida de los pacientes además de aumentar la morbimortalidad y de progresión de las ERC. Se define como la situación en la que la concentración de hemoglobina (Hb) en sangre se encuentra 2 desviaciones estándar por debajo de la concentración media de Hb de la población general, corregida por edad y sexo [52,53].

Figura 3. Esquema de la fisiopatología de las anemias de la inflamación

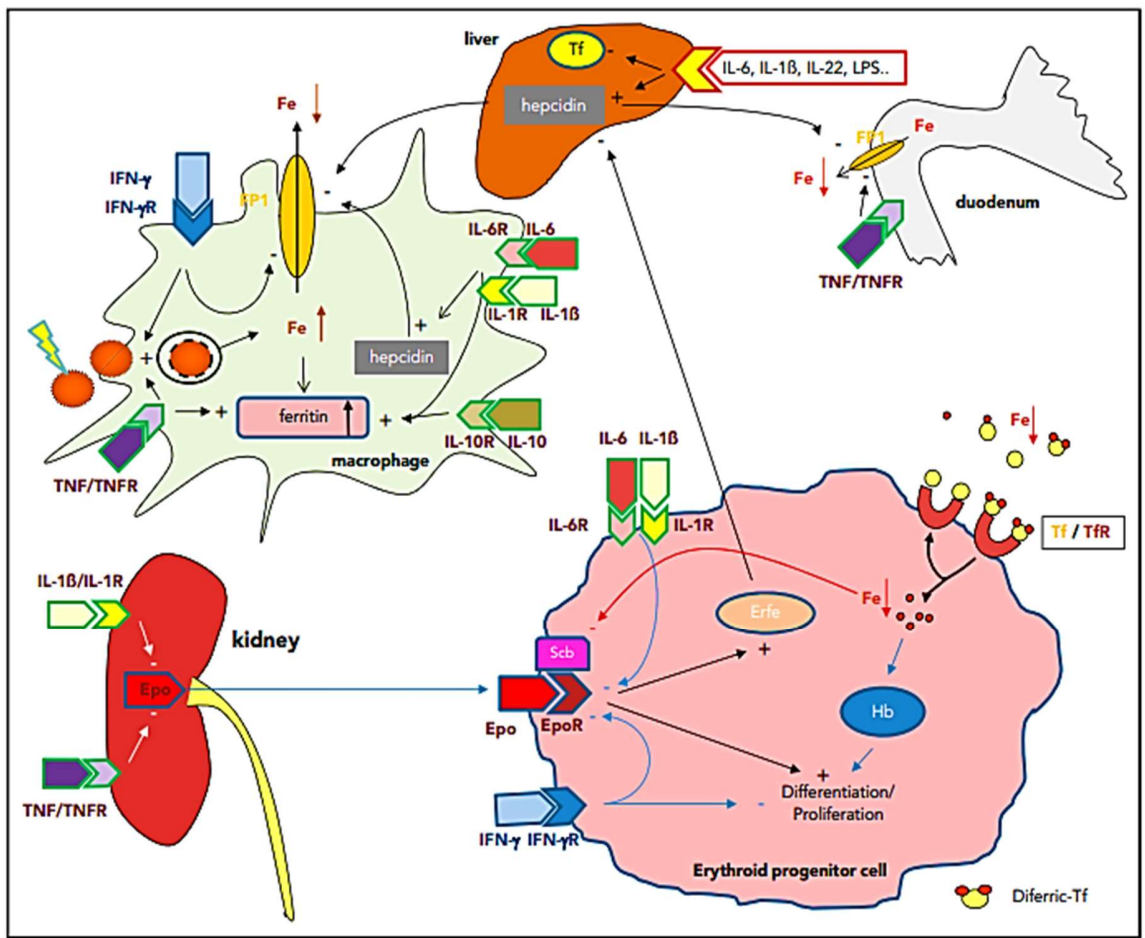


Figura 3. La inflamación sistémica da como resultado la activación de las células inmunitarias y la formación de numerosas citocinas. La interleucina (IL-6) y la IL-1b, así como el lipopolisacárido (LPS), son potentes inductores del regulador principal de la homeostasis del hierro, hepcidina, en el hígado. La hepcidina provoca la retención de hierro en los macrófagos al degradar el único exportador de hierro celular conocido, la ferroportina (FP1); por el mismo mecanismo, bloquea la absorción de hierro de la dieta en el duodeno. Varias citocinas, promueven la captación de hierro en los macrófagos, aumentan su ingestión por los macrófagos y provocan un almacenamiento de hierro al estimular la producción de ferritina y bloquear la exportación de hierro mediante la inhibición transcripcional de la expresión de FP1, por lo reduce la disponibilidad de este metal para los progenitores eritroides. Da como resultado los cambios típicos de la AI (Hipoferrremia e hiperferritinemia). La IL-1 y el TNF inhiben la formación de la eritropoyetina (Epo) de los glóbulos rojos por las células epiteliales del riñón. Epo estimula la proliferación y diferenciación de las células progenitoras eritroides, pero la expresión de su receptor eritroide (EpoR) y la señalización mediada por EpoR son inhibidas por varias citocinas. Además, las citocinas pueden dañar directamente a los progenitores eritroides o inhibir la biosíntesis del hemo mediante la formación de radicales o la inducción de procesos apoptóticos. Los progenitores eritroides adquieren hierro principalmente a través de endocitosis mediada por transferrina-hierro/receptor de transferrina (Tf / TfR). La deficiencia de hierro eritroide limita la biosíntesis de hemo y hemoglobina (Hb), así como reduce la expresión y señalización de EpoR a través de la expresión embotada de Scribble (Scb). Además, la actividad de señalización reducida de Epo/EpoR altera la inducción de eritroferona (Erfe), que normalmente inhibe la producción de hepcidina.
Fuente: Anemia of inflammation. American Society of Hematology, 2019.

Se estima que en pacientes que requieren diálisis, la prevalencia de la anemia es del 100% [55]. Cuando se detecta la presencia de anemia en pacientes con ERC en hemodiálisis, es importante considerar la probable presencia de otras comorbilidades [53]. La causa de anemia en estos pacientes con ERC puede desarrollarse en respuesta a estas múltiples causas, siendo la deficiencia de eritropoyetina la causa principal, asociada con la ERC. [52,53] y se considera una anemia hipoproliferativa [54]. La anemia en estos pacientes puede aparecer desde estadios precoces (estadios 2 y 3 de las guías KDIGO), con descensos de la Hb cuando la tasa de filtrado glomerular estimado (FGe) se sitúa alrededor de 70 ml/min/1,73 m² (hombres) y 50 ml/min/1,73 m² (mujeres). Sin embargo, lo más habitual es que aparezca en estadio 4 (incluso antes en pacientes diabéticos) y que se agrave a medida que progresa la ERC [53,54].

Diagnóstico de la anemia de la enfermedad renal crónica

La anemia asociada a ERC es habitualmente normocítica y normocrómica y sin ferropenia (ferritina > 100 ng/ml e índice de saturación de transferrina [IST] > 20%) [54]. Se debe recordar que el diagnóstico de anemia de causa renal es un diagnóstico de exclusión. Según las guías KDIGO 2012 deberían medirse los niveles de hemoglobina en pacientes con ERC:

- a) En pacientes sin anemia conocida los niveles de Hb deben medirse cuando esté clínicamente indicado (desarrollo de síntomas de anemia: astenia, disnea, taquicardia, etc.) [54,55] y:
- Al menos 1 vez al año en pacientes con ERC de estadio 3 (FGe 60-30 ml/min/1,73 m²).
 - Al menos 2 veces al año o en pacientes con estadio 4-5 que no estén en diálisis (FGe < 30 ml/min/1,73 m²).
 - Al menos cada 3 meses en pacientes con estadio 5 diálisis (ERC-5D) en hemodiálisis (HD) o diálisis peritoneal (DP).
- b) En pacientes con anemia y no tratados con AEE-EPO deben medirse los niveles de Hb cuando esté clínicamente indicado [54,55] y:
- Al menos cada 3 meses en pacientes con ERC estadios 3-5 que no estén en diálisis (ERC-ND) o estadio 5D en DP.
 - Mensualmente en pacientes con ERC 5D en HD.
- c) En pacientes con anemia y tratados con AEE-EPO deben medirse los niveles de Hb cuando este clínicamente indicado y:
- Mensualmente en la fase de corrección.
 - En fase de mantenimiento: en pacientes con ERC-ND al menos cada 3 meses y en pacientes con ERC-5D en HD mensualmente y cada 2 meses en pacientes con ERC-5D en DP.

El estudio inicial de la anemia que se sospecha de origen renal debe incluir siempre [54,55]:

- Citometría completa con hemoglobina, índices de los hematíes (VCM, HCM), recuento leucocitario (y diferencial) y recuento plaquetario.
- Reticulocitos absolutos.
- Parámetros del metabolismo férrico: hierro, ferritina, transferrina e índice de saturación de la transferrina.
- Vitamina B12 y ácido fólico.

El estudio inicial de la anemia que se sospecha de origen renal debe incluir siempre [44,54,55]:

- Hemograma completo con hemoglobina, índices de los hematíes (VCM, HCM), recuento leucocitario (y diferencial) y recuento plaquetario.
- Reticulocitos absolutos.
- Parámetros del metabolismo férrico: hierro, ferritina, transferrina e índice de saturación de la transferrina.
- Vitamina B12 y ácido fólico.

Tratamiento de la anemia en la enfermedad renal crónica

Se basa en la terapia con hierro y agentes estimulantes de la eritropoyetina (AEE-Epo) [54,55].

Indicaciones de la ferroterapia

El déficit de hierro es frecuente en pacientes con ERC y puede causar anemia e hiporrespuesta a los AEE-Epo, por lo que debe corregirse a fin de asegurar una optimización de la eritropoyesis [54,55]. La administración de hierro puede aumentar los niveles de hemoglobina e incluso en algunos pacientes, permite conseguir los niveles de hemoglobina objetivo. Si el paciente recibe AEE-Epo, también deben asegurarse estos parámetros antes y durante el tratamiento, a fin de conseguir una adecuada respuesta y reducir las dosis de AA-Epo [52,54].

Definición del déficit de hierro en la enfermedad renal crónica

- Déficit absoluto: depleción de reservas férricas. Concentración sérica de ferritina < 100 ng/ml e IST < 20% [53].
- Déficit funcional: IST < 20% y una concentración de ferritina normal/alta. En este caso las necesidades de hierro para la eritropoyesis en la médula ósea exceden la capacidad de liberación desde el sistema retículo-endotelial [53].

Indicación del tratamiento en pacientes con enfermedad renal crónica

- Si existe un déficit absoluto de hierro (ferritina < 100 ng/ml e IST < 20%) [53].
- Si se desea un aumento de la concentración de Hb sin iniciar AEE-Epo y el IST es <25% y ferritina < 200 ng/ml en ERC-ND (o ferritina < 300 ng/ml en ERC-5D) [53].

- En pacientes con ERC que reciben tratamiento con AEE-Epo si se desea un aumento de los niveles de Hb o reducir la dosis de AEE-Epo si el IST < 30% y ferritina < 300 ng/ml [53].

Los objetivos serán mantener la ferritina debe ser entre 200-500 ng/ml; IST ~30%, sin superar estas cifras [54].

La determinación de los parámetros férricos tras un ciclo de hierro intravenoso debe ser de al menos 15 días después de la última dosis de hierro intravenoso para ser fiables. Dado que la ferroterapia intravenosa requiere su administración en un centro hospitalario, su indicación es motivo de remisión a nefrología [53,54]. En pacientes con ERC en diálisis peritoneal que presenten déficit férrico absoluto o funcional, especialmente si reciben AEE-Epo [53,54].

Indicación del tratamiento con agentes estimulantes de eritropoyesis-eritropoyetina en la enfermedad renal crónica

Después descartar o corregir otras causas de anemia, el paciente presenta unos parámetros férricos adecuados y la hemoglobina es ≤ 10 g/dl, se enviará al paciente a nefrología para valorar el tratamiento con AEE-Epo ya que los objetivos de Hb serán entre 10 y 12 g/dl con el tratamiento con AEE, valorando síntomas y comorbilidades, no deberán alcanzarse valores de Hb ≥ 13 g/dl de forma intencionada [54].

El objetivo de Hb se individualizará para cada paciente en función de su edad, grado de actividad y comorbilidades asociadas, pero no deben alcanzarse valores de Hb ≥ 13 g/dl de forma intencionada [55].

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

De lo expuesto con anterioridad y debido a que en el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores al Servicio de los Poderes del Estado de Puebla (ISSSTEP), sede en la que se llevó a cabo el desarrollo del protocolo, se atiende a pacientes con ambos diagnósticos en el grupo de edad que hemos elegido tamizar y que además cumplen con las características mencionadas, son atendidos en los servicios de hematología y nefrología, de manera que nos hemos planteado como problema de investigación determinar la incidencia del síndrome mielodisplásico en pacientes renales crónicos que persisten con anemia y que además no responden al tratamiento con la eritropoyetina, en los cuales se han descartado otras causas secundarias de anemia (carenciales o infiltrativas) ya que resulta claramente que el síndrome mielodisplásico es una entidad de suma importancia que debe descartarse en este tipo de pacientes, debido a la complejidad que ésta conlleva, porque puede afectar a las 3 series hematopoyéticas, fomentando así la aparición de más comorbilidades, aunado a que esta patología requiere otro tipo de manejo, pudiendo necesitar incluso quimioterapia o transfusiones. Es de suma importancia reconocer que México es un país cuenta con una alta incidencia de enfermedades crónicas como diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica, las cuales son las principales enfermedades causantes de enfermedad renal crónica, lo que podría explicar la frecuente aparición de estos nuevos casos en este tipo de pacientes, por lo que es de suma importancia determinar una incidencia para considerar a esta patología como posible causa de anemia, en pacientes renales crónicos que no responden a la eritropoyetina, y que cuentan con un perfil de hierro y niveles de hormona paratiroidea dentro de rangos normales, ayudando así a la detección temprana de la patología y así poder implementar medidas que impidan su progresión y favorezcan el pronóstico del paciente, ayudándolo a tener una mejor calidad de vida, ya que como bien es sabido la persistencia de la anemia puede llevar a la aparición de problemas cardiovasculares.

5. OBJETIVOS

5.1 General

Determinar la incidencia del síndrome mielodisplásico en pacientes renales crónicos con anemia, que no responden al tratamiento con eritropoyetina en el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores al Servicio de los Poderes del Estado de Puebla en el periodo de 2006-2021.

5.2 Específicos

1. Identificar a grupos de riesgo que puedan padecer síndrome mielodisplásico.
2. Determinar la incidencia de síndrome mielodisplásico con base al número de pacientes con enfermedad renal crónica que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.
3. Identificar la distribución, edad, género y estadio de enfermedad renal crónica en aquellos pacientes que se diagnostiquen con síndrome mielodisplásico.
- 4.- Describir la respuesta en aquellos pacientes que recibieron tratamiento para la mielodisplasia.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo, transversal en el que se seleccionaron los pacientes registrados en la base de datos del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores al Servicio de los Poderes del Estado de Puebla (ISSSTEP), los cuales se encuentran a esta institución para su control y tratamiento, entre el 1 de enero de 2006 y 31 de julio de 2021.

Se realizó una búsqueda minuciosa en plataformas como PubMed, UptoDate, biblioteca virtual de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP), biblioteca virtual de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Revistas internacionales y nacionales de hematología, así como en páginas oficiales de la Organización Mundial de la Salud, no se aplicaron restricciones de idioma a la búsqueda.

Los datos de este trabajo se obtuvieron utilizando un formulario de extracción de datos en Excel, desde el sistema de expedientes clínicos electrónicos y físicos del departamento de tecnologías de la información, mediante la solicitud por escrito, asegurando la confidencialidad de los nombres y datos de los pacientes. De un total de 410 pacientes atendidos por el servicio de nefrología, por enfermedad renal crónica y tratamiento sustitutivo, ya sea diálisis con un total de 286 o hemodiálisis con 124 pacientes y que además presentaban anemia, se seleccionaron a aquellos pacientes enviados al servicio hematología debido a que presentaban anemia a pesar de contar con el tratamiento correcto, reduciendo la población a un total 41 pacientes, de los cuales finalmente se incluyeron solo a aquellos pacientes que contaban con dosis máxima de agente estimulante de la eritropoyetina, con niveles dentro de parámetros normales de la hormona paratiroidea y con un perfil de hierro que no indicará la deficiencia de éste, así como pruebas de funcionamiento renal con valores extremadamente altos, contando así con un universo de 25 pacientes que cumplen con todas estas características. El análisis estadístico se realizó con la plataforma de Excel, para lo cual se utilizaron gráficas y tablas, representando valores absolutos y valores porcentuales de las variables cualitativas utilizadas en esta investigación y así determinar la incidencia del síndrome mielodisplásico, el cual es el objetivo del presente trabajo.

7. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes adultos (>18 años) de ambos sexos, con diagnóstico de enfermedad renal crónica y anemia, que tengan fallo al tratamiento con eritropoyetina.
- Pacientes con perfil de hierro dentro de parámetro normales.
- Pacientes con niveles de hormona paratiroidea dentro de parámetros normales para pacientes renales crónico.
- Pacientes con diagnóstico de síndrome mielodisplásico y enfermedad renal crónica diagnosticados en el servicio de hematología en el ISSSTEP.

8. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico de enfermedad renal crónica y anemia menores de 18 años.
- Pacientes con anemia inflamatoria.
- Pacientes con perfil de hierro anormal.
- Pacientes con niveles fuera de rangos normales de hormona paratiroidea.

8. RESULTADOS

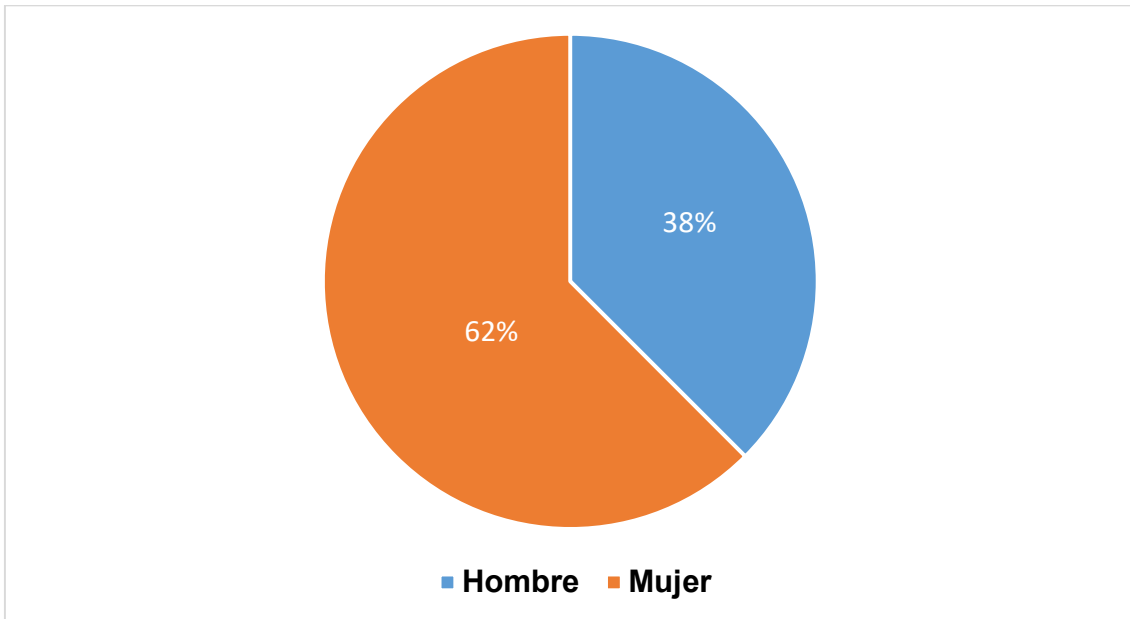
El presente estudio comprendió un periodo del 1 de Enero del 2006 hasta el 31 de julio del 2021, en el que se estudiaron a aquellos 41 pacientes con enfermedad renal crónica que cursaban con anemia, a pesar de tener dosis terapéutica máxima con los agentes estimulantes de la eritropoyesis, pacientes registrados en la base de datos del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores al Servicio de los Poderes del Estado de Puebla (ISSSTEP) y aplicando los criterios de inclusión y exclusión, la población estudiada fue de 25 pacientes, dentro de los cuales se diagnosticaron 8 pacientes con síndrome mielodisplásico, el cual era el origen de la anemia a pesar de contar con tratamiento de dosis máxima de eritropoyetina y después de haber descartado otras posibles causas de anemia. Se determinó que la incidencia de síndrome mielodisplásico, dentro de los pacientes que cursan con enfermedad renal crónica, diagnosticados y tratados en el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores al Servicio de los Poderes del Estado de Puebla (ISSSTEP), teniendo como base un total de 8 pacientes que cumplen con los criterios de inclusión y exclusión para nuestra investigación y que la población de pacientes con enfermedad renal crónica, que además cursan con anemia es de 410, del ISSSTEP, la incidencia es de 1.9%.

$$\text{Tasa de incidencia} = \frac{\text{Número de casos}}{\text{Población total en riesgo}} \times 100$$

$$\text{Tasa de incidencia} = \frac{8}{410} \times 100 = 1.9\%$$

Dentro de esta población estudiada se establece que el género que predominó fue el femenino, con 5 pacientes, representando el 62 % de la población total, mientras que el género masculino representó el 38%, con 3 pacientes (Gráfico 1).

Gráfico 1. Distribución del género de los pacientes estudiados



Fuente: elaborado por el tesista

Tabla 3. Distribución de las edades de los pacientes diagnosticados con síndrome mielodisplásico

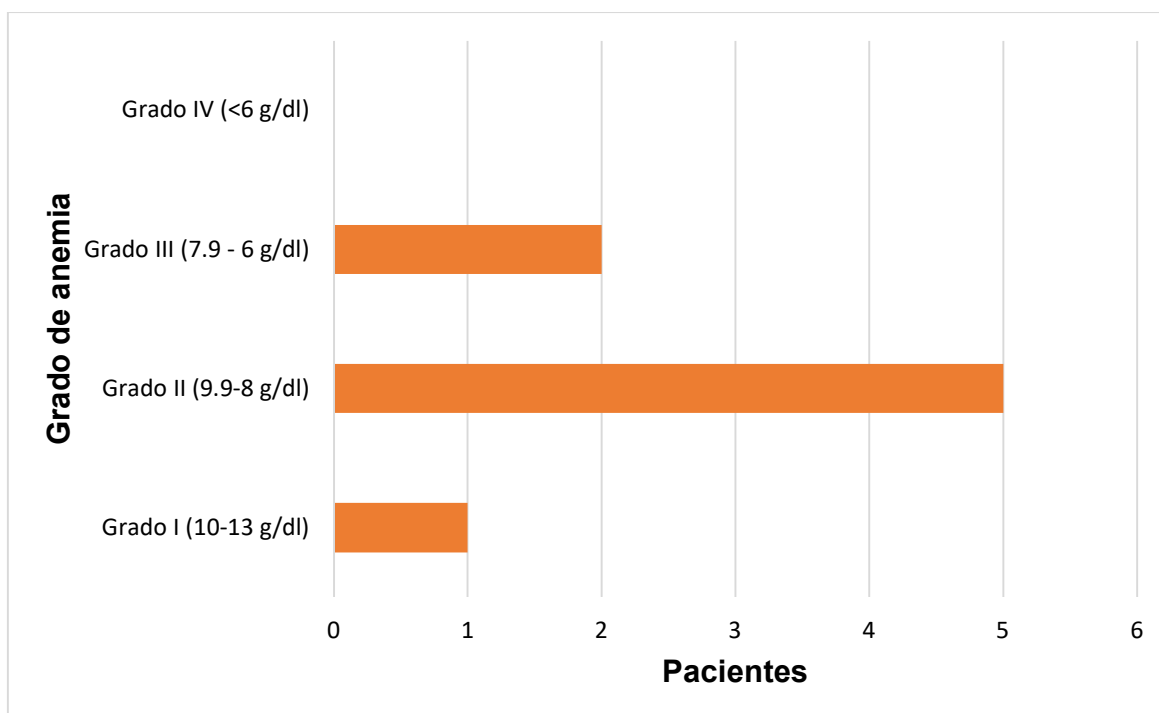
Rango de edades	Número de pacientes
18 - 30 años	1
31 - 40 años	0
41 - 50 años	0
51 - 60 años	3
61 - 70 años	2
71 – 80 años	1
81 – 90 años	1

Fuente: elaborado por el tesista

Respecto al grupo de edad más afectado, se encuentra los pacientes con edad de 51-60 años reportando 3 pacientes lo que equivale a 38% del total de diagnosticados (Tabla 3). El segundo grupo con más pacientes corresponde al de 61-70 años, que cuenta con 2 pacientes, lo que corresponde a 26%. En el resto de los grupos, es decir, en los de 71-80, 81-90 y 18-30 años, se observa solo 1 persona, lo que equivale al 13% en cada uno de ellos, siendo de relevancia el paciente de este último grupo.

Se observó que el principal motivo de consulta en el servicio de hematología era la persistencia de la anemia, a pesar de contar con tratamiento adecuado con hematínicos y agentes estimulantes de la eritropoyesis (eritropoyetina), por lo cual se puede observar (Gráfico 2) que 5 pacientes se encontraban con anemia grado II de la OMS, lo que equivale al 63%, el siguiente grupo con mayor número de pacientes es el anemia grado III, con 2 pacientes lo que equivale al 25% y por último en el grupo de anemia grado I, que solo tenemos a un paciente, lo que equivale al 12%.

Gráfico 2. Distribución del grado de anemia, de acuerdo a la OMS



Fuente: elaborado por el tesista

En el resto de resultados de laboratorios de hematología, se puede determinar que solo 2 de los pacientes (Tabla 4) contaban con alguna otra alteración hematológica, además de la anemia, como leucopenia y trombocitopenia, lo que equivale al 25%, en cada uno de estos parámetros analizados.

Tabla 4. Distribución de otras manifestaciones hematológicas

Manifestaciones hematológicas	Número de pacientes
Leucopenia	2
Trombocitopenia	2

Fuente: elaborado por el tesista

Conforme al perfil de hierro, se puede observar que la mayoría de los pacientes cursaba con un aumento hierro antes del diagnóstico, ya que el total de los 8 pacientes contaba con un hierro por arriba de parámetros normales, según la referencia de laboratorio clínico del ISSSTEP, de entre 35.5% y 44.9 % para mujeres adultas y entre 38.3 y 48.6% para hombres adultos. Además de que todos presentaron valores normales de ferritina, dentro de 24 a 33.6 microgramo/litro para hombres y 11 a 30.7 microgramos/litro para mujeres (Tabla 5 y 6).

Tabla 5. Valores de hierro, obtenidos los pacientes estudiados

Valores normales de Hierro	Pacientes dentro de parámetros normales	Paciente por arriba de parámetros normales
Para mujeres: 35.5 y 44.9microgram/litro	0 pacientes	8 pacientes
Para hombres: 38.3 y 48.6 % %microgramo/litro	0 pacientes	8 pacientes

Fuente: elaboración por el tesista

Tabla 6. Valores de ferritina de los pacientes estudiados

Valores normales de ferritina	Pacientes dentro de parámetros normales	Paciente por arriba de parámetros normales
Para mujeres: 24-336 microgram/litro	0 pacientes	8 pacientes
Para hombres: 11-307 microgramo/litro	0 pacientes	8 pacientes

Fuente: elaborado por el tesista

En el resto de laboratorio podemos encontrar que el 100% de los pacientes que fueron diagnosticados contaban con hormona paratiroidea (Tabla 7) dentro del rango normal cuando fueron referidos al servicio de hematología, para continuar con su estudio.

Tabla 7. Valores de hormona paratiroidea de la población estudiada

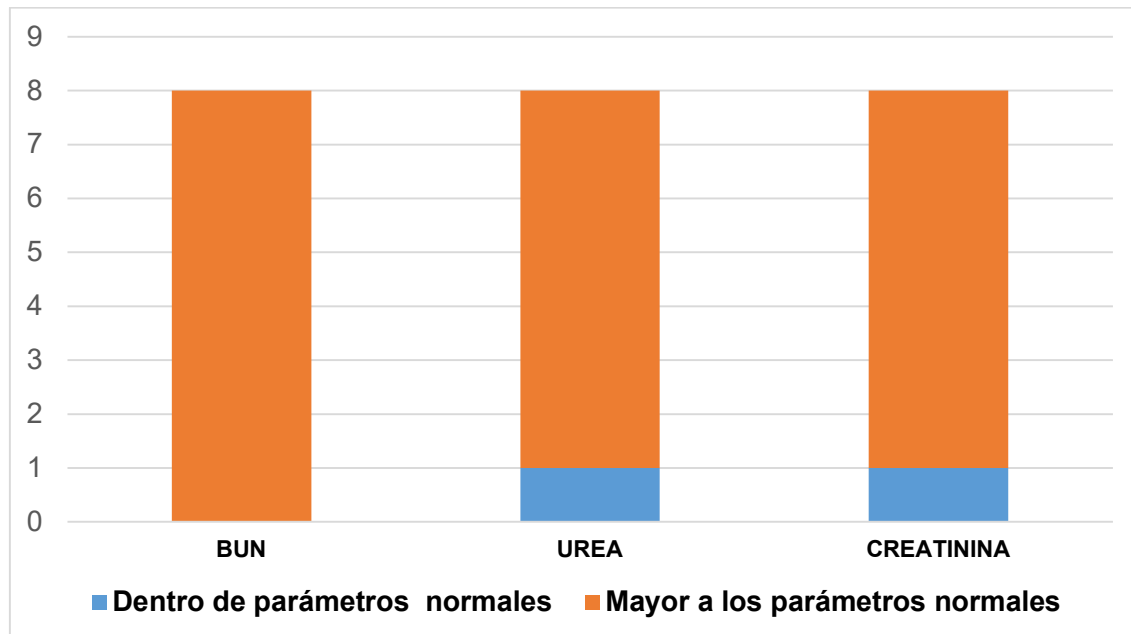
Valor de hormona paratiroidea en pacientes con ERC	Pacientes
<300 pg/ml	8

Fuente: elaboración por el tesista. Valor de referencia tomado de la revista Argentina de endocrinología y metabolismo, en su publicación: Hiperparatiroidismo secundario a insuficiencia renal.

Por parte del servicio de nefrología, para monitorizar la evolución de la enfermedad renal crónica, en los pacientes que referían al servicio de hematología, se utilizaron los parámetros de BUN, urea y creatinina, con lo cual se pueden determinar que solo el 13% del total presentaban urea y creatinina dentro de parámetros normales, a diferencia del 87% restante que se encontraba por arriba de los parámetros

normales de referencia, antes del diagnóstico, por lo cual se puede indicar que la mayoría de los pacientes presentaban descontrol a nivel renal. (Gráfico 3).

Gráfico 3. Repartición de resultados de laboratorio de BUN, urea y creatinina en población estudiada.



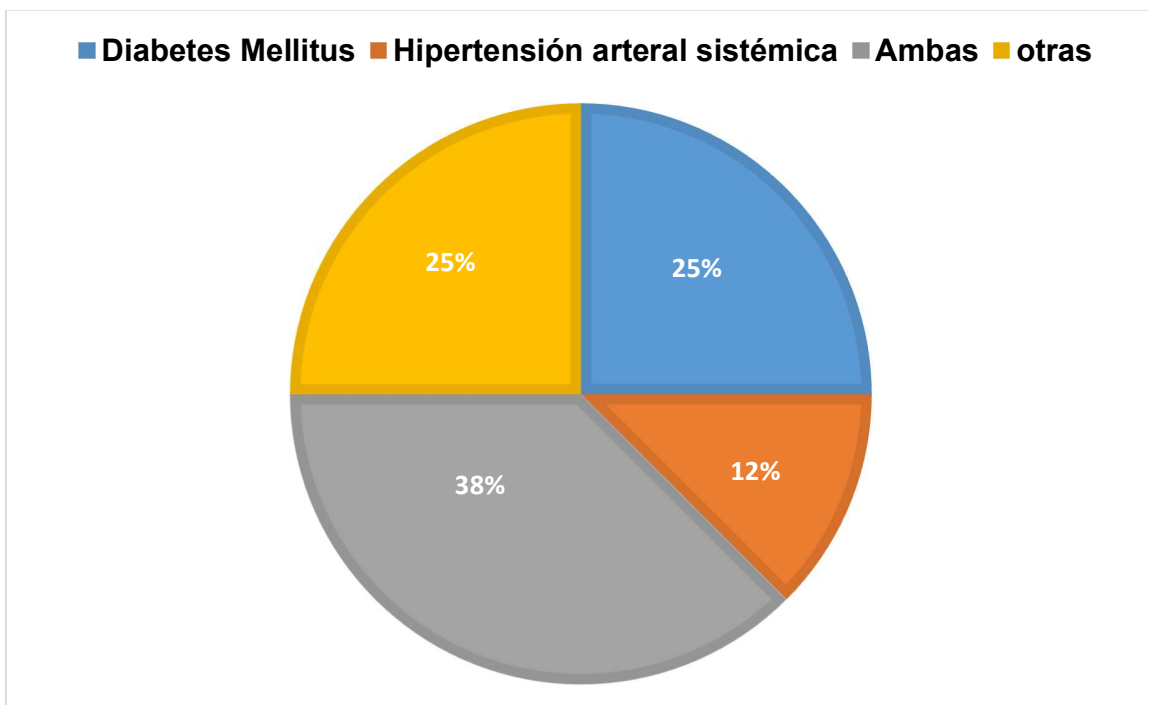
Fuente: elaborado por el tesista. Valores de referencia obtenidos por el laboratorio clínico del ISSSTEP: BUN: 7.00 - 18.00 mg/dl, urea: 16.60 - 48.50 mg/dl y creatinina: 0.50 - 1.20 mg/dl

Conforme a la enfermedad renal crónica, podemos indicar que los pacientes que fueron diagnósticos con esta enfermedad, el 38% era secundaria a 2 patologías crónicas de alta prevalencia que son muy frecuentes en nuestro país, diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sistémica, la mayoría con enfermedades de larga evolución, el resto de los pacientes era secundaria a solo una de estas 2 patologías ya mencionadas, y solo 1 era secundaria a una cuestión renal genética, la hipoplasia renal (Gráfico 4).

Con los datos obtenidos (Gráfico 5) podemos observar que la mayoría de los pacientes se encontraban en estadios avanzados, predominando el estadio III ya que 3 pacientes fueron detectados en este estadio, antes del diagnóstico representando el 38%, se puede observar con estos resultados que solo 1 de los pacientes se encontraba en el estadio más avanzado (V) de la enfermedad y el resto

de los pacientes se puede determinar que se encontraban en estadios IV y II de la enfermedad renal crónica, representando el 26% en cada una de estas categorías. Todas estas categorías fueron asignadas según las guías Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO, por sus siglas en inglés), del 2012.

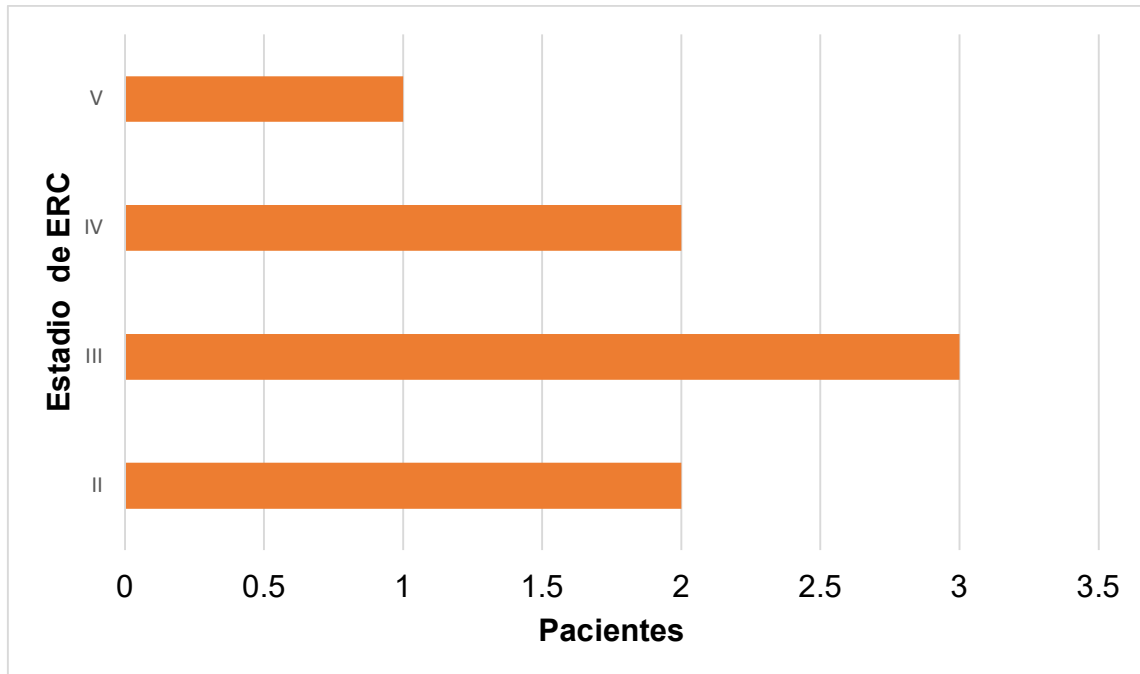
Gráfico 4. Redistribución de las causas de ERC en pacientes estudiados



Fuente: elaborado por el tesista

Con el gráfico 6, podemos observar que el 100% de los pacientes ya contaba con un tratamiento sustitutivo de la ERC, con lo cual se determinó que el 75% de los pacientes es a base de hemodiálisis, contando con la representación de 6 pacientes y el 25% restante con diálisis peritoneal, con un total de 2 pacientes.

Gráfico 5. Distribución de los estadios de ERC, en pacientes estudiados

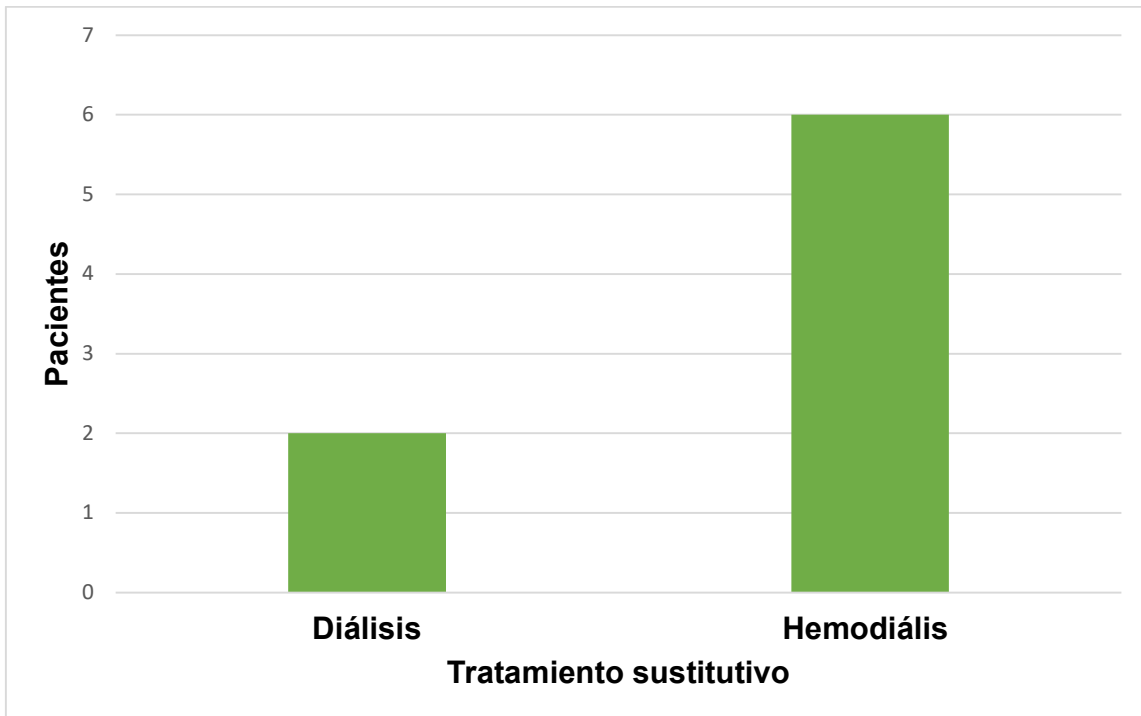


Fuente: elaborado por el tesista. Estadios de ERC, según las guías KDIGO 2012.

Para el diagnóstico de síndrome mielodisplásico, es necesario contar con los estudios de inmunofenotipo de médula ósea y biopsia de hueso, para complementar el diagnóstico y así poder clasificar y dar un pronóstico a los pacientes. Por lo cual, obtuvimos como resultado que el 100% de los pacientes contaba con hipocelularidad de menos del 20% en el reporte de patología de la biopsia, sin reportar el porcentaje exacto, con lo cual se demostró las pocas células que llegaban a cabo la formación de células sanguíneas y en el 63% de la población estudiada se reportaron biopsias de médula ósea con solo 4 espacios intertrabeculares, lo que representa el 50%, en los cuales predominaba tejido adiposo. En el 25% se reportó diseritropoyesis y megacariopoyesis, así como de igual manera el 25% reportó hiperplasia de serie eritroide. 1 de los pacientes presentó normocelularidad con diseritropoyesis, compatible con síndrome mielodisplásico. Otro de los pacientes reportó médula ósea y coágulo hipocelular

para la edad, con maduración de series eritroide y mieloide, sin criterios histológicos de displasia.

Gráfico 6. Distribución de tratamiento sustitutivo de los pacientes con ERC previo



Fuente: elaborado por el tesista

Conforme a los estudios de inmunofenotipo, cabe recalcar que solo se cuenta con el reporte de 4 de los 8 pacientes, en los cuales podemos observar que nos informan que no hay células con fenotipo neoplásico, pero si se observaron cambios en el patrón de la serie granulocítica, similares a los que se presentan en síndrome mielodisplásico, en uno de los informes reportan una frecuencia alta de granulocitos del 81.4% (Figura 4) y en otro de 79.5%.

Cuando ya tenemos el diagnóstico de síndrome mielodisplásico, mediante el algoritmo utilizado en el ISSSTEP para esta población de riesgo y conocemos la situación en la que se presenta el paciente al momento del diagnóstico, es decir, con los auxiliares diagnósticos, debemos de clasificar a los pacientes de acuerdo a la clasificación de la OMS 2016, para definir un tratamiento específico y un pronóstico.

Figura 4. Resultado de inmunofenotipo, de uno de los pacientes estudiados.

Paciente: 2102250171 Maria Elena Tirado Fernandez Empresa: Instrumentos Y Equipos Falcon Sa De Cv
 Edad: 72 años Sexo: Femenino Expediente: 5386712 / 1 Impresión: 04/03/ :* Completo

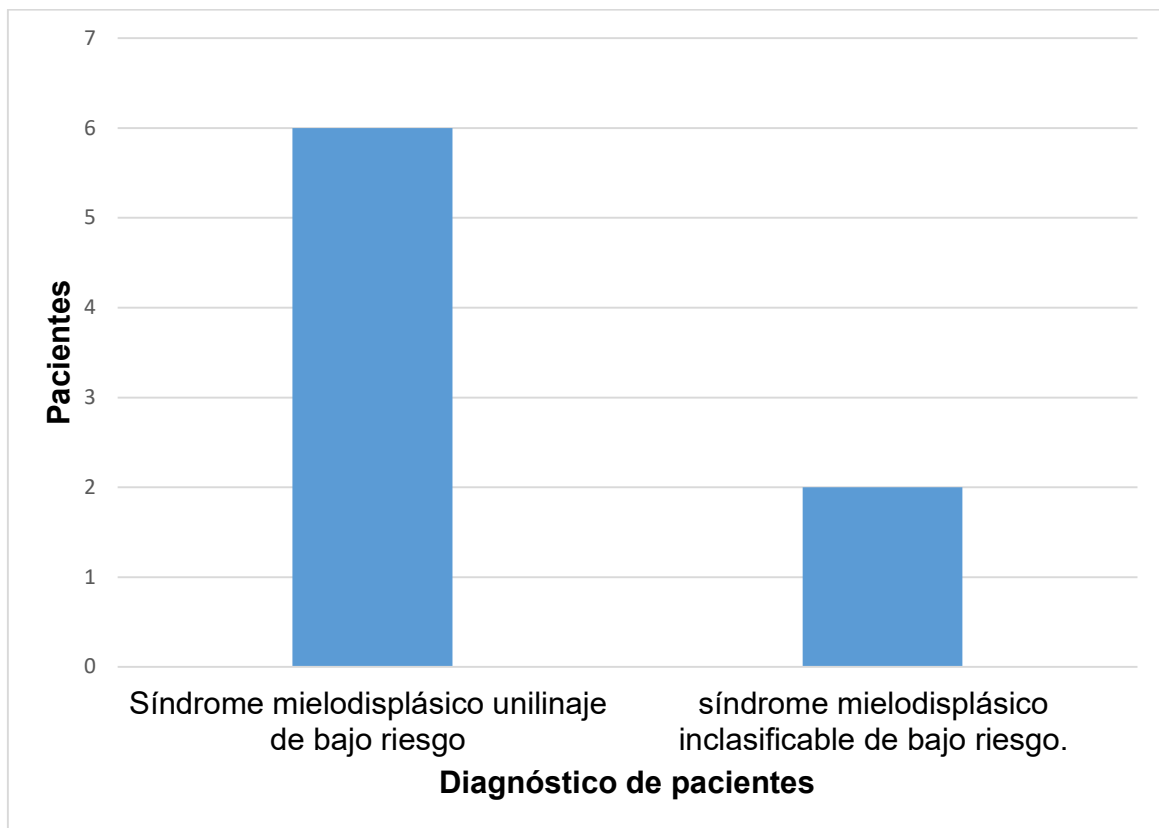
INMUNOFENOTIPO (2) Centro de proceso: LCP

Muestra: VARIOS
 Método: CITOMETRIA DE FLUJO

Examen	Intervalo de referencia	Resultado	Indicador
ESPECIMEN:			
MEDULA OSEA			
SOSPECHA DIAGNOSTICA:			
SINDROME MIELODISPLÁSICO			
ANTIGENOS INVESTIGADOS:			
CD2, CD3, CD7, CD10, CD11b, CD13 CD14, CD15, CD19, CD20, CD33, CD34, CD38, CD45, CD64, CD79a, CD117 , HLA-DR, MPO Y TdT.			
FLUOROCROMOS UTILIZADOS EN EL ESTUDIO:			
10			
CARACTERISTICAS DE LA MUESTRA:			
ANTICOAGULADA CON EDTA. - 46,000----- LEUCOCITOS/uL. CUMPLE CON CONDICIONES DE CALIDAD ANALITICA. -			
RESULTADO			
NO SE DETECTARON CÉLULAS CON FENOTIPO NEOPLÁSICO. SIN EMBARGO, SE OBSERVÓ UNA FRECUENCIA ALTA DE GRANULOCITOS (81.74%)			
ANEXO			
VER ANEXO			

Fuente: elaborado por el tesista. Imagen tomada del expediente clínico.

Gráfico 7. Distribución del tipo de síndrome mielodisplásico, en población estudiada



Fuente: elaborado por el tesista.

En este grupo de 8 pacientes, 6 fueron clasificados como síndrome mielodisplásico de unilinjaje de bajo riesgo, representando el 75% y el 25% restante fue diagnosticado con síndrome mielodisplásico inclasificable de bajo riesgo, contando con 2 pacientes. El riesgo fue asignado según la clasificación de IPSS-R.

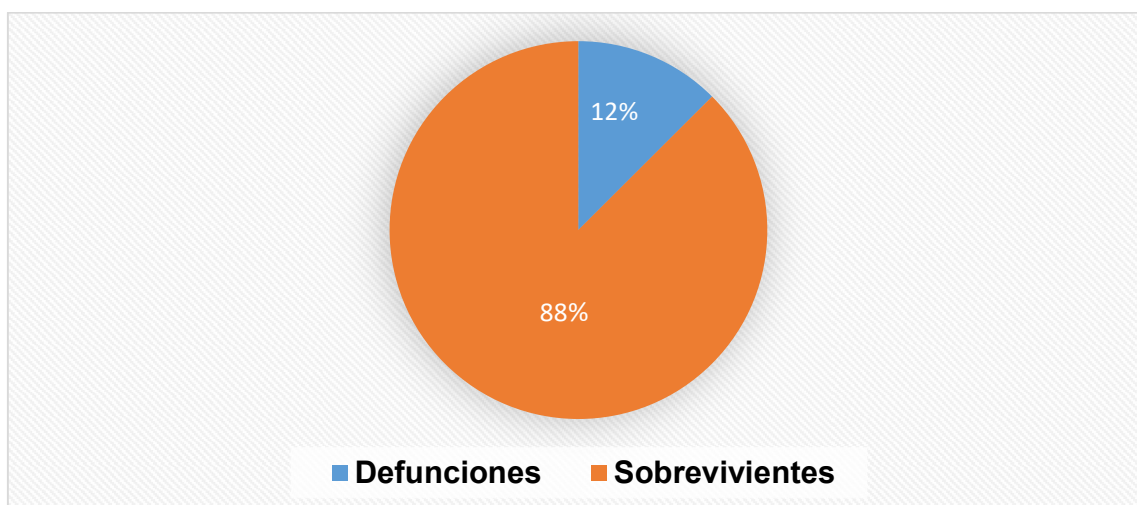
Al momento del diagnóstico los pacientes no presentaban complicaciones, ya que el motivo de envío al servicio de hematología en la mayoría, era debido a la persistencia de la anemia a pesar de tener un tratamiento óptimo con agentes estimulantes de la eritropoyesis y a pesar de ello todos cursaban asintomáticos, tal vez, esto pueda explicar por el hecho de que la enfermedad tiene un curso crónico. Debido a esto, al realizar el diagnóstico solo se mantuvo en vigilancia, sin ser necesario dar tratamiento específico para el síndrome mielodisplásico, cabe resaltar

que solo 1 de los pacientes llegó a requerir 2 transfusiones sanguíneas durante el tiempo que duro la investigación, según lo indagado en los expedientes electrónicos, pero se podría explicar por la infección concomitante con la que cursaba el paciente, al necesitar dichas transfusiones.

Al finalizar esta investigación 7 de los pacientes se encontraban bajo vigilancia por parte del servicio de hematología, ninguno de ellos cursaba con síndrome anémico, solo 2 de ellos con tratamiento médico tomando ciclosporina, pero todos con metas de hemoglobina, que de acuerdo a las guías KDIGO 2012 deben estar entre 10-12 g/dl para pacientes renales crónico que se encuentran en tratamiento sustitutivo con hemodiálisis y/o diálisis, por lo que no cursaban con cuadro anémico, cabe mencionar que 1 de los pacientes que fueron diagnosticados con síndrome mielodisplásico, falleció debido a que cursó con infección por el actual virus SARS COV2, siendo la única defunción registrada en toda la investigación.

Finalmente, con la información obtenida en esta investigación, de la situación actual de los pacientes hasta el momento de terminada la investigación, se pone a disposición el gráfico 10 de supervivencia de pacientes con enfermedad renal crónica, que cursan con síndrome mielodisplásico.

Gráfico 8 Distribución de supervivencia de pacientes con enfermedad renal crónica que cursan con síndrome mielodisplásicos.



Fuente: elaborado por el tesista.

9. DISCUSIÓN

El síndrome mielodisplásico pertenece al grupo de enfermedades hematológicas, que conforman un grupo variado de enfermedades clonales de las células progenitoras hematopoyéticas de la médula ósea, las cuales se caracterizan por una hematopoyesis inoperante, con cambios funcionales y morfológicas de los progenitores, a pesar de que este tipo de enfermedades no ocupan los primeros lugares en morbilidad y mortalidad generales, tienen una gran importancia ya que algunas de éstas, si presentan una elevada tasa de incidencia y mortalidad tanto en la población infantil como en la adulta joven y debido a la alta letalidad con la que cuenta la gran mayoría de estas patologías, el comportamiento de la mortalidad, podría ser un indicador de gran utilidad para el diseño y desarrollo de programas preventivos y de control de dichas patologías que cada vez se pueden observar más en nuestro entorno [1,2] y que a pesar de ser una enfermedad que en los últimos años se diagnostica más frecuentemente, no cuenta con una incidencia conocida, esto podría deberse por los diferentes cambios constantes que han surgido durante los últimos años, como los cambios en la clasificación, la inconsistencia en los criterios diagnósticos y al hecho de que estos trastornos no están incluidos en la gran mayoría de los registros poblacionales, por lo cual limitan los datos y dificultan la comparación de tasas entre poblaciones [5, 6]. Actualmente se utilizan los datos obtenidos en un estudio realizado en EUA entre 1985 y 1991 el cual muestra una incidencia anual de 4.9 por cada 100 000 personas, en la cual se hace referencia que realmente las incidencias reportadas hasta ahora varían en cada región y depende de muchos otros factores. [6]. México aún no cuenta con estudios que avalen la incidencia de esta enfermedad en esta población de enfermos renales crónicos, [8] aunado a que nuestro país cuenta con una gran incidencia de diabéticos e hipertensos, las cuales son las principales enfermedades que pueden ocasionar una enfermedad renal crónica, que es la población en riesgo según esta investigación, por lo que es de suma importancia considerar realizar este tipo de estudios, ya que esta enfermedad empieza a ser cada vez más común y al ser una patología que se diagnostica por descarte, muchos médicos al desconocerla no la consideran dentro de los diagnósticos diferenciales.

Un total de 630 pacientes son atendidos en el servicio de nefrología, por enfermedad renal crónica, de los cuales 410 cuentan con tratamiento sustitutivo, ya sea hemodiálisis o diálisis y de estos, 41 pacientes cuentan con anemia persistente a pesar de tener tratamiento con eritropoyetina a dosis máxima, pero solo 25 pacientes contaban con niveles de hierro y niveles de paratiroides, dentro de parámetros normales, según lo establecido en el laboratorio en el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores al Servicio de los Poderes del Estado de Puebla ISSSTEP, fueron incluidos en esta investigación, de los cuales 8 fueron los diagnosticados con síndrome mielodisplásico, por lo que se obtiene una incidencia de esta enfermedad en este grupo de población de 1.9%, la cual al no haber literatura referenciada sobre este dato debería ser de 0, pero al encontrar estos resultados podemos poner de manifiesto que esta investigación podría ser un gran aporte para ser estudiando la incidencia de esta enfermedad en este tipo de pacientes para así poder tener una amplia población y posiblemente conocer la fisiopatología exacta de esta enfermedad.

Para poder realizar el estudio, ya se ha mencionado que debíamos seleccionar a la población que se encontraba en riesgo de padecer esta enfermedad, por lo cual debía descartarse otras causas que podrían provocar la persistencia de la anemia en este tipo de pacientes, una vez descartadas las posibilidades de otras causas de anemia en pacientes renales crónicos, que por sus antecedentes se tenía una alta sospecha de la enfermedad, se llevó a cabo el proceso para diagnosticar este síndrome, por lo cual podemos concluir que una de las razones del diagnóstico tardío del síndrome mielodisplásico es entre otras, la falta de sospecha por parte del médico tratante que puede traer como consecuencia una elevación de la morbi/mortalidad de los pacientes afectados por enfermedad renal crónica, por tal motivo se ha decidido estudiar y recalcar las principales manifestaciones clínicas y alteraciones de laboratorios con las que se presentaron los pacientes estudiados para este trabajo, por lo que con los resultados obtenidos, podemos mostrar que los pacientes que acudían al servicio de hematología todos se asintomáticos o cursaban con un síndrome anémico muy poco visible, realmente el principal motivo de recibir consulta por parte de este servicio en estos pacientes renales crónicos,

era el hecho de que persistían con anemia a pesar de tener dosis máxima de eritropoyetina, con esto se puede señalar, según la gráfica 2, que el 63% de los pacientes se encontraba con una anemia grado II de la OMS, el 25% en un grado III y un 12% en un grado I, con esto podemos concluir que el grado de anemia realmente no era crítico pero que en estos pacientes es de suma importancia mantenerlos con los rangos establecidos por la KDIGO 2012, para poder tener una mejor calidad de vida, ya que en otros estudios realizados como en el estudio de Salud Cardiovascular, demostraron que el 8.5% de los participantes que se encontraban anémicos según los criterios de la OMS presentaron una mayor prevalencia de comorbilidad asociada y tasas de mortalidad significativamente mayores a 11 años que aquellos sin anemia (57% y 39% respectivamente) [10]. Con el resto de resultados de la citometría hemática podemos observar en la tabla 4, que solo el 25% de los pacientes contaba con leucopenia, de igual manera que con trombocitopenia, por lo cual nos indica que en el 75% de estos pacientes se veía afectado 1 solo linaje. El predominio del tipo de anemia, fue normocítica normocrómica y microcítica hipocrómica, por lo cual se debía descartar alguna otra patología que pudiera estar provocando este tipo de anemia, ya que desde un principio no se piensa en síndrome mielodisplásico ya que el diagnóstico de esta enfermedad es por descarte [12], por lo cual podemos observar en la tabla 4 y 5 que todos los pacientes contaban con una reserva de hierro y niveles séricos del mismo, por arriba de parámetros normales, lo que se podría explicar por el hecho de que ya contaban con tratamiento con hematínicos por parte del servicio de nefrología, una vez habiendo descartado una deficiencia de hierro, se tenía que descartar un hiperparatiroidismo secundario, que también es una causa de anemia en esta población estudiada, por lo tal motivo revisamos sus niveles de hormona paratiroidea, donde podemos observar en la tabla 6, que el 100% de los pacientes se encontraban dentro de parámetros normales, según lo establecido por la revista argentina de endocrinología y metabolismo, en su publicación 2007, titulado "hiperparatiroidismo secundario a insuficiencia renal crónica", en el cual establece que para estadios avanzados de enfermedad renal crónica, se debe mantener los niveles de esta hormona entre los 150-300 pg/ml [56]. Aunado a esto se debe

verificar que los pacientes se encuentran bajo tratamiento adecuado de la ERC, sobre todo con buen control de los niveles de uremia, BUN y creatinina, pero los pacientes que se consideraron dentro de este estudio, no se mantenían dentro de los parámetros normales, pero fueron considerados debido a que ese descontrol no podía explicar la persistencia de la anemia, ya que sus valores no eran extremadamente altos. Una vez descartadas las posibilidades de otras causas de anemia en pacientes renales crónicos y teniendo en cuenta esta patología, se procedió con el diagnóstico de síndrome mielodisplásico, realizando aspirado y biopsia de médula ósea, posterior a esto se llevaron al microscopio una frotis de sangre de médula ósea donde cumplía con requerimientos que marca la clasificación de la OMS 2016 [25], la muestra debe tener menos 10% de las células de un linaje con características displásicas para ser considerada significativa, posteriormente se revisaban los resultados del inmunofenotipo y biopsia de médula ósea para clasificar, dar un pronóstico y ofrecer un tratamiento adecuado.

De acuerdo a la bibliografía citada el síndrome mielodisplásico predomina en los varones [4], pero en este estudio realizado podemos observar que el 63% de los diagnosticados (gráfico 1) fueron mujeres, esto podría explicarse debido a que la enfermedad renal crónica predomina en este sexo [11]. La bibliografía indica que los grupos etarios más afectados son los mayores de 70 años [31], como lo indica la literatura según, Cazzola Mario, en su publicación de octubre del 2020, *NEW England Journal of Medicine*, denominada *Myelodysplastic Syndromes* [43] aunque esto puede variar dependiendo de cada país, sin embargo, en el presente estudio la edad que predominó, fue entre 51 - 60 años, el 38% de la población estudiada se encontraba en este grupo, que podría asociarse a que existe una enfermedad crónica de base, en este caso enfermedad renal, para lo cual no se estableció un rango de edad en adultos, y así poder abarcar a más pacientes dentro de este estudio, pero cabe mencionar que una de los pacientes con tan solo 26 años de edad la cual se encontraba en enfermedad renal estadio II, secundario a hipoplasia renal, fue diagnosticada con síndrome mielodisplásico, lo que podría dar una pauta para estudiar más a detalle a pacientes que cuenten con alguna alteración genética a nivel renal, que además cursen con anemia, para considerar a esta patología

como posible causa de la persistencia de la anemia en este tipo de pacientes. De igual manera, en el artículo citado anteriormente, nos indica que el sexo de mayor predominio en los síndromes mielodisplásicos son los hombres, pero en este estudio se obtuvo que el 63% de los diagnosticados fueron mujeres, que podría estar relacionado con la ERC, que es donde predomina este género.

Debido a que la población mayormente afectada, como ya se ha mencionado son los varones >70 años (Tabla 3 y grafico 1), los resultados del presente trabajo no coinciden con lo mencionado respecto al grupo de edad más afectado en síndrome mielodisplásico ya que del total de los 8 pacientes estudiados, el 38% se encontraban dentro del rango de edad de 51 – 60 años por lo que sería de gran importancia empezar a considerar como grupo de riesgo a mujeres que presenten una enfermedad renal crónica, para que a su vez se pueda ayudar a aumentar mejoras en su diagnóstico y tratamiento, para así disminuir la morbi-mortalidad y con esto mejorar la calidad de vida de los pacientes, sobre todo en las esferas psicosociales y económicas para el paciente que cursa con estas 2 enfermedades. Esta diferencia de edad encontrada puede que se deba a la esta población cuenta con una enfermedad renal crónica de base que disminuye la calidad de vida de los pacientes que la padecen, ya que el síndrome mielodisplásico prácticamente es la pérdida del control de calidad de la formación de células sanguíneas en la médula ósea, según nuestro asesor experto, el Dr Adrián Morales Maravilla. Por lo cual habría que, tal vez, considerar otros aspectos en este tipo de pacientes o en aquellos que cursan con una enfermedad crónica, ya que toda esta información es basada en una población de países desarrollados, que son totalmente diferente a la población mexicana [5,6], que aún se encuentra en vías de desarrollo, por lo cual tiene una calidad menor que la de los grupos estudiados en la literatura internacional. México, al no contar con un registro poblacional constante y confiable [8] nos basamos en datos epidemiológicos de la Organización Mundial para la Salud o en algunos otros que provienen de reportes sobre la experiencia y lo observado en una institución, en su mayoría hospitales de concentración como lo es el hospital en el que se realizó esta investigación, el ISSSTEP, contando con población de Puebla capital, municipios y comunidades aledañas. Bajo este contexto surge la

necesidad de seguir desarrollando trabajos de epidemiología descriptiva sobre los síndromes mielodisplásicos, ya que debido al aumento de la esperanza de vida, estas enfermedades hemato-oncológicas también han ido en aumento, presentando cada vez más en población de menor edad a la reportada en los últimos artículos, así mismo se puede asociar este incremento de la enfermedad, debido a que la población ha aumentado el consumo de tabaco y lamentablemente al estar en contacto con quimioterapia, secundaria a una neoplasia cada vez es más frecuente y además la esperanza de vida ha aumentado y como bien hemos revisado el principal factor de riesgo es la edad avanzada. Por tal motivo, el objetivo del presente estudio es, hacer saber al personal médico que una de las posibles causas de la persistencia de anemia en pacientes renales crónicos, que cuentan con dosis máxima de eritropoyetina, puede ser el síndrome mielodisplásico, el cual su importancia radica en que tiene posibilidad de evolucionar a leucemia mieloide aguda [1,2]. La supervivencia en este tipo de patología depende al grupo que pertenezcan según el IPSS-R, en este estudio los 8 pacientes fueron asignados al grupo de bajo riesgo por lo cual la mediana de supervivencia es de 5.3 años, [24] pero debemos considerar que en la población estudiada los pacientes presentan una enfermedad crónica que igual disminuye la calidad y supervivencia de vida, por lo que se debería considerar más factores para estos pacientes.

En los resultados de la biopsia de médula ósea pudimos observar que el 100% de los pacientes contaba con hipocelularidad de <20% en el reporte de patología de la biopsia, con lo cual se demuestra que el paciente cuenta con pocas células formadoras de sangre que cumple con la definición de esta patología [25]. En el 25% se reportó diseritropoyesis y megacariopoyesis y de igual manera el 25% reportó hiperplasia de serie eritroide. 1 de los pacientes presentó normocelularidad con diseritropoyesis, compatible con síndrome mielodisplásico, lo cual clasifica al paciente con un síndrome mielodisplásico clasificable. Otro de los pacientes reportó médula ósea hipocelular para la edad, pero maduración de series eritroide y mieloide, sin criterios histológicos de displasia, por lo que lo clasifica de igual manera con síndrome mielodisplásico no clasificable.

Hablando del inmunofenotipo, de los cuales solo se encontraban con 4 resultados de los 8 pacientes, en cuales nos informan que no hay células con fenotipo neoplásico, pero si se observaron cambios en el patrón de la serie granulocítica, similares a los que se presentan en SMD, en uno de los informes reportan una frecuencia alta de granulocitos del 81.4% y en otro de 79.5%.

Con estos datos obtenidos podemos determinar que, de los 8 pacientes estudiados, 6 fueron diagnósticos con síndrome mielodisplásico de unilineaje ya que solo veía afectada una serie, en este caso la serie eritroide, que presentaron el 75%. Los otros 2 casos son diagnósticos como síndrome mielodisplásico inclasificable debido a los reportes de la biopsia de médula ósea. Todos los pacientes son clasificados dentro de la categoría de bajo riesgo, ya que en los reportes de biopsia de médula ósea no especifican exactamente el porcentaje de blastos, además de que los pacientes solo presentan anemia como único representante de las citopenias la cual se encontraba en un grado II de la OMS [44]. Con todo esto, a los pacientes solo les ofreció vigilancia por parte del servicio de hematología, ya que no presentaban sintomatología alguna o complicaciones de la enfermedad, solo al 25% de los pacientes se le transfundió 1 paquete globular debido a que presentaban progresión de la anemia en las consultas subsecuentes. Durante el curso de la investigación a 2 de los 8 pacientes se les agregó medicamento médico, ciclosporina debido a que presentaban progresión de la enfermedad. Realmente el objetivo del tratamiento es evitar que la enfermedad progrese, ya que tiene una probabilidad de progresar leucemia mieloide aguda, así como evitar las complicaciones que pudieran provocar las citopenias [1, 2].

Al cierre de esta investigación, los datos obtenidos en el sistema de historia clínicas electrónicas 7 pacientes continúan en tratamiento bajo vigilancia por parte de hematología, 2 de ellos aun con tratamiento médico y los 5 restantes solo con monitoreo con citometría hemática cada mes, por lo cual aún no han sido dados de alta, ya que esta patología, en el caso de esta población, simplemente se vigila y se controla para evitar su progresión. Los 7 pacientes sobrevivientes se encontraban con una hemoglobina dentro de un 10 – 12 g/dl, que es la meta en estos pacientes, según las guías KDIGO 2012 [52, 54]. Lamentablemente 1 paciente murió, pero no

por alguna complicación relacionada con esta patología, si no por infección por SARS COV2, siendo la única defunción registrada en toda la investigación, por lo cual no se podría determinar su mortalidad en esta población de pacientes.

Como bien se registró en los gráficas 4, se puede observar que los pacientes que fueron diagnósticas con enfermedad renal crónica, el 38% de los pacientes era secundaria a 2 patologías crónicas, la diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sistémica, que persisten al mismo tiempo, 25% solo se debe a diabetes mellitus y 12% solo a hipertensión arterial sistémica, estos 2 patologías son de gran relevancia en nuestro país, por lo que en determinado tiempo estos pacientes pueden pasar a estadios avanzados de dicha enfermedad, como los reportados en esta investigación ya que el 38% se encontraba en un estadio III, según las guías KDIGO, solo el 12% había progresado a una estadio V y el resto se encontraba en los estadios II y IV. Con lo cual podemos comentar que el riesgo de padecer ERC va aumento ya que esas 2 patologías crónicas, son las de mayor prevalencia en el país y con esto aumenta el riesgo de padecer anemia y por tal motivo la posibilidad de que ésta sea secundaria a un síndrome mielodisplásico, es por ello que el objetivo de este investigación es reconocer que una de las adversidades con las que se pueda enfrentar el especialista de nefrología, es que sus pacientes que se encuentren en un estadio avanzado de ERC y que además tengan un tratamiento sustitutivo, ya sea hemodiálisis o diálisis peritoneal, cursen con una anemia y que a pesar del tratamiento adecuado con agentes estimulantes de la eritropoyesis, persista, por lo que en esas situaciones el nefrólogo debe considerar el envío para el servicio de hematología para así poder descartar que la causante de esto, sea un síndrome mielodisplásico, ya que su importancia radica en que se debe evitar que progrese, así como evitar sus complicaciones, secundarias a las citopenias que provoca, por lo que al ser diagnosticada a tiempo se puede mantener bajo vigilancia por el servicio de hematología y así actuar a tiempo en caso de que la enfermedad progrese, como lo vimos en este estudio con 2 de las pacientes que requirieron de tratamiento médico, ya que como menciona la literatura el objetivo del tratamiento simplemente es controlar la enfermedad en caso necesario y evitar que progrese,

ya que tiene una alta probabilidad de evolucionar a leucemia mieloide crónica, con lo cual aumentaría la morbi-mortalidad de estos pacientes.

10. CONCLUSIONES

- La incidencia del síndrome mielodisplásico en pacientes con enfermedad renal crónica que no responden al tratamiento con eritropoyetina, en la población del servicio de hematología del ISSSTEP fue del 1.9%.
- La edad más afectada en estos pacientes fue la comprendida entre los 51-60 años.
- El género más afectado fue el femenino, representando el 62.5% del total de la población estudiada afectada por síndrome mielodisplásico.
- El principal motivo de consulta en el servicio de hematología por parte de los pacientes renales crónicos, era la persistencia de la anemia, a pesar de tener tratamiento adecuado, el cual incluía la eritropoyetina.
- La principal alteración en los laboratorios fue la anemia, presente en el 100% de los pacientes al momento del diagnóstico.
- En más del 50% de los pacientes estudiados se encontraban en un estadio avanzado de enfermedad renal crónica.
- El 100% de los pacientes contaba con tratamiento sustitutivo de la función renal, el 75% en hemodiálisis y el 25% en diálisis peritoneal.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Tirado L & Mohar A. (2007). *Epidemiología De Las Neoplasias Hemato-Oncológicas*. Instituto Nacional de Cancerología, 2, pp 110-120.
2. Rozo P. & Jaramillo P. (2020 abril - junio). *Características Citogenéticas De Adultos Con Síndromes Mielodisplásicos Según Criterios De Clasificación De La OMS*. Rev Hematol Mex, 21, pp 103-144.
3. Strom S., Bravo,V. & Estey E. (2008). *Epidemiology of Myelodysplastic Syndromes*. Elsevier, 45, pp 8-13.
4. Aul C., Gattermann N. & Schneider W. (1995). *Epidemiological And Etiological Aspects of Myelodysplastic Syndromes*. Leukemia and Lymphoma, 16, pp 247 - 262.
5. Shimizu H, Matsushita Y, Aoki K, Nomura T, Yoshida Y, Mizoguchi H. (1995). *Prevalence Of The Myelodysplastic Syndromes In Japan*. International Journal of Hematology. 61. pp17-22.
6. Rollison DE, Howlader N, Smith MT, et al. *Epidemiology Of Myelodysplastic Syndromes And Chronic Myeloproliferative Disorders In The United States, 2001– 2004, Using Data From the NAACCR and SEER programs*. Blood 2008; 112:45.
7. Hellström-Lindberg E., Tobiasson M. & Greenberg P. (2020). *Myelodysplastic Syndromes: Moving Towards Personalized Management*. Haematologica 2020; 105. pp 1765-1779.

8. Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Mielodisplásico, México: Secretaría de Salud, 2010.
9. López J. & Estébanez S. (2018). *Anemia En El Enfermo Renal*. Hospital General Universitario Gregoria Marañón, 1, pp 1-13.
10. Thorp M, Johnson E, Yang X, Petrik AF, Platt R, Smith DH. (2009). *Effect Of Anaemia On Mortality, Cardiovascular Hospitalizations And End Stage Renal Disease Among Patient With Chronic Kidney Disease*. *Nephrology*. ;14: pp 240-246.
11. Jennie Ma, Jim E., Hong X. & Collins A. (1999). *Hematocrit Level And Associated Mortality In Hemodialysis Patients*. *Journal Of The American Society Of Nephrology*, 10, pp 610-619.
12. Steensma D. P. (2012). *Historical Perspectives On Myelodysplastic Syndromes*. Elsevier, 36, pp 1441 – 1452.
13. Einstein, A., B. Podolsky, and N. Rosen, 1935, “*Can Quantum-Mechanical Description Of Physical Reality Be Considered Complete?*”, *Phys. Rev.* 47, pp 777-780.
14. Hellstrom E. (2008). *Myelodysplastic Syndromes: An Historical Perspective*. *American Society Of Hematology*, 1, p 42.
15. Layton D & Mufti G. (1986). *Myelodysplastic syndromes: their history, evolution and relation to acute myeloid leukaemia*. *Blut*; 53, pp 423–436.
16. Von L., Uber E., Fall V & Verlaufender S (1900). *Anamie mit gleichzeitiger leukamischer Beschaffenheit des Blutes*. *Sitzungs-Ber Phys Med Ges Wurzburg*; 4. pp 46–54.

17. Von Leube W, Rapid verlaufende schwere (1900). *Anemie mit gleichzeitiger leukamischer Veränderung des Blutbildes*. *Klin Wochenschr*; 37. pp 85-89.
18. Carpenter G, Flory CM. (1941). *Chronic Nonleukemic Myelosis: Report Of A Case With Megakaryocytic Myeloid Splenomegaly, Leukoerythroblastic Anemia, Generalized Osteosclerosis And Myelofibrosis*. *Archives of Internal Medicine*; 67: pp 489–508.
19. Dreyfus B., Rochant H. & Sultan C. (Feb 14, 1970). *Refractory Anemia With Excess Myeloblasts In The Bone Marrow, Study Of 11 Cases*. *Presse Med*; 78, pp 359–364.
20. Steensma David P. (2009). *The Changing Classification Of Myelodysplastic Syndromes*: Hematology American Society; 2009: pp 645–655.
21. Mufti G, Stevens J & Oscier D, (1985). *Myelodysplastic Syndromes: A Scoring System With Prognostic Significance*. *Br J Haematol*, 59: pp 425–33.
22. Jaffe E., Harris N & Stein H. (2001). *WHO Classification Of Tumours Of Haematopoietic And Lymphoid Tissues*. 3rd edn. Lyon: International Agency For Research on Cancer (IARC) 2Press; 2001
23. Swerdlow S., Campo E. & Harris N. (2008). *WHO Classification Of Tumours Of Haematopoietic And Lymphoid Tissues*. 4th edn. Lyon: International Agency For Research on Cancer IARC Press; 2008.
24. Greenberg P., Tuechler H., Schanz J., Garcia G., Sole F & Haase D. (2012). *Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) For Myelodysplastic Síndromes*. *Blood*, 120, pp 2454 – 2465.

25. Arber D., Orazi A., Hasserjian A., Jurgens T., Borowitz M., Le Beau M., Bloomfield D., Cazzola M. & Vardiman. (2016). *The 2016 Revision To The World Health Organization Classification Of Myeloid Neoplasms And Acute Leukemia*. The American Society of Hematology., 127, pp 2391 – 2406.
26. Van den Berghe H, Cassiman JJ, David G, Fryns JP, Michaux JL & Sokal G. (1974). *Distinct Haematological Disorder With Deletion Of Long Arm Of No. 5 Chromosome*. Nature; 251: pp 437–438.
27. Van de Loosdrecht A., Westers T., Westra A., Dräger A., Van der Velden V., Ossenkoppele Gert., (2008). *Identification Of Distinct Prognostic Subgroups In Low- And Intermediate-1-Risk Myelodysplastic Syndromes By Flow Cytometry*. Blood; 111: pp 1067–1077.
28. Giralt S. (2005). *Bone Marrow Transplant In Myelodysplastic Síndromes: New Technologies, Same Questions*. Curr Hematol Rep; 4:200–207.
29. de Vos D. (2005). *Epigenetic Drugs: A Longstanding Story*. Semin Oncol; 32:437–442.
30. Ito T, Ando H, Suzuki T, Ogura T, Hotta K, Imamura Y, Yamaguchi Y, Handa H. (2010). *Identification Of A Primary Target Of Thalidomide Teratogenicity*. Science; 327:1345–1350.
31. Neukirchen J, Schoonena W, Strupp C, Gattermann N, Aulc C, Haas R & Germing U. (2011). *Incidence And Prevalence Of Myelodysplastic Syndromes: Data From The Düsseldorf MDS-Registry*. Elsevier, 35: pp 1591-1595.
32. Rollison DE, Howlader N, Smith MT, Strom SS, Merritt WD, Ries LA, Edwards BK, List AF. (2008). *Epidemiology Of Myelodysplastic Syndromes And*

Chronic Myeloproliferative Disorders In The United States, 2001–2004, Using Data From The NAACCR And SEER Programs. Blood, 112: pp 45-52.

33. Vardiman J., Thiele J., Arber D., Brunning R., Borowitz M., Porwit A., Lee N., Le Beau M., Hellstrom E., Tefferi A., & Bloomfield C. (25 de noviembre 2012). *The 2008 Revision Of The World Health Organization (Who) Classification Of Myeloid Neoplasmas And Acute Leukemia: Rationales And Important Changes. American Society Of Hematology, 10, 937 – 951.*
34. Cogle C., Craig B., Rollison D. & List A. (2011). *Incidence Of The Myelodysplastic Syndromes Using A Novel Claims-Based Algorithm: High Number Of Uncaptured Cases By Cancer Registries. Blood. 117: pp 7121-7125.*
35. Arber D., Orazi A., Hasserjian R., Thiele J., Borowitz M., Le Baeu M., Bloomfield C., Cazzola M. & Vardiman J. (2019). *The 2016 Revision To The World Health Organization Classification Of Myeloid Neoplasms And Acute Leukemia. American Asociety Of Hematology, 20: 2391-2405.*
36. Kornblihtt L. (2016). *Síndromes mielodisplásicos: Aspectos Epidemiológicos. Sociedad Iberoamericana de Información Científica, Hematología. 14: pp 79-85.*
37. Arbelbide J. (2017). *Subcomisión de Síndromes Mielodisplásicos. Cumpliendo una década de trabajo cooperativo. XXIII Congreso Argentino de Hematología, 21, 88-94.*
38. Velloso E., Tanizawa R., Leal AM., Lima W., Kornblihtt L., Mattos A., Arbelbide J., Iastrebner M., Flores M., & Belli C. (2015). *O Cariótipo É Variável Definidora De Prognóstico Nas Neoplasias Mieloides Secundárias: Estudo*

De 126 Casos Sul-Americanos. Abstract: Congreso de la Sociedad Brasileira de Hematología, Hemoterapia y Terapia Celular (HEMO); San Pablo. Brazil.

39. Amaru R., Quispe T., Miguez H., Torres G y col (2015). *Epidemiología del síndrome mielodisplásico en Bolivia*. Revista de Hematología Mexicana; 16: pp 281-287.
40. Sin autores. (2017). *Guías De Práctica Clínicas Para Diagnóstico Y Tratamiento De Síndrome Mielodisplásico*. Sociedad Chilena de Hematología. Sitio web: <https://www.sochihem.cl/bases/arch1589.pdf>
41. Borjas C., Domínguez M., & González J. Cytogenetics of myelodysplastic syndromes and its impact as prognostic factor. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2017; 55: pp 481-9
42. Sin Autores. (2019). *Síndromes Mielodisplásicos*. Leukemia & Lymphoma Society. 3; 1-52.
43. Cazzola Mario. (2020). *Myelodysplastic Syndromes*. The New England Journal Of Medicine, 383, 1358-1374.
44. Hong M & He G. (2017). *The 2016 Revision To The WHO Classification Of MDS*. Journal Of Translational Internal Medicine, 5: pp 139-43.
45. Sekeres, M. A. (2010). *The Epidemiology of Myelodysplastic Syndromes*. Hematology/Oncology Clinics of North America, 24, pp 287–294.
46. Hasserjain Robert P. (2018). *Myelodysplastic Syndrome Updated*. Pathobiology, 86, pp 3-17.

47. Fernández Delgado, Norma. (2016). *Síndromes Mielodisplásicos: Una Mirada Al Último Decenio*. (423-437). La Habana, Cuba.: Scielo.
48. Fernández Delgado, Norma D. (2016). Síndromes mielodisplásicos: una mirada al último decenio. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 32(4). Recuperado en 11 de agosto de 2021, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892016000400002&lng=es&tlng=es.
49. Buckner D % Weaver H. (2020). *Treatmet of Myelodysplastic Syndrome*. Abril 5, 2020, de CancerConnect Sitio web: www.news.cancerconnect.com/myelodysplastic-syndrome/treatment-of-myelodysplastic-syndrome.
50. Weiss G, Gans T, & goodnough L. (2019, enero 03). *Anemia of inflammation*. *American Society oh Hematology*, 133, 40-49.
51. Cardoso-Reyes MC, Morales-Castillejos L. *Tratamiento de la anemia inflamatoria*. *Hematol Méx.* 2021; 22 (1): 9-17. https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v22i1.4879.
52. National Clinical Guideline Center (2015). *Anaemia Management in Chronic Kidney Disease: Partial Update*. London: Royal College of Physicians (UK); 2015 Jun. PMID: 26065064.
53. Feldman L., Najle R., Rivero M., Rodríguez E. & Estein S. (2017). *Anemia inflamatoria: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento*. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*, 51, pp 361-374.

54. Cases A, Egocheaga I, Tranche S, Pallarés V, Ojeda R, Górriz J, & Portolés J., (2017). *Anemia en la enfermedad renal crónica: protocolo de estudio, manejo y derivación a Nefrología*. Revista de la sociedad española de Nefrología, 38, pp 8-12.

55. Salvat Editores (eds.20), S.A. 2019. *Harrison: Principios de Medicina Interna, 20ª Edición*. McGraw-Hill Interamericana de España 2019. Farreras Rozman: Medicina Interna, 20ª Edición.

56. Garófalo A, Morán L, Villamarin S, Quizhpi N, Uribe V, Espinel L, Hernández I & Guerrero H. (2018). *Prevalencia de anemia moderada a severa en pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis*. Revista Latinoamericana de Hipertensión, 13 - N°1, 29-33.