“PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATOLICA DEL ECUADOR”

FACULTAD DE MEDICINA

ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

“EVALUACIÓN DE LA REALIZACIÓN SISTEMÁTICA Y SIMULTÁNEA DEL ASPIRADO Y BIOPSIA DE MÉDULA ÓSEA EN EL DIAGNÓSTICO DE CITOPENIAS Y SÍNDROME MIELODISPLÁSICO”

DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

Autora: Md. JACQUELINE BEATRIZ LOZA SANTILLÁN

Director de Tesis: Dr. RAMIRO CEVALLOS

Director Metodológico: Dr. MARCOS SERRANO

GRUPO HOSPITALARIO SAN VICENTE

CLINICA SANTA ANA

ESTRASBURGO-FRANCIA

PERÍODO 2012-2015

DEDICATORIA

A mis padres, Jaime y Susana, que son los seres más importantes de mi vida, los ángeles que han bendecido cada uno de mis pasos y las estrellas que me guían, me alumbran y me fortalecen para llegar a cumplir cada una de mis metas.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mis padres, Jaime y Susana, quienes han estado presentes en cada en cada uno de mis pasos, con ejemplo de esfuerzo, dedicación, valentía y honestidad.

A mis hermanas, Geovanna, Andrea y Karina cuya figura y presencia han sido un impulso para seguir adelante.

A mis amigos, José Luis Heredia y Carlos Regalado quienes han estado dispuestos para prestar su ayuda de manera incondicional en la realización de este proyecto.

A la Directora del Postgrado de Medicina Interna, Dra. Rosa Terán, quien con su voluntad, conocimiento y amistad, me ha sabido guiar de manera acertada en cada etapa de este largo camino.

Al director del presente proyecto, Dr. Ramiro Cevallos y al metodólogo Dr. Marcos Serrano quienes con paciencia han estado siempre dispuestos a colaborar y a aportar sus conocimientos para la realización de este proyecto.

Un especial agradecimiento a la Dra. Caroline Mayeur-Rousse, hematóloga del Hospital de Hautepierre, quien de manera desinteresada me ha brindado su ayuda y amistad.

Agradezco infinitamente a Dios, por cada una de sus bendiciones y por darme esa fuerza y empuje supremos que me han permitido alcanzar mis metas.

TABLA DE CONTENIDO

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN 18

CAPÍTULO 2: JUSTIFICACIÓN 20

CAPÍTULO 3: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN 22

CAPÍTULO 4: MARCO TEÓRICO 23

4.1 CITOPENIAS 23

4.1.1 DEFINICIONES 23

4.1.2 CLASIFICACIÓN 24

4.1.3 CONDUCTA FRENTE A UNA PANCITOPENIA 28

4.2 SÍNDROME DE FALLO MEDULAR 30

4.3 APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA AL SFM 32

4.4 EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA DE LAS ENTIDADES DEL SFM 33

4.4.1 ANEMIA APLÁSICA 33

4.4.2 LEUCEMIA DE LINFOCITOS GRANDES GRANULARES 34

4.4.3 HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA 35

4.4.4 APLASIA PURA DE LA SERIE ROJA 37

4.4.5 HEMOPATÍAS HIPOCELULARES: ANEMIA APLASICA Y SMD HIPOCELULAR 37

4.5 SÍNDROME MIELODISPLÁSICO 39

4.5.1 APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA DENTRO DEL SFM 39

4.5.2 DEFINICIÓN 39
4.5.3 EPIDEMIOLOGÍA 40
4.5.4 FACTORES DE RIESGO 41
4.5.5 CLASIFICACIÓN 41
4.5.6 MANIFESTACIONES CLÍNICAS 44
4.5.7 ANÁLISIS DE LABORATORIO 46
4.5.8 PRONÓSTICO 54
CAPÍTULO 5: MATERIAL Y MÉTODOS 56
5.1 HIPÓTESIS 56
5.2 OBJETIVOS 56
5.2.1 GENERAL 56
5.2.2 ESPECÍFICOS 56
5.3 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES 57
5.3.1 VARIABLES DE ESTUDIO 61
5.4 UNIVERSO Y MUESTRA 62
5.4.1 UNIVERSO 62
5.4.2 MUESTRA 63
5.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN 63
5.6 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN 63
5.7 TIPO DE ESTUDIO 64

5.8 RECOLECCIÓN DE DATOS 64

5.9 PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS 66

5.10 ANÁLISIS ESTADÍSTICO 67

CAPÍTULO 6: RESULTADOS 68

6.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN 68

6.2 ANTECEDENTES CLÍNICOS EN LOS PACIENTES DE LA SERIE ESTUDIADA 69

6.2.1 PROPORCIÓN DE LAS NEOPLASIAS SEGÚN SISTEMAS 69

6.2.2 ASOCIACIÓN ENTRE EL SMD Y CIERTOS FACTORES DE RIESGO 70

6.3 ANÁLISIS DE LA BIOMETRÍA HEMÁTICA 71

6.3.1 CITOPENIAS EN LOS PACIENTES DE LA SERIE ESTUDIADA 71

6.3.2 CITOPENIAS EN LOS PACIENTES CON SMD 72

6.3.3 ANÁLISIS DEL VCM EN LOS PACIENTES CON SMD (n=34 pacientes) ... 74

6.4 EVALUACIÓN DE LA BMO Y EL AMO: 75

6.4.1 CELULARIDAD GLOBAL 75

6.4.2 CELULARIDAD SERIE ROJA 76

6.4.3 CELULARIDAD SERIE BLANCA 77

6.5.4 CELULARIDAD MEGACARIOCÍTICA 78

6.5.5 MORFOLOGÍA SERIE ROJA 79

6.6.6 MORFOLOGÍA SERIE BLANCA 80

6.6.7 MORFOLOGÍA SERIE MEGACARIOCÍTICA 81

6.7 DESCRIPCIÓN DE LAS DISPLASIAS EN LOS PACIENTES CON SMD 82

6.7.1 EN LA BIOPSIA DE MÉDULA ÓSEA 82

6.7.2 EN EL ASPIRADO DE MÉDULA ÓSEA: 83

6.8 CÁLCULO DE ÍNDICES KAPPA: COMPARACIÓN DE VARIABLES ENTRE LA BMO Y EL AMO EN LOS PACIENTES CON SMD 84

6.8 HALLAZGOS ADICIONALES ENCONTRADOS EN LA BMO 85

6.9 DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS POSITIVOS PARA SMD 87

6.10 MORFOLOGÍA ENCONTRADA EN LOS CASOS ESPECIALES DE SMD 87

6.11 DATOS PROPORCIONADOS POR LA BMO EN LOS CASOS DE SMD 88

6.12 DIAGNÓSTICO DE OTRAS HEMOPATÍAS 89

6.13 EVALUACIÓN DE HERRAMIENTAS DIAGNÓSTICAS 91

6.14 NOMOGRAMA DE FAGAN: CÁLCULO DE LA PROBABILIDAD POST TEST (POST BMO) 92

CAPÍTULO 7: DISCUSIÓN 94

CAPÍTULO 8: CONCLUSIONES 119

CAPÍTULO 9: RECOMENDACIONES 123

CAPÍTULO 10: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 124

TABLA DE ILUSTRACIONES

FIGURA 1: SUPERPOSICIÓN DE LOS SUBTIPOS DE SFM 31

FIGURA 2: ESQUEMA DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO 60

FIGURA 3: CITOPENIAS EN LOS PACIENTES EVALUADOS EN LA SERIE (N=50) 71

FIGURA 4: CITOPENIAS EN LOS PACIENTES CON SMD (N=34) 73

FIGURA 5: COMPARACIÓN DE LA CELULARIDAD GLOBAL ENTRE LA BMO Y EL AMO (N=50) 75

FIGURA 6: COMPARACIÓN DE LA CELULARIDAD DE LA SERIE ROJA ENTRE LA BMO Y EL AMO (N=50) 76

FIGURA 7: COMPARACIÓN DE LA CELULARIDAD DE LA SERIE BLANCA ENTRE LA BMO Y EL AMO (N=50) 77

FIGURA 8: COMPARACIÓN DE LA CELULARIDAD DE LA SERIE MEGACARIOCÍTICA ENTRE LA BMO Y EL AMO (N=50) 78

FIGURA 9: COMPARACIÓN DE LA MORFOLOGÍA DE LA SERIE ROJA ENTRE LA BMO Y EL AMO (N=50) 79

FIGURA 10: COMPARACIÓN DE LA MORFOLOGÍA DE LA SERIE BLANCA ENTRE LA BMO Y EL AMO (N=50) 80

FIGURA 11: COMPARACIÓN DE LA MORFOLOGÍA DE LA SERIE MEGACARIOCÍTICA ENTRE LA BMO Y EL AMO (N=50) 81

FIGURA 12: SUBTIPOS DE SMD ENCONTRADOS EN LA SERIE ESTUDIADA (N=34) 87

FIGURA 13: DISTRIBUCIÓN DE LAS HEMOPATÍAS ENCONTRADAS EN LA SERIE ESTUDIADA (N=16) 89

FIGURA 14: PROBABILIDAD POST TEST (POST BMO) 93

LISTADO DE TABLAS

TABLA 1: VALORES DE REFERENCIA DE LA HEMOGLOBINA ESTABLECIDOS POR LA OMS 23

TABLA 2: CAUSAS CENTRALES DE CITOPENIAS SEGÚN LA LÍNEA CELULAR COMPROMETIDA 25

TABLA 3: CAUSAS PERIFÉRICAS DE CITOPENIAS SEGÚN LA LÍNEA CELULAR COMPROMETIDA 26

TABLA 4: CAUSAS CENTRALES Y PERIFÉRICAS DE UNA PANCITOPENIA..... 27

TABLA 5: CLASIFICACIÓN DEL SMD SEGÚN LA OMS Y SUS HALLAZGOS EN SANGRE PERIFÉRICA Y MÉDULA ÓSEA 43

TABLA 6: ESCALA PRONÓSTICA INTERNACIONAL REVISADA (IPSS-R) PARA EL SMD 55

TABLA 7: OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO..... 57

TABLA 8: CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON SMD (N=34)..... 68

TABLA 9: ANTECEDENTES EN LOS PACIENTES EVALUADOS EN LA SERIE (N=50) 69

TABLA 10: RELACIÓN ENTRE LA PRESENCIA DE SMD Y LOS FACTORES DE RIESGO MEDIANTE CÁLCULO DE CHI CUADRADO DE PEARSON (N=50) .. 70

TABLA 11: DESCRIPCIÓN DE LAS CITOPENIAS ENCONTRADAS EN LA TOTALIDAD DE PACIENTES DE LA SERIE (N=50) 72

TABLA 12: DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS DE MACROCITOSIS ENCONTRADOS EN LOS PACIENTES DE LA SERIE..... 74

TABLA 13: CÁLCULO DEL ÍNDICE KAPPA ENTRE VARIABLES DE LA BMO Y DEL AMO (N=34) 84

TABLA 14: HALLAZGOS PROPORCIONADOS POR LA BMO EN LOS PACIENTES DE LA SERIE ESTUDIADA. (N=50) 85

TABLA 15: GRADOS DE FIBROSIS MEDULAR (N=8) 86

TABLA 16: HALLAZGOS Y DIAGNÓSTICOS PROPORCIONADOS POR LA BMO EN LOS PACIENTES CON SMD (N=34) 88

TABLA 17: DIAGNÓSTICOS DE OTRAS HEMOPATÍAS REALIZADOS ÚNICAMENTE POR BMO (N=16) 90

TABLA 18: TABLA DE 2X2 CON EL AMO COMO TEST DE REFERENCIA 91

TABLA 19: VALORACIÓN DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS, BMO RESPECTO AL AMO COMO GOLD ESTÁNDAR (N=50) 92

LISTA DE ABREVIATURAS

SFM	Síndrome de Fallo Medular
SMD	Síndrome Mielodisplásico
AA	Anemia Aplásica
HPN	Hemoglobinuria Paroxística Nocturna
LMA	Leucemia Mieloide Aguda
CISI	Citopenias Idiopáticas de Significado Incierto
DISI	Displasias Idiopáticas de Significado Incierto
MM	Mieloma Múltiple
BIT	Blastos Intra Trabeculares
CID	Coagulación Intravascular Diseminada
ARSA	Anemia Refractaria con Sideroblastos en Anillo
AREB	Anemia Refractaria con Exceso de Blastos
CRDU	Citopenia Refractaria con Displasia Unilinaje
CRDM	Citopenia Refractaria con Displasia Multilinaje
TR	Trombocitopenia Refractaria
AR	Anemia Refractaria
NR	Neutropenia Refractaria
CMV	Citomegalovirus
VEB	Virus de Epstein Barr
VIH	Virus de la Inmuno deficiencia Humana
PTT	Púrpura Trombocitopénica Trombótica

PTI	Púrpura Trombocitopénica Idiopática
LGG	Leucemia de Linfocitos Grandes Granulares
NMs	Neoplasia Mieloproliferativas
APCR/APSR	Aplasia Pura de Células Rojas / Aplasia Pura de la Serie Roja
SMP	Síndrome Mieloproliferativo
SFMC	Síndrome de Fallo Medular Congénito
IPSS R	Escala Pronostica Internacional Revisada
PIG –A	Fosfatidil Inositol Glucano A
PCR	Reacción en Cadena de Polimerasa
DAF	Factor Acelerador de Degradación del Complemento
MIRL	Inhibidor de Lisis Reactiva de la Membrana
LMC	Leucemia Mieloide Crónica
OMS	Organización Mundial de la Salud
VP	Verdaderos Positivos
FP	Falsos Positivos
VN	Verdaderos Negativos
FN	Falsos Negativos
AMO	Aspirado de Médula Ósea
BMO	Biopsia de Médula Ósea
MFP	Mielofibrosis Primaria
GHSV	Grupo Hospitalario San Vicente

RESUMEN

Antecedentes:

La evaluación diagnóstica de las citopenias relacionadas con el Síndrome de Fallo Medular (SFM) y sobretodo con el Síndrome Mielodisplásico (SMD) es un desafío tanto para internistas como hematólogos, tomando en cuenta sus características indolentes y la dificultad de la interpretación de las pruebas diagnósticas disponibles para su evaluación.

Objetivos

Evaluar los hallazgos que contribuyen a la exactitud diagnóstica, al realizar la Biopsia de Médula Ósea (BMO) complementaria al Aspirado Medular (AMO) en los pacientes con citopenias y sospecha de SMD que fueron evaluados en consulta externa u hospitalización del Servicio de Medicina Interna del Grupo Hospitalario San Vicente, Clínica Ste. Anne de Strasbourg – Francia, en el período 2012 – 2015.

Materiales y Métodos

Estudio analítico de una cohorte histórica, descriptivo, tipo análisis de pruebas diagnósticas, realizado en el período 2012 – 2015, en la que se incluyen 50 pacientes con citopenias y sospecha de SMD que fueron evaluados en el Servicio de Medicina Interna del Grupo Hospitalario San Vicente de la Clínica Ste. Anne Strasbourg – Francia, en quienes se realizó aspirado y consecutivamente biopsia de médula ósea como pruebas de evaluación diagnóstica.

Resultados

Fueron introducidos en el estudio un total de 50 pacientes, 50% hombres (25/50) y 50% mujeres (25/50) edad promedio de 76 +/- 10 años. Sesenta y ocho por ciento (34/50) presentaron el diagnóstico de SMD y 32% (16/50) presentaron otras hemopatías. El 14% de los SMD (5/34) fueron diagnosticados mediante BMO. Hallazgos adicionales al AMO en el contexto de SMD fueron encontrados en un 18% de los casos (6/34) mediante la realización de BMO. Un total de 32% de los pacientes de la serie (11/34) recibieron un beneficio de la BMO. La probabilidad post test para el diagnóstico de SMD, después de realizar la BMO consecutivamente al AMO, subió del 58% al 78%, con un LR positivo de 2,61 (IC 1,15 a 5,90). Adicionalmente, un 38% (6/16) de las hemopatías que no correspondieron a SMD fueron diagnosticadas mediante BMO. La proporción de SMD hipocelular y SMD con mielofibrosis en la serie estudiada fue del 21% (7/34).

Conclusiones

La realización subsecuente de la BMO al AMO en pacientes con citopenias, aumenta la sensibilidad diagnóstica para el SMD en un 20% (probabilidad pre test 58%, probabilidad post test 78%). La BMO permitió la identificación de hallazgos adicionales en un 18% de los pacientes con SMD de la serie estudiada. Adicionalmente, la biopsia de médula ósea es útil para el diagnóstico de otras hemopatías distintas del SMD.

ABSTRACT

Background

The diagnostic evaluation of cytopenias related with the marrow failure syndrome (MFS) and especially with Mielodisplastic Syndrome (MDS) is a challenge for internists and hematologists, taking into account their indolent features and the difficulty for the interpretation of the diagnostic tools available for their evaluation.

Objective

To assess the findings that contribute to the diagnostic accuracy, of making a bone marrow biopsy (BMB) complementarily to the bone marrow aspiration (BMA) in patients with cytopenias and suspicion of MDS who were evaluated as outpatient or in hospitalization in the Service of Internal Medicine of the St. Vincent Medical Group, St. Anne Clinic in Strasbourg – France, during 2012 – 2015.

Materials and Methods

Analytic study of an historic cohort, descriptive, type analysis of diagnostic tools, made during 2012 – 2015, with 50 patients with cytopenias and suspicion of MDS who were evaluated in the service of Internal Medicine of the St. Vincent Medical Group, St. Anne Clinic, in whom a BMA et consecutively a BMB were made for the diagnostic evaluation.

Results

A total of 50 patients, 50% men (25/50) 50% women (25/50), with a median age of 76 years +/- 10, were admitted in this study. Sixty eight percent of them (34/50) were diagnosed with MDS and 32% (16/50) with other hematologic disorders. 14% of MDS were diagnosed by BMB. Additional findings to the BMA by the realization of BMB were found in 18% (6/34) of the patients in the context of MDS. A total of 32% (11/32) patients received a benefit from the BMB. The posttest probability for the diagnosis of MDS, after making the BMB consecutively to the BMA, increased from 58% to 78%, with a positive LR of 2,61 (CI 1,15 to 5,90). In addition, 38% (6/16) of other hematologic disorders different from MDS were diagnosed by BMB. The proportion of hypocellular MDS and MDS with myelofibrosis of this study was of 21% (7/34).

Conclusions

The realization of BMB complementary to the BMA in patients with cytopenias, increases the diagnostic sensitivity for the MDS in 20% (pretest probability 58%, posttest probability 78%). The BMB allowed the identification of additional findings in 18% of the patients with MDS of the studied sample. In addition, the BMB is useful for the diagnosis of other hematologic disorders different of the MDS.

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

La evaluación inicial y diagnóstica de las citopenias, expresadas en una o más líneas celulares ya sea como anemias, bicitopenias o pancitopenias, es un problema frecuente a evaluar dentro de la práctica cotidiana a la cual se enfrenta el médico internista.

El enfoque diagnóstico etiológico de las citopenias es variable y en ocasiones difícil de realizar. Las causas varían desde un SFM, lesiones ocupantes de espacio medular, infecciones, destrucción periférica, desórdenes autoinmunes o hematopoyesis ineficaz, por enumerar unas pocas (1). En efecto, su amplia gama etiológica puede llevar a un dilema diagnóstico. A esto se suma su presentación con cuadros clínicos inespecíficos o como un hallazgo incidental (2).

Si bien las causas más comunes de las citopenias son las benignas, si estas son descartadas o si la respuesta clínica al tratamiento es inadecuada, es pertinente sospechar las causas centrales. Se incluye entonces el SFM con sus diferentes diagnósticos diferenciales, de los cuales el SMD tiene una importancia particular en el pronóstico y manejo.

A pesar de que el SMD es considerado un diagnóstico de exclusión (3), su riesgo de transformación leucémica y elevada morbimortalidad (3, 4), nos obliga a realizar una aproximación oportuna y precisa, sobre todo desde el punto de vista morfológico e histopatológico, para de esta manera establecer opciones terapéuticas acordes. Lamentablemente, la verdadera incidencia es desconocida debido a las dificultades

diagnósticas, de clasificación y de registro epidemiológico (8). Los datos indican que durante la vejez, la incidencia del SMD es incluso más alta que la de la Leucemia Mieloide Aguda (LMA), encontrándose un registro de aproximadamente 10000 casos nuevos de SMD diagnosticados anualmente en Estados Unidos (7). Se estima que el número de casos de SMD está destinado a incrementar en las próximas décadas (2) convirtiéndose de esta manera en un reto diagnóstico y terapéutico para el cual deben estar preparados tanto hematólogos como internistas.

Durante la última década, el entendimiento sobre el fallo medular ha avanzado de manera considerable. El análisis de la médula ósea, adicionalmente a una historia clínica bien detallada, es la piedra angular para un diagnóstico preciso (5). El histopatólogo y la identificación de alteraciones genéticas, juegan una rol importante dentro del algoritmo diagnóstico y el consecuente manejo clínico de estas entidades (1).

A pesar de que existen las herramientas mencionadas, la disponibilidad o en su defecto la variable interpretación de las mismas, dificulta la obtención de conclusiones diagnósticas acertadas (5), y el diagnóstico de SMD puede pasar desapercibido. En ciertas ocasiones las displasias no son lo suficientemente significativas para evocar el diagnóstico, o existen citopenias asociadas a cariotipos sin alteraciones o estudios citogenéticos normales (8, 9).

Lo expuesto, muestra los diversos factores que pueden hacer complejo el diagnóstico de esta y otras hemopatías e incita a comprobar la utilidad de combinar estas herramientas diagnósticas (aspirado y biopsia de médula ósea) para establecer conclusiones certeras.

CAPÍTULO 2: JUSTIFICACIÓN

La incidencia de SMD en la población general es de 5 casos por 100000, multiplicándose por 10 a partir de los 60 años de edad (2). En los últimos años, se ha evidenciado un incremento de la incidencia, ya sea por el riesgo de toxicidad ambiental, o bien por el incremento de la esperanza de vida, o simplemente por el mayor acceso a los métodos diagnósticos (3).

En realidad, el SMD es una patología infra diagnosticada debido a la complejidad y variabilidad de la interpretación de las herramientas diagnósticas disponibles para su abordaje. Su detección puede pasar desapercibida requiriéndose múltiples análisis de médula ósea a intervalos de meses o años, para finalmente llegar a una conclusión certera.

De esta dificultad diagnóstica, nacen incluso las denominadas Citopenias Idiopáticas de Significado Incierto (CISI), que son entidades mal definidas compuestas por un heterogéneo grupo de pacientes con riesgo de presentar SMD o LMA en un futuro (8, 9), y las Displasias Idiopáticas de Significado Incierto (DISI) en las que se encuentran displasias significativas (>10%) sin alteraciones citogenéticas (9).

Dentro de las pruebas diagnósticas disponibles para la evaluación del SMD se encuentran el AMO y la BMO, ambos con estudios de citogenética e inmunofenotipo incluidos. El aspirado medular es considerado el patrón de oro para la detección del SMD, sin embargo

como se ha mencionado anteriormente, los resultados arrojados por este estudio podrían no ser suficientes para arrojar un diagnóstico.

La realización complementaria de la BMO al AMO ha sido un tema controversial, ya que ciertas escuelas no consideran útil realizarla de manera sistemática cuando hay la sospecha de un SMD. De hecho, para ciertas escuelas los SMD y las LMA son básicamente diagnosticadas con los aspirados medulares y recomiendan la realización de biopsia medular solo en caso de hipocelularidad o aspirados secos con una probable fibrosis presente.

Sin embargo, la BMO aporta datos ciertos datos para el diagnóstico inicial como son la presencia de blastos intratrabeculares (BIT), infiltrados eosinofílicos, fibras de reticulina, mielofibrosis, infiltrados plasmocitarios y linfáticos (4, 11) y además permite una evaluación más precisa de la celularidad. Estos datos tienen importantes implicaciones terapéuticas y de pronóstico a futuro.

Considero útil, por lo tanto, realizar una descripción de las pruebas diagnósticas realizadas en los pacientes de la serie, para evaluar la pertinencia de la propuesta diagnostica mencionada, tomando en cuenta la discrepancia y las recomendaciones no concluyentes. Como médico ecuatoriana, me interesa que las conclusiones y teorías obtenidas sean extrapoladas y aplicables a nuestra población. Se podría proponer y evaluar un protocolo que mejore la evaluación inicial en nuestros pacientes y posteriormente un análisis prospectivo de los casos respecto al diagnóstico inicial y evolución.

CAPÍTULO 3: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

El diagnóstico de SMD se confirma mediante el análisis de sangre periférica y de médula ósea incluyendo la citogenética. Por un lado, se sugiere la realización de BMO de manera complementaria al AMO, en caso de hallar pancitopenia o hipocelularidad en el aspirado medular. Pero por otro lado, la realización simultánea de la BMO y AMO para evaluar cualquier tipo de citopenia, puede aportar datos extras o adicionales importantes para mejorar la interpretación de la muestra y obtener un diagnóstico final preciso. Un ejemplo claro, y considerado un fuerte argumento de esta afirmación es la capacidad de la biopsia para localizar los BIT, la fibrosis medular o fibras de reticulina, la presencia de eosinofilia marcada o la hipocelularidad (11), características importantes que llegan a modificar el pronóstico y la conducta a seguir.

Es este el motivo de la presente investigación, la cual tiene como propuesta establecer los beneficios de realizar la BMO consecutivamente al AMO en el abordaje diagnóstico de los pacientes con citopenias persistentes en quienes se sospecha un SMD.

El rol del médico internista es fundamental en estos casos, ya que somos nosotros quienes iniciamos el trabajo diagnóstico respecto a las citopenias periféricas, para finalmente derivar al paciente al hematólogo especialista según la necesidad de tratamiento.

CAPÍTULO 4: MARCO TEÓRICO

4.1 CITOPENIAS

Citopenia es una disminución de las células sanguíneas que puede afectar a la serie roja, blanca o plaquetaria, de forma aislada o en combinación (12). Las causas son muy variadas, de ahí la importancia de un abordaje diagnóstico sistematizado.

4.1.1 DEFINICIONES

- Anemia:

Es la disminución de la concentración de hemoglobina por debajo de los límites de referencia (13). La OMS ha establecido límites de referencia para la concentración de hemoglobina según edad y sexo los cuales se describen en la Tabla No. 1.

TABLA 1: Valores de referencia de la hemoglobina establecidos por la OMS

	Hemoglobina (g/dL)		Hematocrito	Eritrocitos
	X+/- 2 DE	**Límite inferior**		
Recién nacidos	16 +/- 3	**14**	54 +/- 10	5,6 +/- 1
Niños de 3 meses	15 +/- 2	**9.5**	38 +/- 6	4,0 +/- 0,8
Niños de 1 año	12 +/- 1	**11**	40 +/- 4	4,4 +/- 0,8
Niños entre 1 y 12 años	13 +/- 1	**12**	40 +/- 4	4,8 +/-0,7
Mujeres no embarazadas	14 +/- 2	**12**	40 +/- 5	4,8 +/- 1,0
Varones	15 +/- 2	**13**	50 +/- 7	5,5 +/- 1,

Tomado de: Hematología Clínica de Sans Sabrafen, 5ta Edición, 2007

Abreviaciones: DE: Desviación Estándar

- Leucopenia:

Se define como la disminución del número total de leucocitos circulantes hasta niveles inferiores a 4000/mm3 (14).

- Neutropenia:

Se define como la disminución de PMN circulantes por debajo de 1800/mm3 (14).

- Trombocitopenia:

Se define como el recuento de plaquetas por debajo de 150000/mm3 (14).

- Bicitopenia:

Es la disminución de dos de tres líneas celulares en cualquier combinación: anemia/leucopenia, anemia/trombocitopenia, trombocitopenia/leucopenia.

- Pancitopenia:

Presencia simultánea de anemia, leucopenia/neutropenia y trombocitopenia

4.1.2 CLASIFICACIÓN

4.1.2.1 SEGÚN EL MECANISMO

En el abordaje de una citopenia el primer paso es establecer si la causa es central o periférica, basándose lógicamente en las enfermedades y factores subyacentes que podrían estarla induciendo.

Para las anemias se determinará su carácter regenerativo o arregenerativo según el contaje de reticulocitos. Frente a otras citopenias la conclusión más precisa se realizará con el aspirado medular. Ante una pancitopenia, lo más probable es que la causa sea central,

siempre y cuando se eliminen ciertas comorbilidades que puedan producir la misma (Hiperesplenismo por diferentes causas, infecciones y enfermedades autoinmunes) (15).

4.1.2.2 SEGÚN LA LÍNEA CELULAR AFECTADA

Igualmente se dividen en citopenias centrales y periféricas, acorde a la línea celular afectada.

TABLA 2: Causas centrales de citopenias según la línea celular comprometida

CAUSAS CENTRALES		
ANEMIAS	**LEUCOPENIAS**	**TROMBOCITOPENIAS**
Anemias normocíticas normocrómicas arregenerativas: aplasias, mielofibrosis, mieloma, LLC, cáncer, eritroblastopenias, anemia refractaria (SMD) **Anemias macrocíticas:** Carencia en folatos, vit B12, anemia refractaria (SMD) **Anemias microcíticas**: carencia de hierro	Aplasia Infiltración Mielofibrosis Agranulocitosis tóxica Carencia en folatos o vitamina B12 SMD	Aplasia Infiltración Mielofibrosis Carencia en folatos o vitamina B12 SMD
Tomado de: "Devant une cytopenie", Departamento de docencia de la Facultad de Medicina de la Universidad de Tours-Francia		

TABLA 3: Causas periféricas de citopenias según la línea celular comprometida

CAUSAS PERIFÉRICAS		
ANEMIA	**LEUCOPENIA**	**TROMBOCITOPENIA**
Hiperesplenismo Hemorragia Hemólisis **Congénitas:** talasemia, drepanocitosis, minkowski-chauffard	Hiperesplenismo Infección, inflamación (marginación leucocitaria)	Hiperesplenismo CID
Adquiridas Toxico-medicamentosas Infecciosas Autoinmunes Linfopatías Neoplasia Idiopáticas	 Toxico-medicamentosas Infecciosas Autoinmunes Linfopatías Neoplasia Idiopáticas	 Toxico-medicamentosas Infecciosas Autoinmunes Linfopatías Neoplasia Idiopáticas
Tomado de: "Devant une cytopenie", Departamento de docencia de la Facultad de Medicina de la Universidad de Tours-Francia		

TABLA 4: Causas centrales y periféricas de una pancitopenia

CAUSAS CENTRALES	CAUSAS PERIFERICAS
- Aplasia medular primaria: Constitucional o idiopática - Aplasia medular secundaria: Radiaciones, Fármacos y agentes químicos, virus, enfermedades autoinmunes, embarazo, HPN. - Infiltración medular: Metástasis, Linfoma, Sarcoidosis, Infecciones (micosis, tuberculosis, leishmania spp.) - Enfermedad medular primaria: Leucemia aguda, Síndrome mielodisplásico, Mieloma múltiple, Macroglobulinemia de Waldestrom, Anémia megaloblástica, Mielofibrosis primaria y necrosis medular, Síndrome hemofagocítico	- Hiperesplenismo: Hipertensión portal, Síndrome de Felty, Enfermedades de depósito (Gaucher), Infiltración linfomatosa, Sarcoidosis, Leishmaniasis - Infecciones: Sepsis, viriasis (CMV, VEB, Parvovirus B19, hepatitis C, VIH) - Enfermedades autoinmunes (Colagenopatías, Sd. de Evans, PTT)

Tomado de: Green Book, diagnóstico y tratamiento médico, 2013

Las causas más comunes de las citopenias son las benignas o periféricas (sobre todo las carenciales). Sin embargo, una vez que estas son descartadas, lo pertinente es la investigación de causas centrales, sobre todo si la afectación se manifiesta en dos o más líneas celulares.

4.1.3 CONDUCTA FRENTE A UNA PANCITOPENIA

El frotis de sangre periférica es fundamental en el paciente con pancitopenia. Se deben tomar en consideración las siguientes características:

- La linfocitosis para el diagnóstico de Anemia Aplásica (AA), tiene una sensibilidad del 85% y una especificidad del 63% (16).
- La anisopoiquilocitosis, los neutrófilos segmentados y la macrocitosis pueden verse frecuentemente en las anemias megaloblásticas, para la cual la anisopoiquilocitosis tiene una sensibilidad del 97% y especificidad del 93% (16, 17).
- La macrocitosis aparece en un 90% de los pacientes con anemia megaloblástica, y aproximadamente en un 80% de las mielodisplasias (16). Cuando la macrocitosis tiene volúmenes mayores a 110 fl, es 99% específica para anemia megaloblástica aunque poco sensible (50%) (16, 18).

Adicionalmente se recomienda el aspirado y biopsia de médula ósea:

- El AMO es la técnica más comúnmente usada en el diagnóstico de pancitopenias (16) encontrando alteraciones tanto desde el punto de vista cualitativo como cuantitativo. Respecto a lo cuantitativo, la presencia de hipocelularidad orienta a casos de AA. Contrariamente una medula hipercelular sugiere anemia megaloblástica, SMD, Mieloma Múltiple (MM), linfoma no Hodking, leucemia y procesos inflamatorios (16, 17). Las anomalías cualitativas tienen particularidades

especiales respecto a lo que es el diagnóstico de SMD, tomándose en cuenta los cambios morfológicos específicos y su porcentaje en médula.

- La BMO permite el diagnóstico de otros tipos de hemopatías debido a la eficiencia que incluyen sus técnicas (16). La biopsia medular tiene una facilidad particular para detectar fibrosis medular, infiltrados linfoides y eosinofílicos, BIT e hipocelularidad (11, 16).

Aunque la pancitopenia no es considerada una entidad en sí, sino el signo de una enfermedad que necesita ser diagnosticada, se trata de un problema hematológico relativamente frecuente en la práctica clínica. Es el resultado de un proceso que afecta a médula tanto de manera primaria como secundaria (19).

El aspirado y la biopsia de médula ósea se consideran indispensables para el estudio de la misma, ya que las causas subyacentes no son obvia. Este estudio es particularmente necesario en casos de hipoplasia/aplasia medular y para excluir una leucemia de otros infiltrados malignos (20). La interpretación final se realiza con un análisis integral de sangre periférica, AMO, BMO y técnicas suplementarias como inmunofenotipo, citogenética y estudios moleculares.

Por un lado, los aspirados medulares evalúan de una manera más adecuada la citología y la morfología celular, lo que ayuda en la clasificación de las diferentes anemias y leucemias. Al contrario, la biopsia es útil principalmente en el contaje de celularidad y detalles de la

arquitectura medular como lo son la fibrosis y la infiltración medular contribuyendo al diagnóstico de AA, neoplasias linfoides y mielofibrosis (16).

Además, frecuentemente se obtienen aspirados medulares secos o coagulados, sobretodo en casos de AA, leucemia subleucémica y linfoma. Este tipo de aspirados son imposibles de ser estudiados y en estos casos la biopsia medular es la encargada de determinar el diagnóstico (16, 21). Es importante entender que tanto el aspirado como la biopsia de medula ósea, son superiores el uno al otro dependiendo de la hemopatía evaluada, sin embargo su realización complementaria es de mucho aporte en los pacientes con pancitopenia.

4.2 SÍNDROME DE FALLO MEDULAR

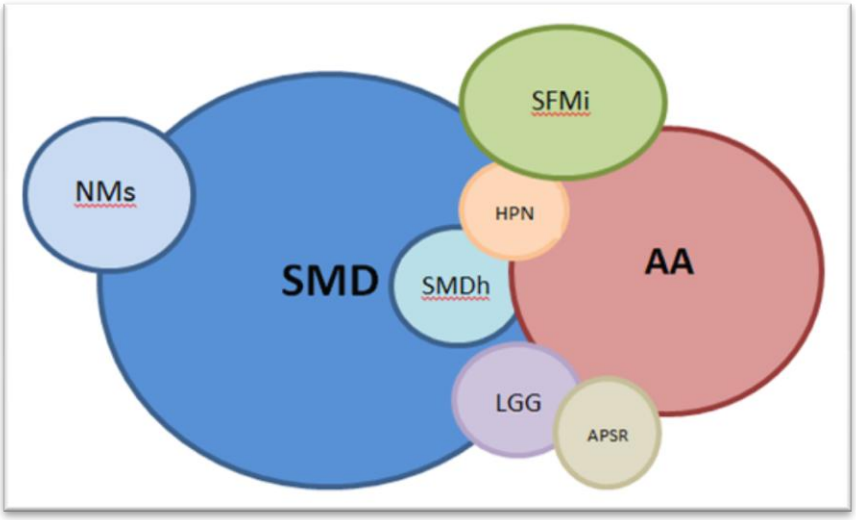
El síndrome de fallo medular (SFM) es un grupo heterogéneo de desórdenes clínicos caracterizados por citopenias y hematopoyesis ineficaz (5). Se refiere a un conjunto de enfermedades hematológicas, con alteración del número y/o función de las células hematopoyéticas pluripotenciales o del microambiente medular, lo cual puede ser genético o adquirido (22). Tienen un riesgo de morbilidad y muerte significativo, debido a su historia natural progresiva, evolución clonal y complicaciones por las terapéuticas sub óptimas (5, 6).

La terapia apropiada y el pronóstico dependen de un diagnóstico preciso y temprano. Los desórdenes que incluyen el síndrome de fallo medular son: El SMD, la AA, la

Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN), la Leucemia de Linfocitos Grandes Granulares (LGG), el Síndrome de Fallo Medular Cogenito (SFMC), la Aplasia Pura de Serie Roja (APSR) y las Neoplasias Mieloproliferativas (NMs) (5).

La heterogeneidad de estos desórdenes es categorizada según su espectro: médula hipo o hipercelular, biología neoplásica o benigna, carácter congénito o adquirido, manifestaciones agudas o crónicas, o desordenes primarios o toxicidad de las células madre (5). El diagnóstico de estas patologías puede ser complicado, ya que pueden coexistir dos de ellas en un mismo paciente, como por ejemplo el síndrome mielodisplásico/mieloproliferativo (SMD/SMP). Las Anemias Refractarias (AR) y las citopenias bi y multilinaje, en el contexto de normocelularidad o hipercelularidad medular, presentan dilemas diagnósticos frecuentes. De hecho, estos diagnósticos pueden mantenerse inciertos después de varias evaluaciones de la médula ósea (5) y evolucionar rápidamente a una LMA.

FIGURA 1: Superposición de los subtipos de SFM



Tomado de: The Challenging World of Cytopenias: Distinguishing Myelodisplastic Syndromes From Other Disorders of Marrow Failure, 2014

Consecuentemente, la evaluación del SFM está dirigida a distinguir condiciones benignas de malignas para así establecer el tratamiento adecuado. De estas enfermedades, el SMD es un grupo de entidades particulares, por su carácter maligno y el manejo farmacológico especial. Es también esencial asegurar la ausencia de SMD para evitar tratamientos inadecuados que podrían producir toxicidad (5).

Frecuentemente, la falta de convicción diagnóstica hace que ciertos pacientes sean encajados en un grupo con "probable" diagnóstico de SMD, necesitando múltiples evaluaciones subsecuentes hasta aclarar el cuadro. En la última década (5), los avances respecto a la detección de anomalías moleculares en el SMD, han sido significativos, encontrándose las mismas hasta en un 90% de los casos (5). El hecho de distinguir el SMD de otras enfermedades que incluyen el SFM asegura una terapéutica subsecuente apropiada.

4.3 APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA AL SFM

La diferenciación entre las causas benignas y malignas del SMF, puede resultar también complicado (3). Ciertas enfermedades como la AA y la LGG son consideradas de carácter benigno, sin embargo si son inapropiadamente diagnosticadas o identificadas como un SMD, su morbilidad y mortalidad puede ser alta. Los algoritmos diagnósticos para el SFM distinguen estas patologías tanto de las citopenias reactivas como de las displasias presentes en las células madre (23).

Una vez que las causas benignas de las citopenias han sido eliminadas se continúa la aproximación diagnóstica con el estudio morfológico de sangre periférica y médula ósea. Los diferentes *tests* moleculares se realizan en centros especializados y con experiencia (5). A veces, la evaluación repetida de médula ósea a intervalos de semanas, meses e incluso años, es necesaria para establecer un diagnóstico e identificar pacientes con una rápida progresión de la enfermedad.

4.4 EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA DE LAS ENTIDADES DEL SFM

4.4.1 ANEMIA APLÁSICA

Se define como una pancitopenia en sangre periférica asociada a hipocelularidad en médula ósea, la cual es reemplazada por grasa en ausencia de infiltrados anormales malignos o fibrosis (5). Las causas pueden ser hereditarias, con herencia autosómica recesiva. Cuando la causa es adquirida, un tercio de los pacientes tienen historia de exposición a fármacos, sustancias químicas o virus (22). El resto no tienen un agente etiológico identificado, por lo que son denominadas idiopáticas (22). Es frecuente en adultos jóvenes, con un segundo pico de incidencia hacia la quinta o sexta década de la vida (22, 23).

El diagnóstico de esta entidad, es de exclusión (22). La biopsia con una muestra de buena calidad es mandatoria para realizar su diagnóstico y diferenciarla de un SMD hipocelular (5). Se debe tomar en cuenta que en la AA, la hipocelularidad medular se dispone en

parches, por lo que lo observado por el histopatólogo depende también de la distribución de la muestra (5).

Los hallazgos sugerentes en médula ósea para el diagnóstico son los siguientes (25):

- La médula ósea es profundamente hipocelular, con una disminución de todos los elementos celulares, está básicamente compuesta por células adiposas y estroma.
- Ausencia de infiltración medular por células malignas
- Células hematopoyéticas residuales de morfología normal y hematopoyesis no megaloblástica

La búsqueda adicional de clonas de HPN es una rutina en el diagnóstico de AA, tanto para excluir la misma, como para identificar su potencial de evolución (16, 28). En los pacientes con SMD, hasta un 40% pueden presentar un grupo células deficientes en PIG – A al momento diagnóstico (26). Sin embargo, estas células no siempre son clonales (16, 27), por lo que no es necesario buscarlas cuando el diagnóstico de SMD es claro. Las anormalidades cromosómicas se encuentran hasta en un 11% de las AA, con frecuencia incluyen la trisomía 8, trisomía 6, 5q- y alteraciones de cromosomas 7 y 13 (23, 28).

4.4.2 LEUCEMIA DE LINFOCITOS GRANDES GRANULARES

La LGG es un desorden linfoide clonal caracterizado por linfocitosis periférica persistente (período mayor de seis meses sin una causa establecida) asociada a otras citopenias (16),

sobretodo anemia y neutropenia. Representa una expansión clonal, ya sea de linfocitos CD3 citotoxicos positivos o CD3 negativos natural killer (16). La edad media del diagnóstico es de 60 años y se asocia frecuentemente con enfermedades autoinmunes (artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, colitis ulcerosa, Sjogren) (30).

Cuando la expansión de linfocitos grandes granulares mencionados, infiltran de manera monoclonal la médula ósea y el bazo, recibe el nombre del LGG, convirtiéndose en un desorden linfoproliferativo crónico de bajo grado. Su presentación clínica incluye una susceptibilidad a infecciones bacterianas asociadas a la neutropenia, anemia y esplenomegalia, por lo que se le ha denominado pseudo-Felty (31).

A pesar de que puede estar asociada a otras entidades como la AA y el SMD, es una entidad clínica que requiere un proceso diagnóstico especial. La LGG es mejor diagnosticada con citometría de flujo de sangre periférica (no de médula ósea) en búsqueda del fenotipo CD3 positivo (31). Las alteraciones genéticas a nivel de las células T y la clonalidad de las mismas, también pueden ser identificadas mediante PCR. Adicionalmente, el 40% de los pacientes con LGG tienen una mutación somática del gen STAT3 (31) la cual interviene en la patogénesis de la enfermedad.

4.4.3 HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA

La HPN es un desorden clonal de las células progenitoras hematopoyéticas, originado por una mutación adquirida del gen PIG-A situado en el brazo corto del cromosoma X (p.22.1)

(5, 7). Como consecuencia de esta mutación, el grupo de anclaje de PIG no es sintetizado, y por ende ciertas proteínas como el factor acelerador de la degradación del complemento (DAF, CD55) y el inhibidor de lisis reactiva de la membrana (MIRL, CD59) no se fijan a la superficie celular. Consecuentemente a este déficit, los hematíes son más sensibles a la acción lítica del complemento (7).

Clínicamente, se caracteriza por anemia hemolítica intravascular, fallo medular y trombosis (5). Sus complicaciones son el resultado directo de la hemólisis y del secuestro del óxido nítrico por la hemoglobina libre intravascular, lo que causa vasoconstricción periférica con disfagia, disfunción eréctil, dolores abdominales y astenia profunda (7). La complicación más frecuente y la principal causa de muerte es la trombosis (entre 40 y 67% de los pacientes según ciertas series) (32).

Los hallazgos periféricos incluyen elevación de LDH, reticulocitosis, test de Coombs negativo (16). Para el diagnóstico se requiere la realización de la citometría de flujo en sangre periférica. Se debe sospechar HPN en los siguientes casos (32): anemia hemolítica con test de Coombs negativo, hemoglobinuria, trombosis venosa en localizaciones inusuales, disfagia intermitente o dolor abdominal de etiología no clara, aplasia medular , citopenias idiopáticas de significado incierto

4.4.4 APLASIA PURA DE LA SERIE ROJA

Es un síndrome caracterizado por anemia microcítica severa, reticulocitopenia y ausencia de eritroblastos a nivel medular. Su diagnóstico es difícil de realizarse sin una biopsia de medula ósea y frecuentemente es de exclusión.

La APSR es una entidad rara, que se caracteriza por anemia severa con contaje de reticulocitos menor al 1% en sangre periférica y un porcentaje de eritroblastos en médula ósea menor del 0.5% (33). La ausencia de precursores eritroides puede tener varias etiologías: infecciones víricas (sobretodo parvovirus), conectivopatías, timomas y enfermedades neoplásicas (5, 33). También puede estar producida por auto anticuerpos frente a células eritroides, eritropoyetina o por la inhibición de la eritropoyesis mediada por células T (33, 34). Aproximadamente un 10% de los pacientes desarrollan LMA, lo que sugiere que podría estar implicado un defecto intrínseco de la célula madre, describiéndose así un probable origen mielodisplásico (34, 35). De todas maneras, los casos de los pacientes con SMD e hipo/aplasia eritroide son raros, y su incidencia exacta es difícil de establecer por la superposición de este y la APSR (34).

4.4.5 HEMOPATÍAS HIPOCELULARES: ANEMIA APLASICA Y SMD HIPOCELULAR

A pesar de que la mayoría de pacientes con SMD tienen una médula ósea normo o hipercelular al momento diagnóstico, hasta un 5-20% pueden presentarse con medulas

hipocelulares (5, 36). A pesar de que la displasia eritroide hace la diferencia en el SMD, esta estar presente en la AA. Las anomalías citogenéticas clonales son consideradas para el diagnóstico del SMD, pero estos defectos son típicamente encontrados en un 50% de los pacientes y son menos confiables cunado las médulas son hipocelulares (5).

Por otro lado, en ciertas ocasiones es difícil el análisis morfológico preciso debido al material inadecuado y el manejo de especímenes hipocelulares (5). La importancia de distinguir el SMD hipocelular de la AA radica en el riesgo de progresión neoplásica del primero (5, 36) y la diferencia en el manejo de cada entidad.

Por un lado, los aspirados medulares evalúan de una manera más adecuada la citología y la morfología celular, lo que ayuda en la clasificación de las diferentes anemias y leucemias. Al contrario, la biopsia es útil principalmente en el contaje de celularidad y detalles de la arquitectura medular como lo son la fibrosis y la infiltración medular (16).

Los precursores hematopoyéticos CD34+ son esenciales en la patogénesis del SMD y la AA, y para la distinción de los dos desórdenes (38). Las células CD34+ normalmente comprenden el 1-2% (rango entre el 0.5-5%) de la celularidad de la médula ósea, pero están significativamente disminuidas en la AA debido a que son un blanco para la destrucción autoinmune (5, 36). Por el contrario, las células CD34+ son las células de las cuales, aparentemente se originan los SMD, y por ende incrementan como resultado de una expansión clonal (5). El potencial cuantitativo del CD34+ es un parámetro que podría ser utilizado para distinguir las dos hemopatías.

4.5 SÍNDROME MIELODISPLÁSICO

4.5.1 APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA DENTRO DEL SFM

A pesar de que existen las pruebas diagnósticas disponibles ya mencionadas, su interpretación puede ser ambigua o complicada. Por ejemplo, hallazgos compatibles con un exceso de blastos (más del 5%) sugiere un SMD o una LMA. Si hay una fibrosis extensa asociada a displasia puede ser indicativa de un SMD/SMP. Por otro lado, el grado de displasia y la presencia o ausencia de ciertos tipos específicos de la misma son útiles para distinguir una anemia aplásica de un SMD hipocelular (5). La presencia de células de pseudo-Pelger-Huet es rara en la AA pero frecuentes en el SMD. Los cambios megaloblastoides y las atipias megacariocíticas tienen menos potencia diagnostica para el SMD. Los estudios de citogenética pueden indentificar anomalías cromosómicas muy propias del SMD o de la LMA como son la deleción 5q, monosomía 7, deleción del cromosoma Y, deleción 20q, trisomía 8 y translocaciones e inversiones recurrentes de 3q (12).

4.5.2 DEFINICIÓN

El SMD es un grupo heterogéneo de trastornos hematopoyéticos clonales caracterizado por una eritropoyesis ineficaz, citopenias periféricas simples o multilineales, displasia morfológica en una o múltiples líneas, y anomalías citogenéticas, moleculares y/o inmunológicas asociadas (2, 11, 39).

Son neoplasias mieloides, caracterizadas por presentar de manera paradójica una medula ósea hipercelular con citopenias periféricas, con o sin exceso de células inmaduras medulares (blastos). La transformación leucémica se da en un tercio de los casos (3, 4).

4.5.3 EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia precisa del SMD es incierta (40), pero entre Norte América y Europa se calculan 4 casos por 100000 habitantes (media de 3,3 a 5,5 por 100000) (40), alcanzado 40-50 por 100000 en los pacientes mayores de 70 años (9, 41). Tiende a predominar en el sexo masculino (43), no existen diferencias étnicas, sin embargo en las poblaciones asiáticas existe una tendencia a presentarse en edades más tempranas (9), con un mayor número de casos de SMD hipocelular y asociaciones con trisomía 8 (9). La epidemiologia del SMD es distinta en poblaciones de Japón y Europa del Este, que incluye los sobrevivientes de la explosión atómica de Hiroshima en 1945 y Nagasaki en el siglo 21 (43). Se predice la incidencia de SMD está destinada a aumentar en las próximas décadas. Se esperaran aproximadamente 25000 nuevos casos de SMD en Europa (2, 3).

La incidencia de SMD varía incluso entre países. En el 2003 se encontraron aproximadamente 10500 casos nuevos de SMD en Estados Unidos (40). En Francia metropolitana el registro del 2012 reporto 4059 nuevos casos de SMD (44). En Normandía (Francia oeste) se estima que el 13% de las hemopatías malignas pertenecen a un SMD (45). Se han realizado algunos estudios descriptivos y comparativos en Alsacia por los

Hospitales Universitarios Docentes de Estrasburgo respecto a pruebas genéticas y evaluación de tratamiento del SMD. Sin embargo, no hay datos recientes relacionados con la incidencia en el sector.

Lo que concierne a Sudamérica, el Registro Argentino de Enfermedades Hematológicas reporto 454 pacientes con SMD confirmado entre el 2008 hasta el 2013 (46). En octubre 2013 la Sociedad Mexicana de SMD propuso el registro legal de esta enfermedad, visto que para el 2050, México será el país con mayor proporción de adultos mayores en América Latina con 33.8 millones de personas con 60 años. Los datos de este registro aún se encuentran en curso (42). En Ecuador no se disponen de registros de la incidencia de la enfermedad.

4.5.4 FACTORES DE RIESGO

Los SMD pueden ser primarios o secundarios, teniendo como factores de riesgo conocidos el uso de quimioterapia con agentes alquilantes, análogos de las purinas, inhibidores de la topoisomerasa II, la radioterapia, la exposición a bencenos o productos agroquímicos (11, 40) y el tabaquismo (47).

4.5.5 CLASIFICACIÓN

A través del tiempo los SMD han recibido varios nombres y denominaciones (48). En el pasado se le llamaban anemias refractarias debido a la falta de respuesta a los tratamientos

convencionales, sin embargo este nombre no es correcto porque no todos los SMD son anemias refractarias. También se los llamo síndromes pre-leucémicos por su predisposición a la leucemización. Tampoco es válido este nombre porque no todos llegan a esta complicación y además hay otras hemopatías que evolucionan a leucemia aguda sin ser SMD. Finalmente, tampoco es lo mismo el concepto de SMD y mielodisplasia, ya que el SMD es más amplio (48, 49).

El nombre de "*síndrome mielodisplásico*" es inicialmente propuesto en 1976 y publicado en 1982 por el grupo franco-americano-británico (FAB) en una serie de propuestas sobre las leucemias agudas. En 1990 la OMS propuso revisar la clasificación, basándose en un estudio que incluyó 1600 pacientes del registro de SMD de la Universidad de Dusseldorf (48). Desde entonces, se han incluido varios cambios con el objetivo de diferenciar entidades que fueron incluidas en un mismo subtipo a pesar de tener un comportamiento clínico-biológico muy distinto.

Finalmente en el 2008 la OMS en su 4ta edición propone una nueva clasificación la cual es mejor adaptada (48, 50). El primer cambio realizado fue catalogar las citopenias refractarias con displasia unilinaje o multilinaje (48, 50). Además, debido a que hay pacientes con neutropenia y displasia limitada a los neutrófilos o sus precursores, o con trombocitopenia y displasia solo en los megacariocitos y plaquetas, se propone la terminología Anemia Refractaria (AR), Neutropenia Refractaria (NR) y Trombocitopenia Refractaria (TR) (48).

Existen dos variables extras que no se incorporan en la clasificación: el SMD hipocelular y SMD con mielofibrosis. Esta última variante asociada a mielofibrosis se caracteriza por un curso clínico más agresivo, con peor pronóstico y mayor tasa de transformación a LMA (50).

La clasificación OMS 2008 utilizada actualmente queda descrita en la Tabla 5 (9, 48):

TABLA 5: Clasificación del SMD según la OMS y sus hallazgos en sangre periférica y médula ósea

SUBCLASE DE SMD	SANGRE PERIFÉRICA	MEDULA ÓSEA
Citopenia Refractaria con Displasia Unilinaje (CRDU)		
Anemia Refractaria (AR)	Anemia <1% de blastos	Displasia eritroide unilineal (en >10% de las células) <5% de blastos
Neutropenia Refractaria (NR)	Neutropenia <1% de blastos	Displasia granulocítica unilineal. <5% de blastos
Trombocitopenia Refractaria (TR)	Trombocitopenia <1% de blastos	Displasia megacariocítica. <5% de blastos
Anemia Refractaria con Sideroblastos en Anillo (ARSA)	Anemia <1% de blastos	Displasia eritroide, <5% de blastos, >15% de sideroblastos en anillo
Citopenia Refractaria con Displasia Multilinaje (CRDM)	Citopenia <1% de blastos, sin bastones de Auer	Displasia multilínea +/- sideroblastos en anillo, <5% de blastos, sin bastones de Auer
Anemia Refractaria con exceso de blastos tipo 1 (AREB-1)	Citopenia <5% de blastos, sin bastones de Auer	Displasia mono o multi linaje, 5-9% de blastos, sin bastones de Auer

Anemia Refractaria con exceso de blastos tipo 2 (AREB-2)	Citopenias, 5-19% de blastos, +/- bastones de Auer	Displasia uni o multi linaje, 10-19% de blastos, +/- bastones de Auer
SMD asociado con delecion aislada del 5q Del (5q)	Anemia, <1% de blastos, plaquetas normales o aumentadas	Deleción aislada del 5q, megacariocitos hipolobulados, <5% de blastos
SMD no clasificable (SMD-U)	Citopenias, <1% de blastos	Displasia menos del <10%, <5% de blastos, con estudios citogenéticos anormales
Tomado de Myelodisplastic Syndromes: ESMO Clinical Practice for Diagnostic and Treatment, 2014		

4.5.6 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas en los pacientes afectados son inespecíficas y generalmente son consecuencia del grado y subtipo de citopenia presente. Algunos SMD, sobre todo los que incluyen una baja cantidad de blastos, suelen ser asintomáticos y se descubren con la evaluación de otras comorbilidades (40).

En caso de haber sintomatología, lo más común es encontrar síntomas relacionados con anemia. Otros síntomas son relacionados a la neutropenia o trombocitopenia e incluyen infecciones a repetición o hemorragias (3, 4, 20). La presencia de visceromegalias y adenopatías es poco común. La esplenomegalia moderada puede estar relacionada con el diagnóstico de leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) (20).

4.5.6.1 INFECCIONES

La neutropenia, es el principal factor responsable de la alta incidencia de infecciones en el SMD. A este factor contribuye la disfunción granulocítica (alteraciones de la quimiotaxis y muerte microbiana) (7, 51). Predominan las infecciones bacterianas, sobretodo en piel (7). Los focos infecciosos son difíciles de determinar, y la respuesta a la terapia antibiótica es lenta. A pesar de que las infecciones fúngicas, virales y micobacterianas pueden ocurrir, son raras en ausencia de la administración concomitante de agentes inmunosupresores. (51)

4.5.6.2 MANIFESTACIONES AUTOINMUNES

Aunque son poco comunes, las anomalías autoinmunes asociadas pueden complicar el curso de un SMD (7). En una revisión de una serie de 221 casos de paciente con SMD, 14% experimentaron fenómenos autoinmunes, siendo los más comunes las vasculitis cutáneas y las mono artritis (7, 52).

Los desórdenes inmunológicos que se han reportado simultáneamente al diagnóstico de SMD incluyen policondritis, polimialgia reumática, fenómeno de Raynaud, Sjogren, enfermedad inflamatoria intestinal, pioderma gangrenoso, enfermedad de Behcet, glomerulonefritis, vasculitis y artritis seronegativas (7). Sin embargo, una relación causal directa fisiopatológica no ha sido bien establecida (13, 53).

4.5.6.3 MANIFESTACIONES CUTÁNEAS

Aunque ocurren con poca frecuencia, hay dos síndromes relacionados con el SMD: El síndrome de Sweet (dermatosis neutrofílica febril aguda) y el sarcoma mieloide (sarcoma

granulocítico o cloroma), los mismos que cuando complican un SMD puede predisponer a una transformación leucémica (7, 54, 55). La elaboración parácrina y autócrina de citoquinas como IL-6 y el GCSF son los implicados en la patogénesis de esta condición (7, 54).

4.5.7 ANÁLISIS DE LABORATORIO

4.5.7.1 BIOMETRÍA HEMÁTICA

En la mayoría de pacientes se presenta una anemia arregenerativa, comúnmente macro o normocítica. La neutropenia y/o la trombocitopenia pueden acompañar la anemia. La pancitopenia se puede presentar hasta en un 50% de los casos (3, 40). La neutropenia y trombocitopenia aisladas son poco comunes, presentándose en un 5% de los pacientes (40).

La presencia de neutrofilia, monocitosis y trombocitosis inclina a la posibilidad de un SMD/SMD híbrido, o una infección o inflamación. La excepción incluye el síndrome 5q en el cual se presentan contajes plaquetarios normales o elevados (3, 39).

Entre los hallazgos en sangre periférica se destacan:

Glóbulos rojos:

- La morfología eritrocítica es generalmente normocítica o macrocítica (7, 56) a pesar de que los pacientes con ARSA, pueden presentarse con un porcentaje variable de células rojas hipocrómicas o microcíticas (7).

- La presencia de reticulocitosis es indicativa ya sea de una anemia hemolítica autoinmune asociada, o de una maduración reticulocitaria interrumpida (7, 54), llamada pseudoreticulocitosis.
- La presencia de ovalomacrocitosis eritroide, eliptocitos, estomatocitos y acantocitos, reflejan las alteraciones intrínsecas del citoesquelético presente en el SMD (7).
- El punteado basofílico, los cuerpos de Howell-Jolly y los cambios megaloblastoides pueden también hallarse también en sangre periférica (7). Estas alteraciones morfológicas se asocian con la presencia de diseritropoyesis medular como son las células rojas megaloblastoides, la cariorrexis, los puentes internucleares, los eriotrocitos multinucleados, y la vacuolización citopasmática.

Glóbulos blancos:

- La leucopenia, en la mayoría de los casos resulta de una neutropenia, presente hasta en un 50% de los pacientes con SMD al momento diagnóstico (7). Los mielocitos y mieloblastos circulantes pueden ser identificados, pero constituyen menos del 5% del contaje diferencial, excepto en las AREB.

Plaquetas:

- La trombocitopenia en diversos grados está presente hasta en un 25% de los pacientes con SMD (7), aunque no es una presentación común. Sin embargo, un

cuadro de trombocitopenia y cambios displásicos mínimos, asociada a una deleción 20q, ha sido descrita en pacientes mal diagnosticados con una Púrpura Trombocitopénica Idiopática (PTI) envés de SMD.

- La trombocitosis es poco común y puede darse en las neoplasias mielodispásicas/mieloproliferativas. La mayoría de estos pacientes presentan enfermedades de bajo riesgo con baja incidencia de eventos tromboembólicos o sangrado espontáneo (7).

4.5.7.2 ASPIRADO DE MÉDULA ÓSEA

Es necesario para evaluar la presencia de displasias a nivel de los precursores hematopoyéticos, lo cual sería el pilar diagnóstico de un SMD y su subtipo específico. Es necesario evaluar la morfología con dos coloraciones básicas: la de May-Gruwald-Giemsa y la de Perls, con un contaje de mínimo de 500 células que incluyan por lo menos 100 eritroblastos y 30 megacariocitos (3). La presencia de displasia en al menos un 10% de las células es necesaria para considerarse como significativa y diagnóstica (3).

Alteraciones en la serie eritroide (3, 57):

- Eritrocitos binucleados o multinucleados
- Bordes nucleares irregulares
- Sideroblastos en anillo
- Cambios megaloblastoides
- Hemoglobinización incompleta
- Vacuolización citoplasmática

- Fragmentación nuclear
- Puentes internucleares
- Cariorrexis

La displasia eritroide está directamente asociada con la eritropoyesis ineficaz (7). Los puentes internucleares reflejan una mitosis interrumpida que contribuye a una deleción del material genético característico del SMD.

Los sideroblastos patológicos, son los que contienen más de cinco gránulos de hierro por célula evidentes en los especímenes con coloraciones adecuadas para detectarlos. Los sideroblastos en los que 10 o más gránulos ocupan más de un tercio del anillo nuclear se denominan sideroblastos en anillo (7, 58), los cuales son característicos de la ARSA.

Alteraciones en la serie mieloide (3, 57):

- Bordes nucleares irregulares
- Hiposegmentación del núcleo (Pseudo Pelger-Huet)
- Hipersegmentación nuclear
- Neutrófilos hipo o agranulares
- Anisocitosis

El patrón cromatínico de los granulocitos en el SMD, resulta de los bloques de cromatina que son separados por vacíos de material nuclear, creando la apariencia de una

fragmentación nuclear asociada a la pérdida de segmentación (7). Estos cambios son una manifestación de la apoptosis de los precursores neutrófilos.

Los núcleos de bordes irregulares, son encontrados particularmente en los SMD secundarios (relacionados con quimioterapia o radioterapia) (7). Probablemente representan un estado de transición a la formación de las placas de pseudo Pelger-Huet y son considerados un resultado de la maduración mieloide anormal.

Los antígenos de maduración mieloide pueden estar disminuidos, o presentes de manera anormal. El porcentaje de precursores granulocíticos incrementa, y la maduración se detiene en un estadío mielocítico. Así como con los precursores eritrocíticos, la maduración del citoplasma progresa más rápidamente que la del núcleo, traduciéndose en anisocitosis (7).

Alteraciones en la serie megacariocítica (3, 57):

- Formas monolobulares largas
- Núcleos dispersos múltiples
- Micromegacariocitos
- Megacariocitos con núcleo uni o bilobulado
- Degranulación

La presencia de formas hipogranulares y micro megacariocitos puede estar relacionada con una tendencia al sangrado a pesar de un contaje plaquetario normal (7).

4.5.7.3 BIOPSIA DE MÉDULA ÓSEA

Provee información extra sobre la celularidad medular, los componentes megacariocíticos, los compartimentos y localización de BIT, fibras de reticulina y fibrosis medular, presencia de células no hematológicas (por ejemplo metástasis), infiltrados plasmocitarios y linfocitarios, hipereosinofilia y conglomerados de los mismos, y ayuda a la exclusión de otras hemopatías que se presentan con citopenias (50, 59).

Usualmente la medula ósea es normo o hipercelular en los SMD, sin embargo, aproximadamente un 10% de pacientes presenta una medula hipoplásica encajando en un SMD hipocelular (57). La presencia de células CD34+, sideroblastos en anillo, displasia granulocítica o megacariocítica son sugestivos de un SMD hipocelular (57, 59).

Blastos intratrabeculares: La granulopoyesis puede ser desplazada de su localización normal paratrabecular hacia una más central medular. Este desplazamiento de precursores granulocíticos, constituyen los blastos anormales intratrabeculares, y se encuentra por lo general en los SMD avanzados (7).

Fibrosis: Constituye un incremento anormal del número y el espesor de las fibras de reticulina detectadas mediante la técnica impregnación plata en la BMO. Grados leves y moderados de mielofibrosis, están descritos hasta en un 50% de los pacientes con SMD (7) y los grados de fibrosis marcada se han reportado en un 10-15%. Es más frecuente su presencia en los SMD secundarios (7). La proliferación fibroblástica es el resultado de la

liberación de citoquinas como el TGF-beta y el PDGF que viene de los megacariocitos displásicos (1).

4.5.7.4 ESTUDIO DE CITOGENÉTICA

El análisis citogénetico tiene un rol importante en determinar la clonalidad en pacientes con sospecha de SMD. Las anomalías cromosómicas son observadas en un 50 a 60% de los casos, y las más comunes incluyen deleción 5q, monosomía 7, deleción 7q, trisomía 8 y deleción 20q (60). De acuerdo a la clasificación 2008, la presencia de anomalías recurrentes a pesar de la ausencia de displasia significativa, constituyen un criterio para el diagnóstico de SMD (48, 50).

En los pacientes con cariotipos normales, suelen existir alteraciones sub microscópicas que caracterizan a la enfermedad, como mutaciones puntuales, micro-deleciones, micro amplificaciones, cambios epigenéticos o cambios neutrales de información genética como la disomía uniparental (9, 61).

Se recomienda el análisis de al menos 20 metafases y el análisis citogenético de medula ósea en todos los pacientes con sospecha de SMD, con la descripción acorde a la nomenclatura del ISCN (International System for Human Cytogenetic Nomenclature) (3). La técnica FISH puede complementar el análisis convencional detectando anomalías y aberraciones complejas en un 15% de los cariotipos normales (3, 4).

Una clona anormal se define por dos o más metafases con un cromosoma supranumerario o cambios estructurales, o al menos tres metafases con pérdida del mismo cromosoma. Las anomalías complejas se caracterizan por tres o más anomalías independientes en al menos dos metafases (9). Los cariotipos anormales muestran una clara asociación con la severidad del SMD, y se asocian con la presencia de blastos medulares y la intensidad de las displasias celulares (9, 12).

4.5.7.5 TESTS ADICIONALES

Cuando el diagnóstico de SMD es incierto, como es en los casos de CISI o DISI con cariotipos normales, el análisis de mutaciones somáticas y citometría de flujo puede ser muy útil para llegar al diagnóstico. Las mutaciones adquiridas, especialmente en genes relacionados con la regulación y remodelamiento de la cromatina (TET2, DNMT3A, ASXL1, IDH1-2, EZH2), factores de división pre-mRNA (SF3, SRSF2, U2AF1), transcripción (TP53, RUNX1) y señalización de la transducción (NRAS, CBL), son las más comunes en el SMD y demuestran la presencia de una enfermedad clonal (9, 62).

El diagnóstico de SMD es difícil debido a la falta de especificidad de los cambios morfológicos que diferencian un SMD de otras condiciones hematológicas no clonales (3). El inmunofenotipo de citometría de flujo permite la identificación de aberraciones específicas tanto en los compartimentos maduros e inmaduros de las líneas hematopoyéticas (39, 60).

A pesar de que ningún test de inmuno fenotipo aislado ha sido un parámetro aprobado para el diagnóstico de SMD, la combinación de estos puede permitir la diferenciación diagnostica y la presencia de un proceso clonal con una sensibilidad y especificidad aceptable (60).

4.5.8 PRONÓSTICO

El curso natural del SMD es muy variable, con una supervivencia que va desde varias semanas hasta varios años (9, 63). La media de supervivencia es de 15 a 30 meses y el riesgo de progresión a LMA se calcula entre 25-30% en 5 años (9, 64). La falla medular, traducida en hemorragia o infección, es la principal causa de muerte (64). Un tratamiento adaptado al "riesgo" es esencial en el SMD.

El score IPSS en su última revisión, se basa en los tres principales factores pronósticos en el SMD: las anomalías citogenéticas, el porcentaje de blastos en medula ósea, y la severidad de las citopenias (63). Su uso es muy recomendado tanto para el pronóstico como para la instauración de tratamiento.

Con fines terapéuticos, el IPSS bajo e intermedio-1, están generalmente agrupados en los "SMD de bajo riesgo", y el intermedio-2 y alto se agrupan en "SMD de alto riesgo" (9).
La edad y las comorbilidades también son factores importantes para establecer pronóstico sobre todo en pacientes con SMD de bajo riesgo (9). Otros factores incluyen la presencia de displasia multilinaje, dependencia de transfusiones de glóbulos rojos, LDH sérica, ferritina,

B2 microglobulina y presencia de fibrosis (9). La escala pronóstica mencionada se describe en la tabla No. 6.

TABLA 6: Escala Pronóstica Internacional Revisada (IPSS-R) para el SMD

Características Pronosticas	**PUNTOS**						
	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Categoría riesgo citogenética[(a)]	Muy bueno		Bueno		Intermedio	Pobre	Muy pobre
% Blastos medulares	<2%		2-5%		5-10%	>10%	
Hb (g/dL)	≥10		8-10	<8			
Plaquetas	>100	50-100	<50				
Contaje absoluto de neutrófilos	≥0,8	<0,8					
	Score		Media de supervivencia en años		Tiempo de evolución a LMA en años		
Muy bajo	<1,5		8,8		NR		
Bajo	1,5 – 3		5,3		9,4		
Intermedio	3 - 4,5		3		2,5		
Alto	4,5 – 6		1,6		1,7		
Muy alto	>6		0,8		0,7		

Tomado de Myelodisplastic Syndromes: ESMO Clinical Practice for Diagnostic and Treatment, 2014

CAPÍTULO 5: MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 HIPÓTESIS

La realización subsecuente de la BMO al AMO en pacientes con citopenias y sospecha de SMD otorga mayor sensibilidad y exactitud diagnostica.

5.2 OBJETIVOS

5.2.1 GENERAL

Comprobar la existencia de un beneficio que contribuya a la exactitud diagnóstica, al realizar la biopsia de medula ósea complementaria al aspirado medular en los pacientes con citopenias y sospecha de SMD.

5.2.2 ESPECÍFICOS

- Describir los hallazgos de laboratorio (sangre periférica y MO) de los pacientes con citopenias de la serie estudiada.
- Determinar la presencia de la enfermedad (SMD) ya sea en el aspirado de médula ósea, en la biopsia de médula ósea o en los dos *tests*.
- Describir los hallazgos adicionales, en caso de haberlos, que proporciona la biopsia al realizarse complementariamente al aspirado medular.

- Enumerar los casos de SMD con mielofibrosis y SMD hipocelular en la serie observada.
- Describir la prevalencia de los factores de riesgo asociados a la patología en la serie descrita.

5.3 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

TABLA 7: Operacionalización de las variables del estudio

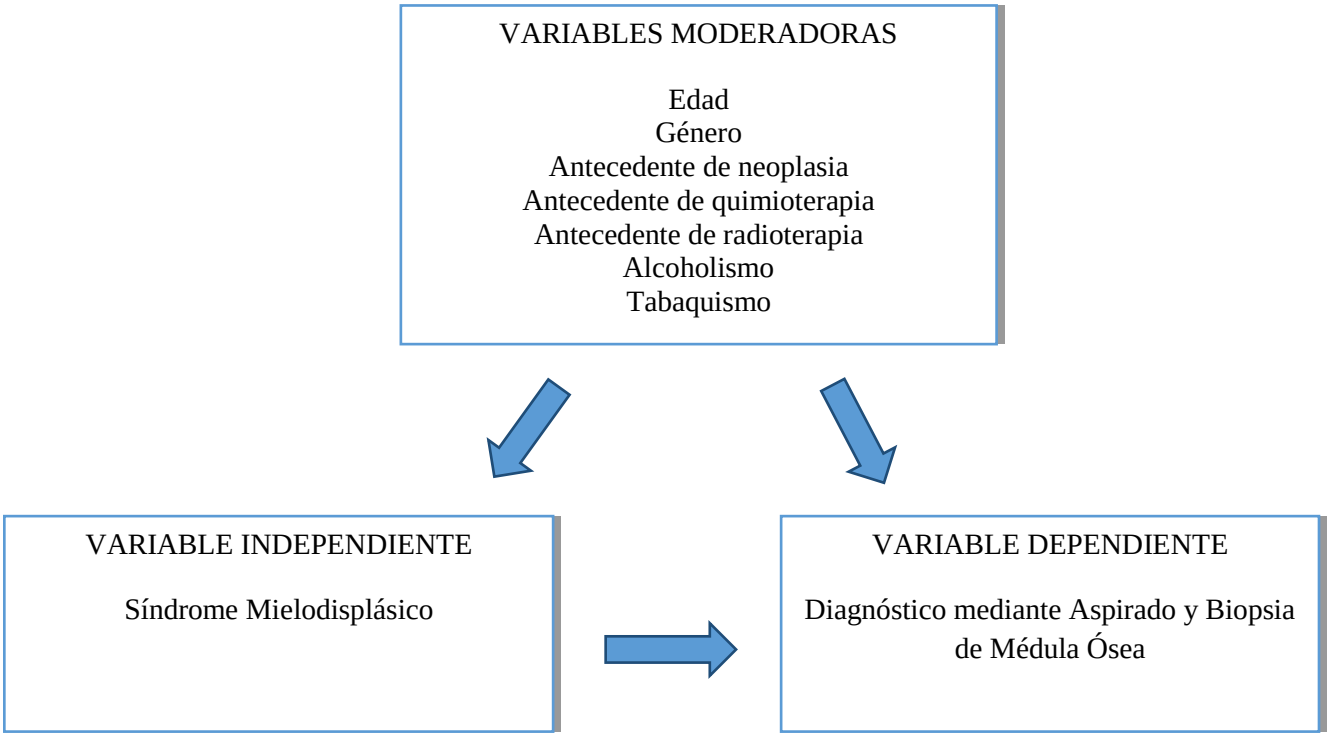
Variable	Definición conceptual	Tipo de variable	Indicador:	Escala	Medida estadística descriptiva
Edad **(Cuantitativa)**	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Numérico discreta	Años cumplidos	Número entero	Moda, Mediana, Promedio, desviación estándar, RIQ, CC
Sexo **(Cualitativa)**	Conjunto de características físicas, biológicas, anatómicas y fisiológicas de los seres humanos, que los definen como hombres y mujeres	Cualitativa binaria	Fenotipo	Masculino Femenino	Proporción
Alcoholismo **(cualitativa)**	Consumo repetido de alcohol, hasta el punto de que el consumidor se intoxica periódicamente o muestra un deseo compulsivo de consumir con una enorme dificultad para interrumpir voluntariamente o modificar el consumo (67)	Cualitativa binaria	Datos que constan en la historia clínica	Presencia Ausencia	Proporción

Tabaquismo **(cualitativa)**	Patrón desadaptativo de consumo de tabaco que conlleva a un deterioro o distrés clínicamente significativo traducido en tolerancia o abstinencia. (68)	Cualitativa binaria	Datos que constan en la historia clínica	Presencia Ausencia	Proporción
Antecedentes de radiación **(cualitativa)**	Método de tratamiento que emplea radiaciones ionizantes destruyendo células cancerígenas localizadas y evitando su reproducción.	Cualitativa binaria	Datos que constan en la historia clínica	Presencia Ausencia	Proporción
Quimioterapia **(cualitativa)**	Procedimiento terapéutico que emplea fármacos o productos químicos destinados a destruir las células cancerosas y otras que se multiplican con rapidez.	Cualitativa binaria	Datos que constan en la historia clínica	Presencia Ausencia	Proporción
Síndrome Mielodisplásico **(Cualitativa)**	Hemopatía maligna de origen clonal que altera la proliferación y diferenciación de la célula madre hematopoyética, y se expresa con citopenias (3, 11)	Cualitativa binaria	Displasia celular significativa de una o más líneas celulares	Presencia Ausencia	Proporción
Mielograma con hipocelularidad **(cualitativa)**	Evidencia de celularidad menor del 25% respecto al tejido adiposo, con un aumento 100X al microscopio (3, 57)	Cualitativa binaria	Global Mieloide Eritroide Megacariocítica	Presencia Ausencia	Proporción

Mielograma hipercelular **(cualitativa)**	Evidencia de celularidad mayor del 75% respecto al tejido adiposo con aumento100X al microscopio (57)	Cualitativa binaria	Global Mieloide Eritroide Megacariocitica	Presencia Ausencia	Porcentaje
Displasia celular **(cualitativa)**	Alteraciones morfológicas de las células hematopoyéticas en un conteo de 500 células en al menos dos preparados (3, 57)	Cualitativa binaria	Diseritropoyesis Disgranulopo-yesis Dismegacario-poyesis	Presencia Ausencia	Proporción
Blastos **(cuantitativa)**	Células hematopoyéticas inmaduras e indiferenciadas que probablemente representan células stem (69)	Numérico discreta	Porcentaje de acuerdo al recuento celular	1-4%: Normal 5-9%: AREB tipo 1 [(2)] 10-19%: AREB tipo 2 [(2)] >20%: LMA	Moda, mediana, promedio, desviación estándar
Fibrosis **(cualitativa)**	Matriz de reticulina incrementada con la formación patológica secundaria de tejido fibroso (57)	Cualitativa binaria	Grado 0 Grado 1 Grado 2 Grado 3	Presencia Ausencia	Proporción
Contaje de leucocitos en sangre periférica (Cuantitativa)	Número de leucocitos por microlitro de sangre encontradas en el conteo celular sanguíneo completo (69)	Numérica cuasi discreta	Número de células por microlitro de sangre	Número entero	Moda, Mediana, Promedio, Desviación estándar, RIQ, CC

Nivel de hemoglobina sérica **(cuantitativa)**	Análisis que mide el nivel de hemoglobina libre en el suero (66)	Numérica continua	Gramos de hemoglobina por decilitro de sangre	Número entero	Moda, Mediana, Promedio, Desviación estándar, RIQ, CC
Contaje de plaquetas en sangre periférica **(Cuantitativa)**	Número de plaquetas por microlitro de sangre encontradas en el conteo celular sanguíneo completo (69)	Numérica cuasi discreta	Número de células por microlitro de sangre	Número entero	Moda, Mediana, Promedio, Desviación estándar, RIQ, CC
Autora: Md. Jacqueline Loza Santillán					

FIGURA 2: Esquema de las variables del estudio



Autora: Md. Jacqueline Loza Santillán

5.3.1 VARIABLES DE ESTUDIO

El SMD es un trastorno hematopoyético de origen clonal, caracterizado por un desajuste de la proliferación y la diferenciación de la célula madre hematopoyética pluripotencial, que se expresa con citopenias periféricas, alteraciones cualitativas de una o varias series hematopoyéticas y un aumento del riesgo de transformación leucémica (3, 11).

Citopenia es una disminución de las células sanguíneas que puede afectar a las series roja, blanca o plaquetaria, de forma aislada o en combinación (12). Su gama etiológica es amplia.

El AMO y la BMO, se utilizan para el diagnóstico, la confirmación, o el seguimiento de hemopatías, neoplasias malignas o trastornos no hematológicos como por ejemplo la fiebre de origen desconocido (70). En el adulto, el aspirado puede realizarse en el esternón a nivel del segundo o tercer espacio intercostal, o a nivel de la cresta ilíaca anterior o posterior. Debido a la mayor profundidad de penetración requerida, la biopsia de médula ósea se realiza normalmente en la cresta iliaca posterior, a nivel de la espina iliaca postero superior, un sitio que normalmente tiene una alta concentración hematopoyética activa (70). Es un procedimiento que se realiza de manera ambulatoria, con anestesia local. La morbilidad es baja y las complicaciones son raras. Un seguimiento realizado por la Sociedad Británica de Hematología en el 2003, reporto un 0.05% de eventos adversos (procedimientos realizados en 56000 pacientes) siendo el sangrado y la infección las complicaciones más comunes (71).

Para aportar una información útil, es necesario, que la biopsia de médula ósea sea correctamente realizada, de tamaño suficiente (al menos 1 cm de longitud), que no esté

fraccionada ni lesionada (72). Cuando la muestra es muy pequeña, el análisis de uno o dos espacios celulares no aporta suficiente información.

La decisión de realizar un aspirado con biopsia de médula ósea, se toma después de realizar un análisis tanto de la historia clínica, el examen físico y los análisis de laboratorio del paciente. Es una herramienta diagnóstica útil para la evaluación de la celularidad, morfología, maduración celular, estroma medular, sistema monocítico macrofágico y la realización de *tests* más especializados como lo son la citogenética, el inmunofenotipo y los análisis moleculares (73).

Varios escenarios clínicos requieren tanto el aspirado como la biopsia de médula ósea para una evaluación hematológica completa (71). Hay excepciones para esta regla en ciertas circunstancias es las que la duda clínica puede aclararse solo con el aspirado medular, como por ejemplo el diagnóstico y seguimiento de una LMC, en la que el mismo se basa en los hallazgos citogenéticos, moleculares y de morfología que se pueden obtener con aspirado o análisis de sangre periférica (74). Sin embargo, esto es controversial, ya que algunos de estos casos se acompañan de fibrosis, lo cual se determina mediante biopsia de médula ósea.

5.4 UNIVERSO Y MUESTRA

5.4.1 UNIVERSO

Pacientes adultos (mayores de 18 años) con citopenias persistentes a quienes se les solicitaron un aspirado y una biopsia de médula ósea por sospecha de SMD, y que fueron

evaluados por los médicos del servicio de Medicina Interna 2 de la Clínica Santa Ana, Grupo Hospitalario San Vicente, ya sea en la consulta externa o durante una hospitalización.

5.4.2 MUESTRA

Se tomó una cohorte de 50 pacientes que fueron evaluados en el periodo Enero 2012 a Junio 2015, en el servicio de Medicina Interna 2 de la Clínica Santa Ana, situada en Strasbourg-Francia, por citopenias persistentes y sin etiología clara, en quienes se sospechó la presencia de un SMD, para lo cual se realizó aspirado y biopsia de médula ósea para el abordaje diagnóstico.

5.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes mayores de 18 años, sexo masculino o femenino
- Pacientes con anemias, bicitopenias o pancitopenias en las cuales se descartaron previamente causas benignas o reactivas, en quienes se sospecha un SMD
- Anemias carenciales que no han respondido al tratamiento convencional

5.6 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Citopenias de etiología periférica benignas o reactivas.
- Pacientes que se encuentren actualmente en quimioterapia o radioterapia

- Pacientes que hayan recibido estimulantes de colonia (Factores de crecimiento eritrocitario, plaquetario y leucocitario) en el último mes

5.7 TIPO DE ESTUDIO

Estudio analítico de validación externa de herramientas diagnósticas de una cohorte histórica, en el que se incluyen pacientes con citopenias y sospecha de SMD en quienes se realizó aspirado y biopsia de medula ósea como *tests* diagnósticos, en un periodo que va desde Enero del 2012 hasta Junio del 2015, realizado en la Clínica Santa Ana, del Grupo Hospitalario San Vicente, localizada en Strasbourg – Francia.

5.8 RECOLECCIÓN DE DATOS

Se tomó una cohorte histórica (103), que incluya a pacientes con citopenias persistentes, de etiología no clara, que asistieron a la Clínica Santa Ana de Strasbourg – Francia para ser evaluados por los médicos del Servicio de Medicina Interna 2, ya sea en consulta externa o en hospitalización, y en quienes por su contexto clínico se sospechó la presencia de un SMD.

En el periodo enero del 2012 – junio 2015, se encontraron 50 pacientes con las características mencionadas y que cumplieron con los criterios de inclusión previamente establecidos.

El plan fue previamente presentado en al jefe del Departamento de Docencia e Investigación de la Clínica Santa Ana, Dr. Fréderic Leyret, quien aprobó la realización de la investigación y la recolección de los datos.

Primeramente se revisó y se analizó la historia clínica completa y los antecedentes de cada paciente en la plataforma informática ORBIS, el cual es el sistema informático utilizado por la Clínica Santa Ana y conectado en red a través de fibra óptica a nivel nacional en Francia. En caso de encontrar discordancias respecto a la información, se llamó a los médicos tratantes de los pacientes en duda, que son los encargados del seguimiento del caso y por ende poseen información confiable. Se obtuvo de esta manera datos como comorbilidades asociadas, antecedente de alcoholismo, tabaquismo, neoplasias, quimioterapia y radioterapia.

En segundo lugar, se reunieron los reportes de aspirado y biopsia de medula ósea de cada paciente para ser detalladamente analizados. La toma de muestra de estos dos estudios se realizó en cada paciente en un mismo tiempo por uno de los médicos del Servicio de Medicina Interna 2 de la Clínica Santa Ana, Dr. Ramiro Cevallos y Dra. Elizabeth Gillet. El reporte de los aspirados medulares estuvo a cargo de la Dra. Caroline Mayeur – Rousse (Hematóloga del Hospital Universitario de Hautepierre de Strasbourg) y el reporte de las biopsias medulares fue realizado por la Dra. Marie – Pierre Chenard (Patóloga del Hospital Universitario de Hautepierre de Strasbourg). Los reportes de biometría, aspirado y biopsia de médula ósea, fueron realizados en una misma fecha. En caso de duda respecto a los reportes, se ha consultado con las especialistas mencionadas a cargo de estos casos.

5.9 PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS

Se analizaron las historias clínicas de los pacientes con citopenias persistentes, en quienes se realizaron los dos estudios para el abordaje diagnóstico: aspirado y biopsia de médula ósea consecutivamente.

Se midieron las características socio demográficas de la población y se estratificó por género. Además se obtuvo información de ciertas comorbilidades que son pertinentes analizar en el contexto de citopenias o que pueden de alguna manera influir en el análisis de médula ósea como son: enfermedad renal crónica, diabetes, hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hiperparatiroidismo, hipopituitarismo y cirrosis. Igualmente se obtuvo datos de ciertos factores de riesgo conocidos para el SMD como son: antecedente de neoplasias, quimioterapia, radioterapia, tabaquismo y alcoholismo.

Se procedió a analizar los aspirados y las biopsias de médula ósea. Las variables analizadas de los dos estudios fueron: celularidad de cada línea celular, presencia de displasias (significativa o no significativa), presencia de blastos, descripción de la morfología celular en cada estudio. Adicionalmente, en la biopsia medular se estudió la presencia de fibrosis y sus grados y se hizo una consideración especial con la celularidad.

La efectividad diagnóstica de estas herramientas se midió por el número de sujetos con la enfermedad, tomando en cuenta si el diagnostico se hizo por aspirado, por biopsia o con si los dos *tests* fueron positivos para SMD. Posteriormente se hizo un análisis del aumento de la sensibilidad consecutiva para el diagnóstico de la enfermedad, al realizar la biopsia

adicionalmente al aspirado medular. Adicionalmente se describieron los hallazgos adicionales, en caso de haberlos, que la biopsia proporciono al aspirado medular en el diagnóstico de SMD y también de otras hemopatías.

5.10 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Procedimiento a seguir:

- Se resumirán los datos, en el caso de variables de cantidad con: media, moda, promedio, desviación estándar, RIQ, CC y para las variables categóricas con proporciones (104).
- Tomando en cuenta al aspirado medular como *gold estándar*, se analizara la biopsia de medula ósea calculando: sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, razón de verosimilitud. (75, 105).
- Se establecerá la sensibilidad consecutiva de la realización de la biopsia de medula ósea al aspirado medular para el diagnóstico de SMD mediante un nomograma de Fagan. (76, 109).
- Se describirán los hallazgos adicionales, de haberlos, encontrados en la biopsia de médula ósea que se realizó subsecuentemente al aspirado medular, tanto en el diagnóstico de SMD como de otras hemopatías.
- Se establecerán índices kappa entre las variables comparables tanto del aspirado como de la biopsia de médula ósea. (77, 108).
- Se asociaran las variables cualitativas (factores de riesgo y SMD) mediante chi-cuadrado. (106, 107).

CAPÍTULO 6: RESULTADOS

6.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN

Se trabajó con una población de 50 pacientes con citopenias, de los cuales 25 son hombres (50%) y 25 son mujeres (50%), edad promedio 76 +/- 10 años. La mediana de la edad fue de 78 años.

De la muestra estudiada, 34 pacientes presentaron el diagnóstico de SMD. La Tabla No. 8 muestra las estadísticas descriptivas de la edad, y de los valores de leucocitos, hemoglobina, plaquetas y VCM en los pacientes con esta patología.

TABLA 8: Características de los pacientes con SMD (n=34)

	Mediana	Promedio y DE	RIC	CA	CC
Edad (años)	80	77 +/- 10	78,5	-1,67	3,85
Leucocitos (mm3)	5300	5700 +/- 2700	5260	1,86	4,81
Hemoglobina (g/dL)	9,9	9,91 +/- 2	10,0	0,15	0,70
Plaquetas (mm3)	175500	197000 +/- 122000	184500	1,91	4,60
VCM	98,5	96,16 +/- 15	97,22	-2,12	4,81

FUENTE: Historias Clínicas de los pacientes con citopenias del Servicio de Medicina Interna del GHSV, Clínica Ste. Anne, Strasbourg

Abreviaciones: VCM: Volumen corpuscular medio, DE: Desviación Estándar, RIC: Rango intercuartílico, CA: Coeficiente de asimetría, CC: Coeficiente de curtosis.

AUTORA: Md. Jacqueline Loza Santillán

6.2 ANTECEDENTES CLÍNICOS EN LOS PACIENTES DE LA SERIE ESTUDIADA

La Tabla No. 9 muestra la proporción de pacientes que presentaron antecedentes tales como tabaquismo, alcoholismo, neoplasias, quimioterapia y radioterapia, tanto en los casos con citopenias (columna izquierda) como en los que presentaron el diagnóstico de SMD (columna derecha).

TABLA 9: Antecedentes en los pacientes evaluados en la serie (n=50)

	PACIENTES SIN SMD		**PACIENTES CON SMD**	
	SI	**NO**	**SI**	**NO**
Número de pacientes	16 pacientes		34 pacientes	
Tabaquismo	3 (18%)	13 (82%)	11 (32%)	23 (68%)
Alcoholismo	0 (0%)	16 (100%)	6 (18%)	28 (82%)
Neoplasias	8 (50%)	8 (50%)	9 (26%)	25 (74%)
Quimioterapia	4 (25%)	12 (75%)	1 (3%)	33 (97%)
Radiación	7 (43%)	9 (57%)	3 (9%)	31 (91%)

FUENTE: Historias Clínicas de los pacientes con citopenias del Servicio de Medicina Interna del GHSV, Clínica Ste. Anne, Strasbourg

AUTORA: Md. Jacqueline Loza Santillán

6.2.1 PROPORCIÓN DE LAS NEOPLASIAS SEGÚN SISTEMAS

De las neoplasias encontradas en los 50 pacientes de la serie:

- Seis por ciento (1/17) correspondieron a neoplasias de vías biliares

- Seis por ciento (1/17) fueron neoplasias hematológicas
- Setenta y seis por ciento (13/17) correspondieron a neoplasias gastrointestinales
- Doce por ciento (2/17) fueron neoplasias genitourinarias

6.2.2 ASOCIACIÓN ENTRE EL SMD Y CIERTOS FACTORES DE RIESGO

La Tabla No. 10 muestra la asociación entre la presencia de SMD y ciertos factores que son considerados de riesgo para esta enfermedad.

TABLA 10: Relación entre la presencia de SMD y los factores de riesgo mediante cálculo de chi cuadrado de Pearson (n=50)

	No. de pacientes con SMD	**No. de pacientes sin SMD**	**X^2**	**Valor de p**
Neoplasias	9 (53%)	6 (47%)	6,39	0,094
Alcohol	6 (100%)	0 (0%)	3,209	0,073
Tabaco	11 (78%)	3 (12%)	2,648	0,10

FUENTE: Historias Clínicas de los pacientes con citopenias del Servicio de Medicina Interna del GHSV, Clínica Ste. Anne, Strasbourg

AUTORA: Md. Jacqueline Loza Santillán

Cabe recalcar que respecto a los pacientes con diagnóstico de SMD, la neoplasia más frecuentemente encontrada fue la gastrointestinal, la cual se presentó en un 88% de los casos (n = 8 de 9 pacientes). El 12% restante correspondió al grupo de neoplasias hematológicas.

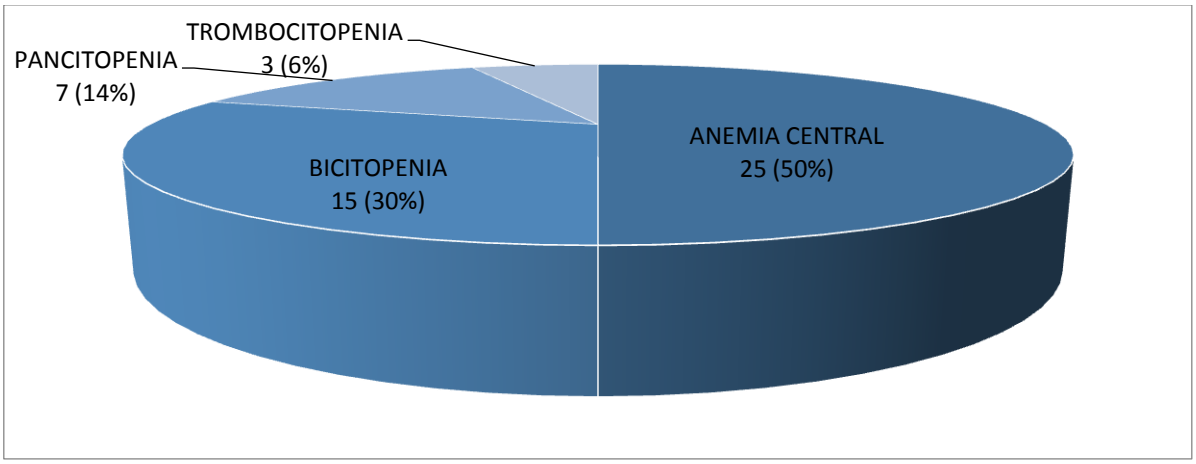
6.3 ANÁLISIS DE LA BIOMETRÍA HEMÁTICA

6.3.1 CITOPENIAS EN LOS PACIENTES DE LA SERIE ESTUDIADA

La Figura No. 3 muestra las citopenias por las cuales consultaron los pacientes de la serie estudiada:

- Un 50% de los pacientes (25/50) presentaron anemia central.
- No se encontraron casos de leucopenia aislada.
- Respecto a los casos de bicitopenia (n= 15 pacientes de 50), la combinación más común fue anemia/trombocitopenia encontrada en un 53% (8/15) de los casos.
- No se encontró la combinación leucopenia/trombocitopenia.

FIGURA 3: Citopenias en los pacientes evaluados en la serie (n=50)



FUENTE: Historias Clínicas de los pacientes con citopenias del Servicio de Medicina Interna del GHSV, Clínica Ste. Anne, Strasbourg

AUTORA: Md. Jacqueline Loza Santillán

La Tabla No. 11 describe el número y porcentaje las citopenias encontradas en la serie, tanto en los pacientes con SMD y sin SMD. Se ha calculado chi cuadrado de Pearson en busca de una relación entre el tipo de citopenia y la presencia de la enfermedad.

TABLA 11: Descripción de las citopenias encontradas en la totalidad de pacientes de la serie (n=50)

	Pacientes con SMD n=34, (68%)	**Pacientes sin SMD n=16, (32%)**	**X^2**	**Valor de p**
Anemia aislada	15 (60%)	10 (40%)	3,559	0,313
Bicitopenia	13 (87%)	2 (13%)	1,898	0,168
Pancitopenia	5 (71%)	2 (29%)	0,132	0,716
Trombocitopenia	1 (33%)	2 (67%)	1,763	0,184

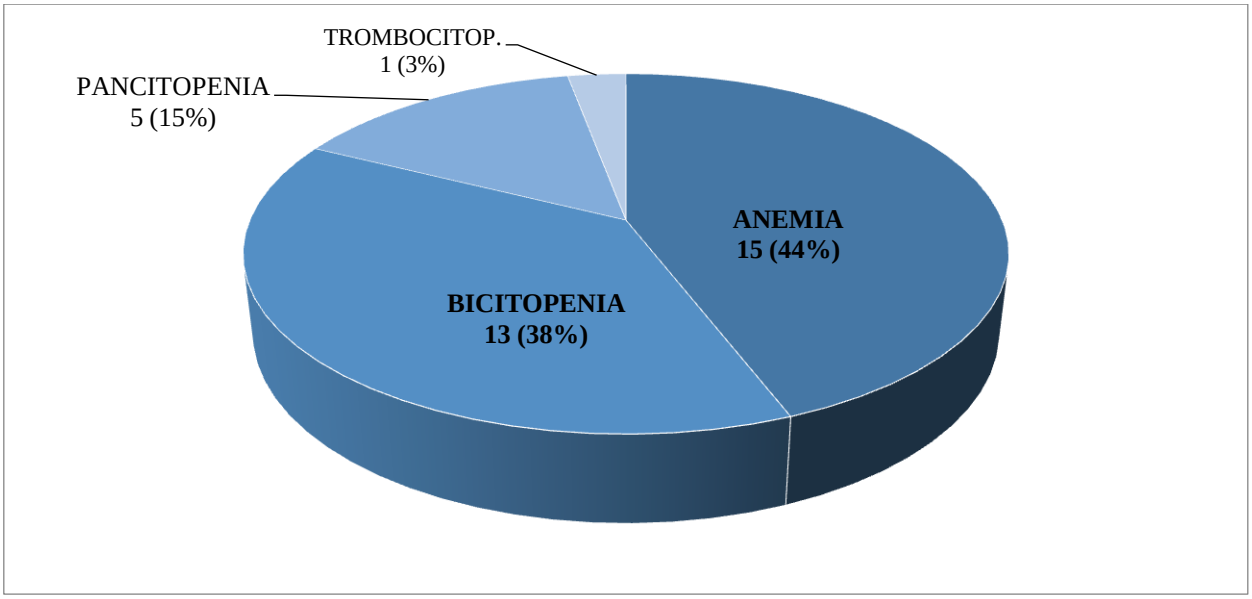
FUENTE: Historias Clínicas de los pacientes con citopenias del Servicio de Medicina Interna del GHSV, Clínica Ste. Anne, Strasbourg

AUTORA: Md. Jacqueline Loza Santillán

6.3.2 CITOPENIAS EN LOS PACIENTES CON SMD

La Figura No. 4 muestra la descripción de las citopenias por las cuales consultaron los pacientes en quienes finalmente se encontró SMD. Se observa que un 82% (n= 28 de 34 pacientes) de los casos presentaron anemia o bicitopenia y un 53% (n=18 de 34 pacientes) presentaron bicitopenia o pancitopenia.

FIGURA 4: Citopenias en los pacientes con SMD (n=34)



FUENTE: Historias Clínicas de los pacientes con citopenias del Servicio de Medicina Interna del GHSV, Clínica Ste.Anne, Strasbourg

AUTORA: Md. Jacqueline Loza Santillán

Respecto a los casos de bicitopenia (n = 13 enfermos de 34) encontrados en los pacientes con SMD:

- Un 92% (12/13) incluyeron anemia en su combinación.
- La combinación más común fue anemia/trombocitopenia en un 69% de los casos (9/13).
- No se encontraron casos de leucopenia/trombocitopenia.

6.3.3 ANÁLISIS DEL VCM EN LOS PACIENTES CON SMD (n=34 pacientes)

- Quince de los pacientes con SMD, equivalente a un 44% de los casos, presentaron macrocitosis (VCM > 98 fl)
- Los diecinueve pacientes restantes presentaron normocitosis (VCM entre 80 y 98 fl), lo cual equivale al 56%.
- No se encontraron casos de microcitosis.

Se realizó el cálculo de chi cuadrado de Pearson entre la macrocitosis y la presencia de SMD obteniéndose los datos de la Tabla No. 12

TABLA 12: Descripción de los casos de macrocitosis encontrados en los pacientes de la serie

	No. de pacientes con SMD	**No. de pacientes sin SMD**	**X^2**	**Valor de p**
Macrocitosis	13 (81%)	3 (19%)	1,898	0,16

FUENTE: Historias Clínicas de los pacientes con citopenias del Servicio de Medicina Interna del GHSV, Clínica Ste. Anne, Strasbourg

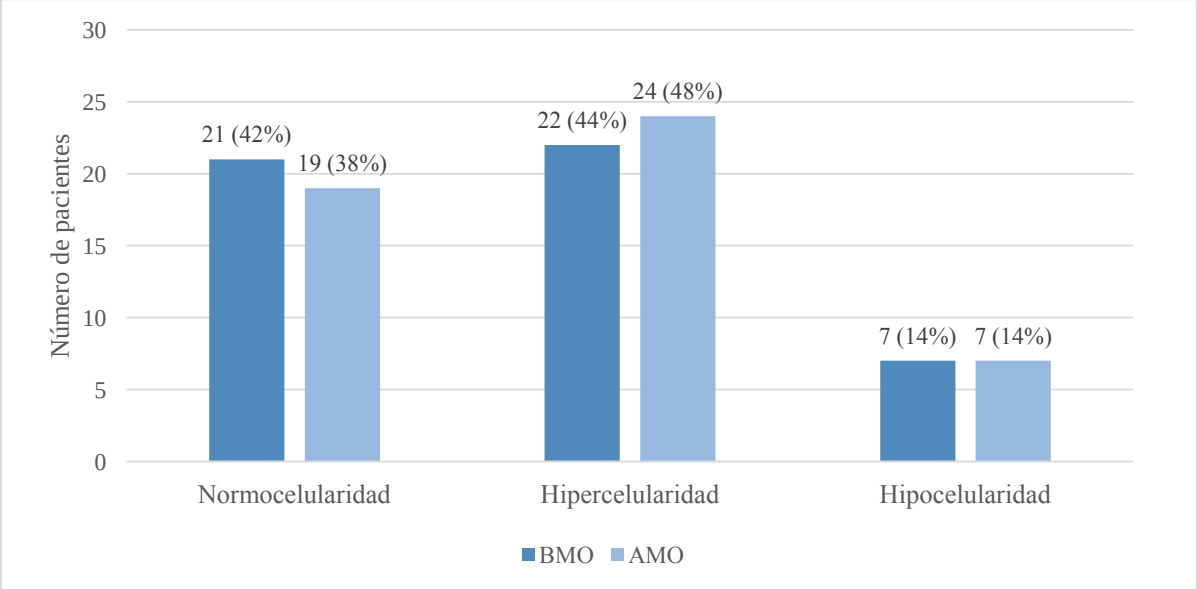
AUTORA: Md. Jacqueline Loza Santillán

6.4 EVALUACIÓN DE LA BMO Y EL AMO:

6.4.1 CELULARIDAD GLOBAL

La Figura No. 5 muestra la celularidad global encontrada con la BMO y el AMO en los pacientes evaluados por citopenias. Las proporciones encontradas entre las dos pruebas son similares.

FIGURA 5: Comparación de la Celularidad global entre la BMO y el AMO (n=50)



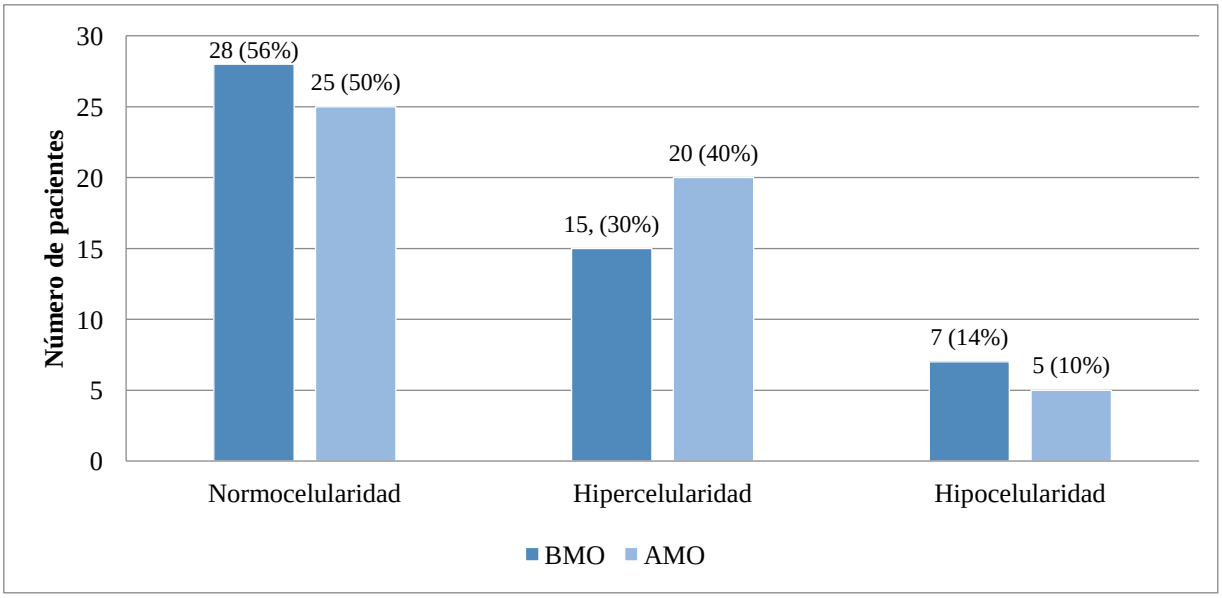
FUENTE: Historias Clínicas de los pacientes con citopenias del Servicio de Medicina Interna del GHSV, Clínica Ste. Anne, Strasbourg

AUTORA: Md. Jacqueline Loza Santillán

6.4.2 CELULARIDAD SERIE ROJA

La Figura No. 6 muestra la celularidad de la serie roja, encontrada en la BMO y en el AMO en los pacientes de la serie estudiada. La mayor diferencia encontrada (10% entre BMO y AMO) fue en la hipercelularidad.

FIGURA 6: Comparación de la Celularidad de la serie roja entre la BMO y el AMO (n=50)



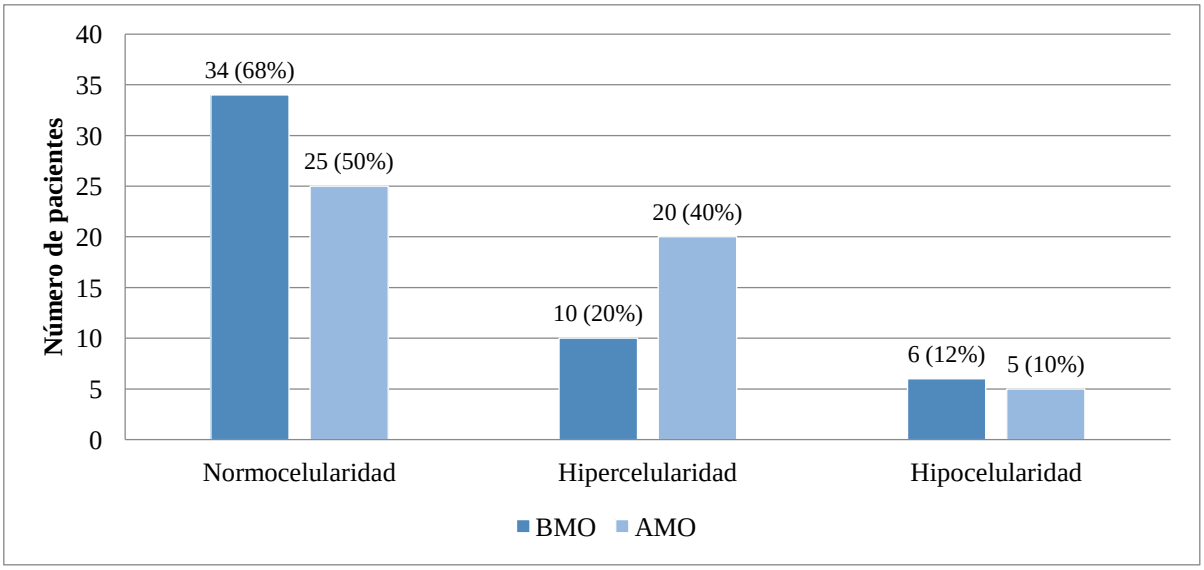
FUENTE: Historias Clínicas de los pacientes con citopenias del Servicio de Medicina Interna del GHSV, Clínica Ste. Anne, Strasbourg

AUTORA: Md. Jacqueline Loza Santillán

6.4.3 CELULARIDAD SERIE BLANCA

La Figura No. 7 muestra la celularidad de la serie blanca en la BMO y el AMO. La mayor diferencia se observa en la porcentaje de médulas normo e hipercelulares. La BMO detectó un mayor número de médulas normocelulares.

FIGURA 7: Comparación de la Celularidad de la serie blanca entre la BMO y el AMO (n=50)



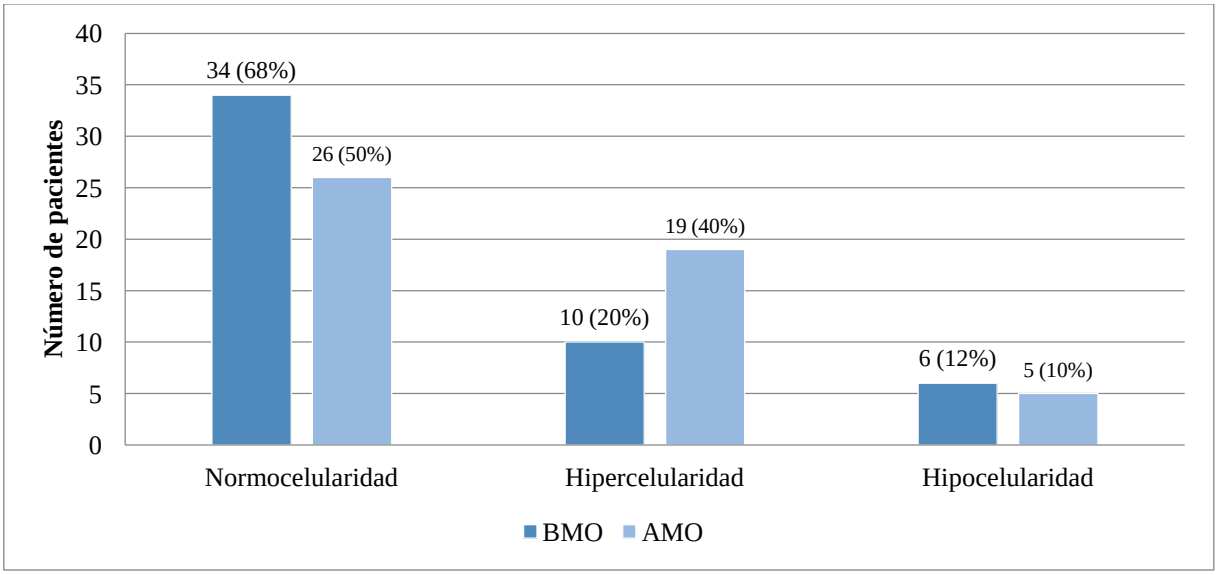
FUENTE: Historias Clínicas de los pacientes con citopenias del Servicio de Medicina Interna del GHSV, Clínica Ste. Anne, Strasbourg

AUTORA: Md. Jacqueline Loza Santillán

6.5.4 CELULARIDAD MEGACARIOCÍTICA

La Figura No. 8 muestra las diferencias de la celularidad megacariocítica encontradas entre la BMO y el AMO de los pacientes de la serie estudiada. Los porcentajes muestran desigualdad sobre todo en lo que respecta a la normo e hipercelularidad.

FIGURA 8: Comparación de la Celularidad de la serie megacariocítica entre la BMO y el AMO (n=50)



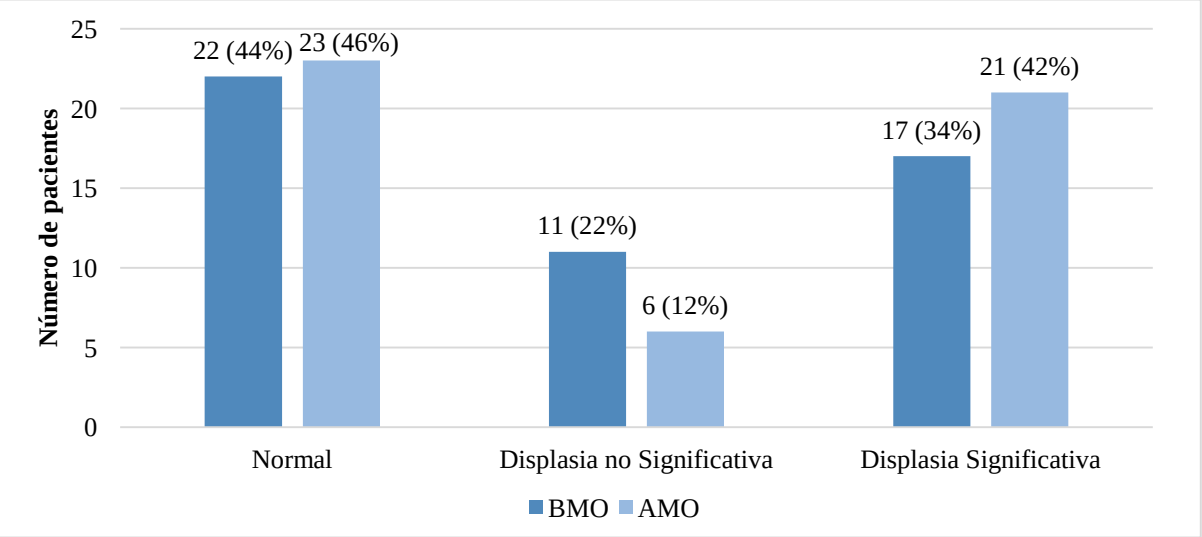
FUENTE: Historias Clínicas de los pacientes con citopenias del Servicio de Medicina Interna del GHSV, Clínica Ste. Anne, Strasbourg

AUTORA: Md. Jacqueline Loza Santillán

6.5.5 MORFOLOGÍA SERIE ROJA

La Figura No. 10 muestra una mayor proporción de displasias no significativas encontradas con la BMO en comparación con el AMO. Lo contrario sucede en las displasias significativas, en las que el AMO fue capaz de detectar un mayor porcentaje.

FIGURA 9: Comparación de la Morfología de la serie roja entre la BMO y el AMO (n=50)



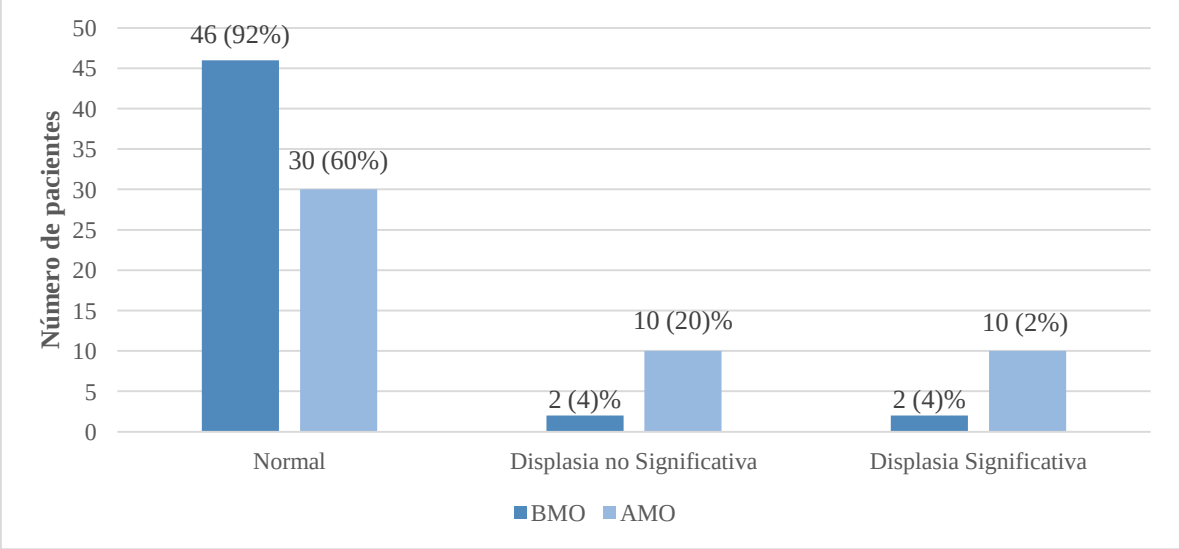
FUENTE: Historias Clínicas de los pacientes con citopenias del Servicio de Medicina Interna del GHSV, Clínica Ste. Anne, Strasbourg

AUTORA: Md. Jacqueline Loza Santillán

6.6.6 MORFOLOGÍA SERIE BLANCA

La Figura No. 10 muestra la distribución porcentual de las displasias encontradas en la serie blanca. Se observa que el AMO encontró una mayor proporción de displasias tanto significativas como no significativas en comparación con el BMO.

FIGURA 10: Comparación de la Morfología de la serie blanca entre la BMO y el AMO (n=50)



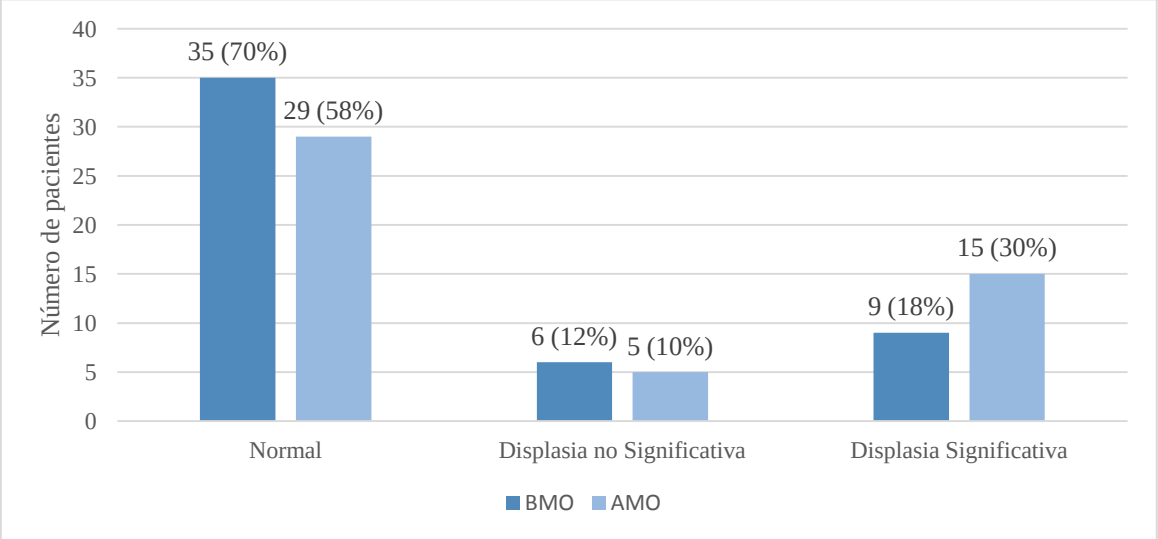
FUENTE: Historias Clínicas de los pacientes con citopenias del Servicio de Medicina Interna del GHSV, Clínica Ste. Anne, Strasbourg

AUTORA: Md. Jacqueline Loza Santillán

6.6.7 MORFOLOGÍA SERIE MEGACARIOCÍTICA

La figura No. 11 muestra el porcentaje de las displasias encontradas en la serie megacariocitica. Se observa que el AMO fue capaz de detectar una mayor proporción de casos con displasia significativa en comparación con la BMO.

FIGURA 11: Comparación de la Morfología de la serie megacariocítica entre la BMO y el AMO (n=50)



FUENTE: Historias Clínicas de los pacientes con citopenias del Servicio de Medicina Interna del GHSV, Clínica Ste. Anne, Strasbourg

AUTORA: Md. Jacqueline Loza Santillán

6.7 DESCRIPCIÓN DE LAS DISPLASIAS EN LOS PACIENTES CON SMD

6.7.1 EN LA BIOPSIA DE MÉDULA ÓSEA

6.7.1.1 DISPLASIAS EN LA SERIE ROJA (n=23 de 34 pacientes):

- Cincuenta y seis por ciento (13/23) presentaron cambios megaloblastoides
- Treinta y nueve por ciento (9/23) macroeritroblastos
- Cinco por ciento (1/23) a citoplasma fenestrado

6.7.1.2 DISPLASIAS EN LA SERIE BLANCA (n=3 de 34 pacientes):

- Sesenta y seis por ciento (2/3) presentaron hipogranularidad
- Treinta y tres por ciento (1/3) precursores inmaduros con cayados gigantes

6.7.1.3 DISPLASIAS EN LA SERIE MEGACARIOCÍTICA (n=12 de 34 pacientes):

- Cincuenta por ciento (6/12) presentaron núcleos dispersos e hipercromaticos
- Veinte y cinco por ciento (3/12) micromegacariocitos
- Doce por ciento (2/12) megacariocitos monolobulados y largos
- Doce por ciento (2/12) anisocitosis

6.7.2 EN EL ASPIRADO DE MÉDULA ÓSEA:

6.7.2.1 DISPLASIAS EN LA SERIE ROJA (n=25 de 34):

- Treinta y seis por ciento (9/25) presentaron citoplasmas fenestrados
- Veintiocho por ciento (7/25) macroeritroblastos
- Doce por ciento (3/25) cambios megaloblastoides
- Doce por ciento (3/25) fragmentación nuclear y núcleos irregulares
- Doce por ciento (3/25) eritrocitos binucleados con vacuolización citoplasmática

6.7.2.2 DISPLASIA EN LA SERIE BLANCA (n=18 de 34)

- Cincuenta por ciento (9/18) presentan hipersegmentación nuclear
- Treinta y tres por ciento (6/18) neutrófilos hipogranulares
- Once por ciento (2/18) anisocitosis con nucleos irregulares y distróficos
- Seis por ciento (1/18) con anisocitosis

6.7.2.3 DISPLASIA EN LA SERIE MEGACARIOCÍTICA (n=18 de 34)

- Sesenta y un por ciento (11/18) presentaron megacariocitos pequeños con anomalías nucleares (binuclearidad)
- Veintitrés por ciento (4/18) formas monolobulares largas
- Dieciséis por ciento (3/18) micromegacariocitos

6.8 CÁLCULO DE ÍNDICES KAPPA: COMPARACIÓN DE VARIABLES ENTRE LA BMO Y EL AMO EN LOS PACIENTES CON SMD

La Tabla No. 13 muestra el cálculo del índice de concordancia kappa entre las variables comparables entre la BMO y AMO que incluyen la celularidad y la morfología de cada línea celular, en los pacientes con SMD (n= 34 enfermos)

Como se observa en los resultados los índices kappa muestran una débil concordancia entre las variables evaluadas.

TABLA 13: Cálculo del índice kappa entre variables de la BMO y del AMO (n=34)

Variable evaluada	Kw
Celularidad global	0,130
Celularidad serie roja	0,237
Celularidad serie blanca	0,203
Celularidad serie megacariocítica	0,167
Morfología serie roja	0,198
Morfología serie blanca	0,119
Morfología serie megacariocítica	0,259

FUENTE: Historias Clínicas de los pacientes con citopenias del Servicio de Medicina Interna del GHSV, Clínica Ste. Anne, Strasbourg

Abreviaciones: Kw: Kappa ponderado de Cohen

AUTORA: Md. Jacqueline Loza Santillán

6.8 HALLAZGOS ADICIONALES ENCONTRADOS EN LA BMO

La Tabla No. 14 muestra el número y el porcentaje de pacientes de la serie estudiada en quienes se detectaron hallazgos exclusivamente por medio de la BMO, y que fueron decisivos ya sea para el diagnóstico de SMD como de otras hemopatías. No se encontraron infiltrados eosinofílicos ni blastos intratrabeculares en los pacientes evaluados en la serie.

TABLA 14: Hallazgos proporcionados por la BMO en los pacientes de la serie estudiada. (n=50)

TIPO DE HALLAZGO	No. DE PACIENTES Y PORCENTAJE
Fibrosis	8/50 (16%)
Infiltrados linfoides clonales	1/50 (2%)
Metástasis	1/50 (2%)
Hipocelularidad	6/50 (12%)
Aplasia	1/50 (2%)
Diagnóstico de SMD	5/50 (10%)
TOTAL	**22/50 (44%)**

FUENTE: Historias Clínicas de los pacientes con citopenias del Servicio de Medicina Interna del GHSV, Clínica Ste. Anne, Strasbourg

AUTORA: Md. Jacqueline Loza Santillán

La fibrosis medular fue encontrada en un 16% de los pacientes de la muestra (8/50). La Tabla No. 15 muestra la distribución de los grados de fibrosis.

En los casos de fibrosis (n=8 enfermos de 50) se encontraron las siguientes patologías:

- Treinta y ocho por ciento (3/8) de los casos correspondieron a mielofibrosis primaria
- Cincuenta por ciento (4/8) de los casos correspondieron a SMD con mielofibrosis
- Doce por ciento (1/8) fue reportado como una fibrosis inicial, fibras de reticulina

TABLA 15: Grados de fibrosis medular (n=8)

GRADOS	No. DE PACIENTES	PORCENTAJE
Grado 0	1/8	12%
Grado 1	1/8	12%
Grado 2	3/8	38%
Grado 3	4/8	50%

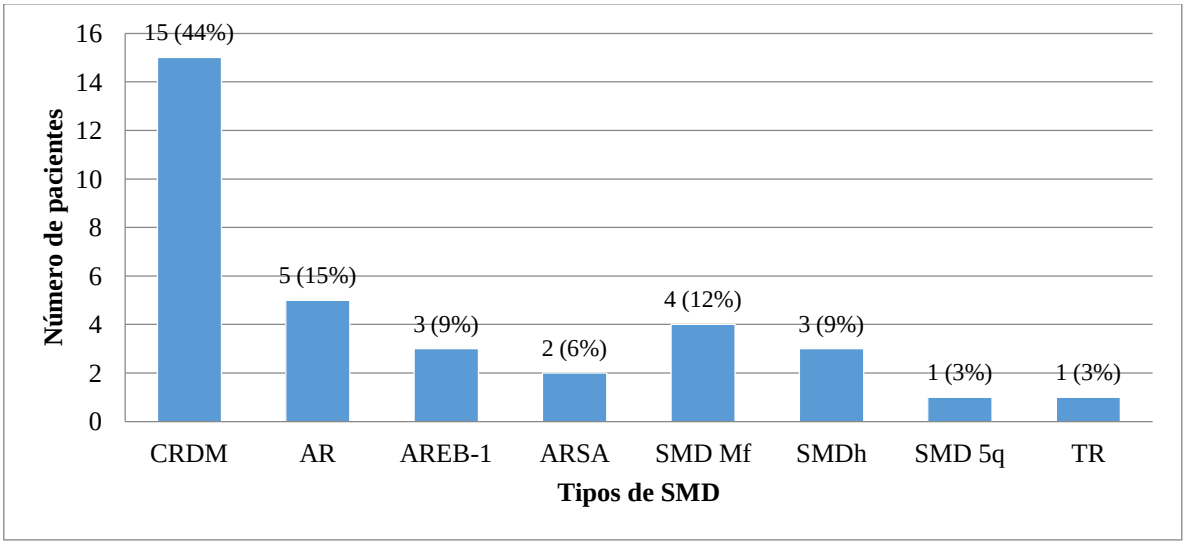
FUENTE: Historias Clínicas de los pacientes con citopenias del Servicio de Medicina Interna del GHSV, Clínica Ste. Anne, Strasbourg

AUTORA: Md. Jacqueline Loza Santillán

6.9 DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS DE PARA SMD

Hubo un total de 34 pacientes en quienes se confirmó un SMD. De estos 5 (15%) fueron diagnosticados por BMO, 11 (32%) por AMO y 18 (53%) presentaron los dos tests positivos. Los subtipos de SMD encontrados en la serie se remiten a la Figura No. 12

FIGURA 12: Subtipos de SMD encontrados en la serie estudiada (n=34)



FUENTE: Historias Clínicas de los pacientes con citopenias del Servicio de Medicina Interna del GHSV, Clínica Ste. Anne, Strasbourg

AUTORA: Md. Jacqueline Loza Santillán

Abreviaciones: CRDM: Citopenia refractaria con displasia multilinaje, AR: Anemia refractaria, AREB-1: Anemia refractaria con exceso de blastos tipo 1, ARSA: Anemia refractaria con sideroblastos en anillo, SDM Mf: Síndorme mielodisplásico con mielofibrosis, SMDh: Síndrome mielodisplásico hipocelular, TR: Trombocitopenia refractaria

6.10 MORFOLOGÍA ENCONTRADA EN LOS CASOS ESPECIALES DE SMD

En los casos de SMD con mielofibrosis (n = 4 pacientes de 34) se encontró que:

- Uno de cuatro pacientes, presentó morfología de una trombocitopenia refractaria

- Dos de cuatro pacientes, presentaron la morfología de citopenia refractaria con displasia multilinaje
- Uno de cuatro pacientes, presentó la morfología de una anemia refractaria con exceso de blastos tipo 1

En los casos de SMD hipocelular (n=3 pacientes de 34) se encontró que:

- Uno de tres pacientes, presentó la morfología de una anemia refractaria
- Dos de tres pacientes, presentaron la morfología de una citopenia refractaria con displasia multilinaje.

6.11 DATOS PROPORCIONADOS POR LA BMO EN LOS CASOS DE SMD

La Tabla No. 16 muestra el porcentaje de pacientes en quienes la BMO aportó datos diagnósticos o adicionales a lo ya encontrado con el AMO.

TABLA 16: Hallazgos y diagnósticos proporcionados por la BMO en los pacientes con SMD (n=34)

DIAGNÓSTICO	No. DE PACIENTES	PORCENTAJE
Anemia Refractaria	4/34	11%
TR con Mielofibrosis	1/34	3%
Mielofibrosis en los SMD ya diagnosticados	3/34	9%

Hipocelularidad en los SMD ya diagnosticados	3/34	9%
TOTAL	**11/34**	**32%**

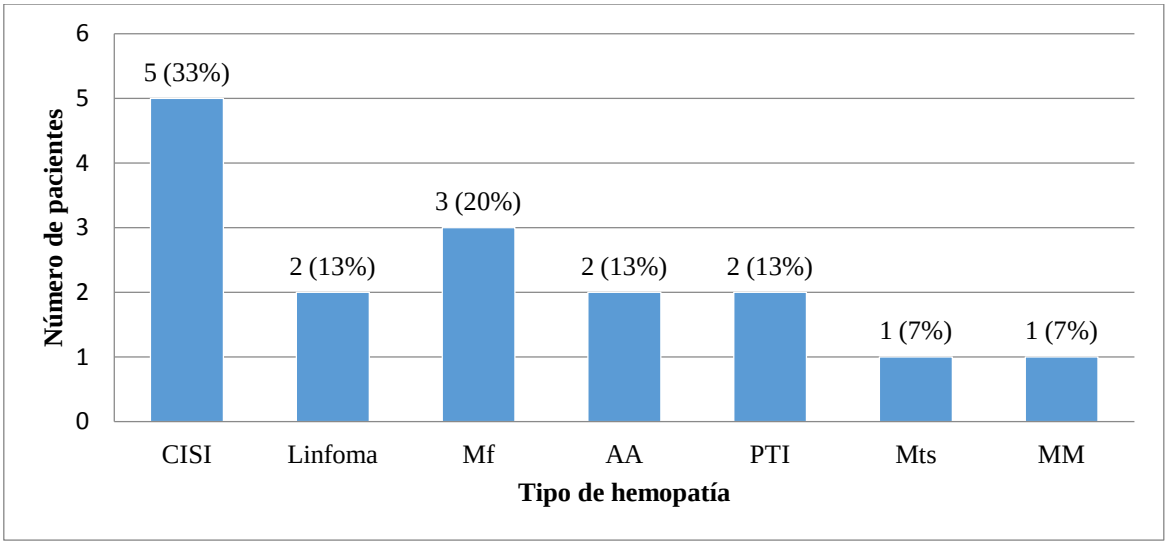
FUENTE: Historias Clínicas de los pacientes con citopenias del Servicio de Medicina Interna del GHSV, Clínica Ste. Anne, Strasbourg

AUTORA: Md. Jacqueline Loza Santillán

6.12 DIAGNÓSTICO DE OTRAS HEMOPATÍAS

Un total de 32% de los pacientes (16/50) de la serie estudiada no presentó un diagnóstico de SMD. La Figura No. 13 muestra los subtipos de las distintas hemopatías (que no corresponden a SMD) encontradas en la serie estudiada.

FIGURA 13: Distribución de las hemopatías encontradas en la serie estudiada (n=16)



FUENTE: Historias Clínicas de los pacientes con citopenias del Servicio de Medicina Interna del GHSV, Clínica Ste. Anne, Strasbourg

AUTORA: Md. Jacqueline Loza Santillán

Abreviaciones: AA: Anemia aplásica, PTI: Púrpura Trombocitopénica Idiopática, MP: Mielofibrosis primaria, MM: Mieloma Multiple

La Tabla No. 17 muestra que la proporción de pacientes en quienes se encontró el diagnóstico de hemopatías distintas al SMD mediante la BMO. En estos casos el AMO no aportó un dato diagnóstico de importancia.

TABLA 17: Diagnósticos de otras hemopatías realizados únicamente por BMO (n=16)

DIAGNÓSTICO	Número de pacientes	Porcentaje
Metástasis con fibrosis	1/16	6%
Anemia Aplásica	1/16	6%
Mielofibrosis primaria JAK2 (+)	3/16	20%
Linfoma de células pequeñas	1/16	6%
TOTAL	**6/16**	**38%**

FUENTE: Historias Clínicas de los pacientes con citopenias del Servicio de Medicina Interna del GHSV, Clínica Ste. Anne, Strasbourg

AUTORA: Md. Jacqueline Loza Santillán

El resto de hemopatías encontradas en la serie, que no están nombradas en la Tabla No. 17 fueron diagnosticadas de la siguiente manera:

- Siete por ciento de los casos (1/16) pertenecieron a anemia aplásica diagnosticada mediante AMO.

- Veinticinco por ciento (4/16) presentaron los dos *tests* positivos (AMO y BMO) que diagnosticaron casos de linfoma, púpura trombocitopenica idiopática y mieloma múltiple.
- En el 31% de los pacientes restantes (5/16) a pesar de haber realizado AMO y BMO, no se llegó a un diagnóstico concluyente. Estos casos corresponden a las denominadas citopenias idiopáticas de significado incierto.

6.13 EVALUACIÓN DE HERRAMIENTAS DIAGNÓSTICAS

La tabla No. 19 reporta los resultados de la evaluación de las pruebas diagnósticas propuestas para el estudio, en base a los datos obtenidos en la Tabla No. 18 en la que se describe el número de pacientes que incluyen VP, VN, FP y FN respecto a la positividad o negatividad de las pruebas para el SMD. Con esta información se procedió a realizar el nomograma de Fagan, el cual muestra la probabilidad post test (post BMO) en la Figura No. 15.

TABLA 18: Tabla de 2X2 con el AMO como test de referencia

	AMO (+)	**AMO (-)**	
BMO (+)	18 (VP)	5 (FP)	23
BMO (-)	11 (FN)	16 (VN)	27
	29	21	**50**

FUENTE: Historias Clínicas de los pacientes con citopenias del Servicio de Medicina Interna del GHSV, Clínica Ste. Anne, Strasbourg

AUTORA: Md. Jacqueline Loza Santillán

TABLA 19: Valoración de Pruebas diagnósticas, BMO respecto al AMO como Gold Estándar (n=50)

	VALORES	IC 95%
SENSIBILIDAD	0,62	44,0 - 77,3
ESPECIFICIDAD	0,76	54,9 - 89,4
VPP	0,78	58,1 - 90,3
VPN	0,59	40,7 - 75,5
LR (+)	2,61	1,15 - 5,90
LR (-)	0,50	0,30 - 0,84
INDICE KAPPA	-0,253	

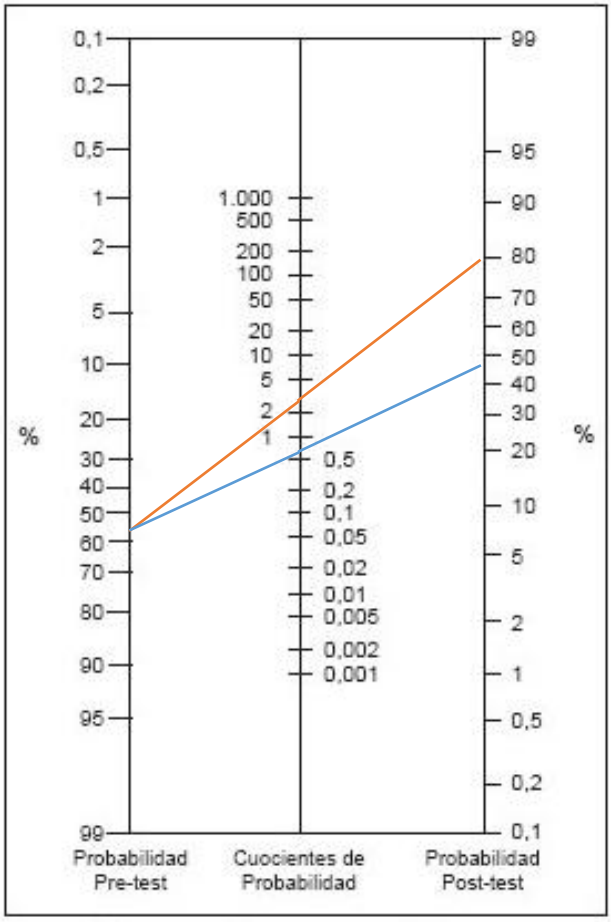
FUENTE: Historias Clínicas de los pacientes con citopenias del Servicio de Medicina Interna del GHSV, Clínica Ste. Anne, Strasbourg

AUTORA: Md. Jacqueline Loza Santillán

6.14 NOMOGRAMA DE FAGAN: CÁLCULO DE LA PROBABILIDAD POST TEST (POST BMO)

La probabilidad pre test calculada en base a la muestra estudiada fue de 58%, corresponde a la prevalencia del SMD en nuestra población. Se utilizó el LR+ el cual fue de 2,61 y el LR- de 0,5. Al trazar la continuación de la línea formada, se llegó a una probabilidad post test positivo (post BMO) del 78% y post test negativo del 48%, tal como se observa en la Figura No. 14.

FIGURA 14: Probabilidad post test (post BMO)



Fagan TJ. Letter: Nomogram for Bayes theorem. N Engl J Med. 1975; 293(5): 257)

CAPÍTULO 7: DISCUSIÓN

Si bien el AMO por si solo puede ser capaz de diferenciar las citopenias reactivas o displasias benignas de otros desordenes clonales de las células madre en el que se incluye el Síndrome Mielodisplásico (SMD), el estudio presente ha demostrado que la realización simultánea del Aspirado de Médula Ósea (AMO) y la Biopsia de Médula Ósea (BMO) han sido útiles para detectar ciertos casos de SMD, para obtener datos adicionales con importancia clínica y terapéutica, y para diagnosticar otras hemopatías de carácter benigno como maligno. Al igual que el presente estudio, autores como Diebold y colaboradores han descrito claramente el rol que juega la BMO en el reconocimiento de detalles esenciales como son el SMD hipocelular o con mielofibrosis, la presencia de blastos entre ellos los intra trabeculares CD34+, la transformación leucémica y otras hemopatías de difícil diagnóstico (72).

Un dato que llama la atención respecto al hallazgo de datos adicionales, es que en ninguna de las biopsias del presente estudio se han encontrado Blastos Intratrabeculares (BIT) o inmunoreactividad CD34. Es bien conocida la importancia de estas células en el SMD, ya que se relacionan con el aumento de riesgo de transformación leucémica y disminución consecuente de la supervivencia e incluso según autores como Verburgh y colaboradores, se puede realizar una correlación entre el índice IPSS y estos hallazgos para una clasificación pronostica más precisa y específica (96). En ciertas ocasiones estos datos pueden modificar un *score* ya establecido.

La ausencia de BIT en las muestras no se correlaciona con otros estudios. Werner y colaboradores, afirman que estas células se encuentran en una mayoría de los pacientes con SMD (97). Mangi y colaboradores, indican que los BIT pueden encontrarse hasta en un 30% de las AR (*score* IPSS bajo) y hasta en un 95% de las AREB (*score* IPSS alto) (98).

Ríos y colaboradores, evaluaron un grupo de 16 pacientes en un período de 15 años encontrando la presencia de BIT en la mitad de ellos, los mismos que estuvieron predominantemente relacionados entidades como la Anemia Refractaria con Exceso de Blastos (AREB) y la leucemia mielomonocítica crónica (66). Adicionalmente autores como Verburgh y colaboradores, ya mencionados anteriormente, realizaron un estudio con 184 pacientes con SMD evaluados en un periodo de 2.3 años, encontrando 66% de BIT 52% de casos con inmunoreactividad CD34 (96).

La discordancia de estos datos con nuestro estudio puede darse por varias razones. Considero que la principal es el tiempo de la evolución de la enfermedad al momento diagnóstico. En nuestro estudio se incluyen pacientes con sospecha de SMD, que por ende son casos de reciente diagnóstico. Es bien conocido que la presencia de BIT, se correlaciona con el tiempo de evolución de la enfermedad, mientras más avanzada se encuentra, es más probable encontrar BIT. Los pacientes de los estudios señalados tienen años de evolución de su enfermedad. Además, hay que considerar que solo se encontraron 2 casos de AREB en el grupo estudiado, y estas entidades son las que más se asocian a la presencia de BIT o inmunoreactividad CD34.

Adicionalmente, el hallazgo de BIT depende de la calidad de la muestra, la técnica utilizada, siendo esencial la presencia de hueso trabecular ya que los racimos de blastos en un número de 3 a 5, se localizan en la parte central, y no cerca del periostio. Lamentablemente, no tenemos una descripción de la técnica utilizada para el análisis de las biopsias. Por último, hay que tomar en cuenta las limitaciones del tamaño muestral de nuestra serie.

Es importante recalcar que en un 90% de los pacientes estudiados en la serie (45 de 50) se obtuvo un diagnóstico hematológico certero (sea o no SMD). Este dato es similar al encontrado por G. Beddu-Ado y colaboradores, quienes en su estudio seleccionaron a 80 pacientes hematológicos, en quienes realizaron AMO y BMO consecutivamente, con lo que lograron precisar el diagnostico en un 92% de los casos, quedando solo un 8% de pacientes con un diagnóstico no concluyente o un estudio normal (20). Es importante tener claro que ante la sospecha de ciertas hemopatías es fundamental y no discutible la realización de BMO (mielofibrosis, anemia aplásica, metástasis carcinomatosas, presencia de pancitopenia).

La diferencia encontrada entre nuestro estudio y el mencionado, es el tipo de hemopatías encontradas. La mayoría de diagnósticos encontrados en el reporte de G. Beddu-Ado y colaboradores correspondieron a desórdenes linfoproliferativos con infiltración medular (20), mientras que en el presente estudio realizado las patologías descritas son diversas,

correspondiendo la mayoría a SMD. A pesar de que las dos poblaciones incluyeron pacientes hematológicos, este fenómeno se da debido a que los pacientes seleccionados para el estudio de G. Beddu-Ado y colaboradores presentaban citopenias con sintomatología como esplenomegalia, adenopatías, fiebre o pérdida de peso. Este cuadro clínico hace más probable la existencia de hemopatías como linfomas o leucemias. El criterio de selección en el estudio realizado fueron las citopenias refractarias y sin etiología. El SMD puede ser indolente y manifestarse únicamente con citopenias que incluso pueden ser halladas incidentalmente.

La hipótesis planteada en el estudio, fue que la realización conjunta del AMO y BMO aumenta la exactitud y la sensibilidad diagnostica en el SMD. Se realizaron los respectivos cálculos para la validación de herramientas diagnósticas, tomando en cuenta al AMO como el patrón de oro del estudio. El valor predictivo positivo de la BMO respecto al AMO fue del 78% (IC 58,1 - 90,3) porcentaje que indica la probabilidad de presentar un SMD al tener una BMO positiva para la enfermedad (87). Se encontró una razón de verosimilitud positiva de 2,61 (IC 1,15 a 5,90) lo que sugiere un pequeño incremento en la probabilidad de detectar la enfermedad mediante la BMO.

Adicionalmente la prevalencia de SMD (equivalente a la probabilidad *pre test*) en la población estudiada fue del 58%. Con los valores encontrados (razón de verosimilitud positiva y probabilidad *pre test*) se realizó un nomograma de Fagan que demostró una probabilidad *pos test* (después de realizar la BMO consecutivamente al AMO) del 78% para el diagnóstico del SMD (76). De esta manera, el presente estudio demuestra un

aumento del 20% de la sensibilidad diagnóstica consecutiva para el SMD al realizar los dos *tests* propuestos (BMO + AMO) frente a uno solo (AMO).

Según los datos encontrados el Valor Predictivo Negativo (VPN) de la BMO respecto al AMO fue del 59% (IC 40,7 - 75,5), lo que sugiere una probabilidad baja de que la prueba negativa descarte la enfermedad (87). La razón de verosimilitud negativa fue de 0.50 (IC 0,30 – 0,84), lo que indica que el hallazgo negativo del test es 5 veces más frecuente en los pacientes que no tienen la enfermedad.

Era esperable que el VPN de la BMO frente al AMO sea bajo. La descripción de la morfología y el tipo de displasias son más fácilmente reconocibles por el AMO debido a las técnicas que se pueden realizar en el mismo, como son la coloración de May-Gruwald-Giemsa, Perls o la tinción de peroxidasa. Al contrario la BMO realizan otras tinciones que no son tan específicas para evaluar morfología.

El aumento de la probabilidad *pos test*, se correlaciona con los casos de la serie en los que al no realizar la BMO, no hubiese sido posible llegar al diagnóstico de SMD. En efecto, un 15% (5 de 34 pacientes) de los casos fueron diagnosticados solamente mediante la BMO. La morfología encontrada en estos enfermos, fue en el 80% de los casos (4 de 5 pacientes) de una anemia refractaria y en un 20% (1 de 5 pacientes) de una trombocitopenia refractaria. El hecho de encontrar este tipo displasias, puede estar relacionado con la capacidad de la BMO de reconocer ciertos subtipos específicos de SMD.

Estos hallazgos de la morfología encontrada, se corroboran con los datos de Diebold y colaboradores, quienes afirman que la BMO tiene la habilidad de determinar ciertas modificaciones de la arquitectura y distribución topográfica de la serie roja como las "*playas de células eritroides anormalmente grandes y desarticuladas*" que son típicas de la morfología de las anemias refractarias (72). Igualmente, la revisión de los autores mencionados indica que ciertos hallazgos pertenecientes a la dismegacariopoyesis como son los micromegacariocitos, los megacariocitos monolobados y los multinucleados, son reconocidos con más facilidad mediante la BMO (72).

Adicionalmente, en los pacientes de la serie estudiada la BMO detectó un 12% de casos (4 de 34) de SMD con mielofibrosis. El porcentaje de SMD con mielofibrosis mencionado es ligeramente menor al encontrado en el estudio de Della Porta y colaboradores, en el que se describe un 17% de casos de mielofibrosis asociados a mielodisplasia (78). De todas maneras, los grados de fibrosis (grado 2 y 3) son iguales a los reportados pode Della Porta, quien indica que todas las fibrosis encontradas son moderadas o severas (78).

Por otro lado, la revisión de Malcovati y colaboradores, sugiere que la presencia de SMD con mielofibrosis grado 2 y 3 varía entre un 10 al 20% entre las diferentes poblaciones estudiadas (2). Los datos de este estudio son acordes a los encontrados en nuestra serie ya que la población estudiada (en su mayoría francesa y alemana) forma parte de las estadísticas expresadas por la revisión europea de Malcovati. Cabe recalcar la importancia de la BMO en la detección de mielofibrosis, ya que la técnica de reticulina necesaria para detectarla, puede ser desarrollada solo en la BMO y no en el AMO.

El 50% de casos de fibrosis (2 de 4 pacientes) se asociaron a una morfología de displasia multilinaje, un 25% (1 de 4 pacientes) a anemia refractaria con exceso de blastos tipo 1 y el 25% restante (1 de 4 pacientes) a trombocitopenia refractaria. Estos datos son similares al artículo publicado por Buesche y colaboradores el cual reporta que los casos encontrados de mielofibrosis se asociaron en su mayoría a displasias multilinaje o cariotipos anormales ($p<0.007$), un mayor porcentaje de blastos en sangre periférica ($p<0.002$) y una trombocitopenia severa (4). Efectivamente, este tipo de morfologías que se asocian a la fibrosis medular, constituyen uno de los principales factores responsables del pobre pronóstico y riesgo de complicaciones.

El hecho de distinguir ciertas entidades como la AREB con mielofibrosis de la panmielosis aguda con mielofibrosis o llamada también mielofibrosis aguda/maligna, puede llegar a ser extremamente complicado debido a la similitud las características morfológicas presentes en estas dos patologías. Diebold y colaboradores, en su estudio afirman que a pesar de encontrar displasias muy sugestivas de un SMD de base en la BMO, solamente los datos clínicos como son la presencia de dolor óseo agudo y fiebre pueden distinguir estas dos hemopatías. La presencia de esta sintomatología es propia de la panmielosis aguda con mielofibrosis (72).

Igualmente sucede con la diferenciación entre el SMD con mielofibrosis, la mielofibrosis primaria y el SMD secundario al tratamiento de una neoplasia mieloproliferativa (81). La

presencia de esplenomegalia o de mutaciones adicionales como el gen JAK2 son características propias de las dos últimas entidades nombradas. En la presente serie, la mutación JAK2 se encontró en los 3 casos de mielofibrosis primaria (100%) reportados.

La correlación clínico patológica es esencial para la diferenciación de estas hemopatías. Lamentablemente, los datos respecto a anamnesis y examen físico, son difíciles de ser recolectados con certeza en un estudio de cohorte histórica. De todas maneras, según lo revisado en las historias clínicas, no se describieron casos con este dilema diagnóstico.

Por otra parte este estudio detectó un 9% (3 de 34 pacientes) de casos pertenecientes a un SMD hipocelular. Este hallazgo es similar al descrito en el estudio de Malcovati y colaboradores en el que los SMD hipocelulares ocuparon un 10% de las mielodisplasias reportadas (2). Se sugiere que estos datos son similares ya que las poblaciones comparadas son homogéneas (los estudios incluyen pacientes pertenecientes a una misma región de Europa). El SMD con hipocelularidad y la asociación a la trisomía 8 tiende a ser predominante en poblaciones asiáticas según Fenaux y colaboradores (9). La hipocelularidad eritroide fue el hallazgo predominante, manifestada en un 66% de los enfermos (2 de 3 pacientes).

Igualmente Marisavljevic y colaboradores reportaron un 10% de casos de SMD hipocelular en un estudio de 236 pacientes, los cuales estuvieron en su mayoría asociados a una

morfología de Anemia Refractaria (AR) e hipoplasia megacariocítica (79). Este último enunciado respecto al tipo de displasia asociada, no coincide con lo encontrado en el estudio realizado, en el cual el 67% (2 de 3 casos) se asociaron a displasia multilinaje y solo el 33% (1 de 3) a AR.

La importancia clínica del SMD hipocelular radica en debe ser diferenciado de ciertas hemopatías como la Anemia Aplásica (AA), la Leucemia Mieloide Aguda hipocelular, y los otros tipos de SMD. El comportamiento clínico y un tratamiento del SMD hipoceular son distintos respecto al resto de entidades mencionadas. García Manero enuncia en su estudio que el manejo del SMD hipocelular requiere de terapias inmunológicas específicas, o simplemente por soporte sintomático y no una rutina de agentes citotóxicos lo requieren el resto de subtipos de SMD (65).

Incluso Marisavljevic y colaboradores afirman que el SMD hipocelular tiene un mejor pronóstico respecto al resto de SMD, debido a su bajo riesgo de transformación leucémica. La media de supervivencia del SMD hipocelular es de 33 meses frente a una media de 19 meses que tiene el SMD normo/hipercelular (p=0,09) (79). Felizmente, en nuestro estudio los casos de AA y SMD hipocelular han sido bien diferenciados. Esto se debe a que las displasias a las cuales se asociaron los casos se SMD fueron fácilmente identificables y no se dio lugar a confusión o dilema diagnóstico. No se encontraron casos de leucemia mieloide aguda hipocelular.

El porcentaje de estas dos entidades particulares (SMD hipocelular y SMD con mielofibrosis) detectadas en el presente estudio equivale al 21% (7 de 34 casos), la cual es diferente a la reportada por Invernizzi y colaboradores quienes encontraron solo un 15% de los pacientes con estos subtipos de SMD (80). Debido a que el diagnóstico de estas hemopatías se realiza básicamente mediante BMO, su interpretación y variación diagnóstica depende del ojo y experiencia del observador, en este caso el histopatólogo. Efectivamente el estudio de Naqvi y colaboradores encontraron un 12% de discrepancias diagnósticas en 915 biopsias analizadas por los hemopatólogos de dos centros de referencia pertenecientes a una misma zona (37).

Por otro lado, el AMO por si solo fue capaz de detectar un 32% de casos (11 de 34) de SMD, entre los cuales se destaca la morfología de displasia multilinaje presente en un 44% de los SMD encontrados. Esto se corrobora con la capacidad que tiene el AMO para detectar las displasias o cambios morfológicos de las tres líneas celulares. Efectivamente, en la presente serie el aspirado medular fue capaz de encontrar de manera exitosa los sideroblastos en anillo y el porcentaje blastos. Esto se explica debido a que la técnica para visualizar sideroblastos en anillo (Coloración de Perls) puede realizarse solamente en el AMO. El hierro se pierde y se desintegra al decalcificar las muestras para realizar la BMO.

Para ciertos autores como Adès y colaboradores, en la mayoría de pacientes el AMO es suficiente para establecer el pronóstico y tratamiento de SMD (4), aunque como se ha descrito, esto ha sido motivo de controversia y discusión para otros investigadores.

De los casos de SMD encontrados en la serie, los subtipos morfológicos según la clasificación de la OMS fueron encontrados de la siguiente manera: 44% (15 de 34) correspondieron a Citopenias Refractarias con Displasia Multilinaje (CRDM), 15% (5 de 34) a anemias refractarias, 9% (3 de 34) a anemias refractarias con exceso de blastos tipo 1, 6% (2 de 34) a anemias refractarias con sideroblastos en anillo, 3% (1 de 34) a SMD con deleción del 5q, y el 3% restante (1 de 34) a trombocitopenia refractaria. No se encontraron casos de neutropenia refractaria, anemia refractaria con exceso de blastos tipo 2 o SMD inclasificables. En esta descripción no se toman en cuenta los casos de SMD hipocelular y SMD con mielofibrosis que ya están discutidos anteriormente.

En relación con la revisión descrita por Invernizzi y colaboradores en el que se indica la frecuencia de cada subtipo de SMD, se encontraron datos que son discordantes. En esta revisión se reporta que las anemias refractarias con exceso de blastos tipo 2 pueden encontrarse con una frecuencia del 40% y que las citopenias refractarias con displasia multilinaje llegan a estar presentes hasta en un 30% (80).

En la serie analizada, no se encontraron casos de AREB-2 y las CRDM ocuparon un 44% de los casos. La predominancia de casos de CRDM de este estudio, podría estar en relación con la frecuencia de bicitopenias y pancitopenias, teniendo en cuenta que estas ocuparon un 53% de los casos con SMD (18 de 34 pacientes).

Respecto al resto de subtipos de SMD los datos son similares. Ivernizzi y colaboradores describen un 15-20% de anemias refractarias, 3-11% de anemias refractarias con sideroblastos en anillo, <1% de trombocitopenias refractarias, <1% de neutropenias refractarias, <1% de SMD con deleción del 5q y la un proporción incierta de SMD inclasificables (80).

Respecto al diagnóstico de otras hemopatías, el 38% de los casos (6 de 16 pacientes) fueron determinados mediante la BMO. De estas entidades el 50% (3 de 6) correspondieron a mielofibrosis primaria, 100% de ellas (3/3) asociadas a una mutación positiva del gen JAK2 V617F, y adicionalmente una deleción 20q asociada a uno de estos casos (1 de los 3 pacientes). Passamonti y colaboradores afirman que la mutación del gen JAK2 localizada en el cromosoma 9p24, es la más común de las neoplasias mieloproliferativas, y es detectada en más del 65% de las Mielofibrosis Primarias (81).

La deleción 20q es una alteración cromosómica común y bien conocida en el SMD. Según la revisión de Belli y colaboradores, la mutación del gen JAK2 V617F, puede estar presente en 1-3% de los casos de SMD y provocar una mutación con hiperactividad tirosin kinasa, fosforilación STAT5 y proliferación de factores de crecimiento. Los SMD con mutación JAK2 se relacionan en un 50% de los casos una ARSA con trombocitosis (99).

Dentro de este contexto, el caso en el que se encontró la asociación del 20q con mutación JAK2, podría ser categorizado como una neoplasia hibrida mieloide/mieloproliferativa y no como una mielofibrosis primaria. Sería pertinente una segunda revisión de la BMO y un nuevo AMO específicamente en busca de sideroblastos en anillo u otras displasias.

Adicionalmente la BMO encontró un interesante caso de metástasis ósea asociada a fibrosis medular grado 1 proveniente de un colangiocarcinoma. Weinzierl y colaboradores indican que los carcinomas metastásicos con fibrosis medular subsecuente, resultan del reemplazo del tejido hematopoyético por tejido anormal, representando hasta un 10% de los casos de canceres pulmonares, prostáticos y de mama entre los más comunes (1).

Los colangiocarcinomas con metástasis óseas son raros. Koo y colaboradores reportaron 2 de 100 casos de colangiocarcinoma con este tipo de metástasis, 90% de los cuales fueron de tipo osteolítico y 10% blásticos/líticos (82). Estas infrecuentes metástasis han sido descritas también por otros autores como Kumar y colaboradores y Arminski y colaboradores a manera de reportes de caso (83, 84). Cabe recalcar la importancia de la BMO en el análisis de metástasis óseas, ya que las técnicas de inmunohistoquímica para su detección y etiología no pueden ser realizadas en el AMO.

Adicionalmente, un caso de AA perteneció a una de las seis entidades encontradas por la BMO. Esto tiene importancia debido a la dificultad que existe para diferenciar la AA del

SMD hipocelular, dado que la baja celularidad medular (menos del 25%) y la displasia eritroide pueden estar presentes en las dos patologías (5). En el estudio presente, no se evidenciaron este tipo de dificultades diagnósticas, ya que no se asociaron displasias o anomalías clonales a las AA encontradas (ya sea por BMO o por AMO).

Se revisaron las historias clínicas de los casos de AA de la serie, y no se reportó la realización de citometría de flujo en sangre periférica en busca de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN). Dezern y colaboradores recomiendan la búsqueda rutinaria mediante la técnica de aerolisina fluorescente, de clonas de células deficientes de Glicosil Fosfatidil Inositol-A (GPI-A) compatibles con HPN, ante una probable progresión a esta enfermedad (5). No debe olvidarse la posibilidad de que la HPN y el SMD pueden encontrarse como hemopatías coexistentes.

A pesar de la realización consecutiva del AMO y BMO en el presente estudio, un 10% de los pacientes (5 de 50 casos) no recibieron un diagnóstico concluyente. Estas entidades se definen como Citopenias Idiopáticas de Significado Incierto (CISI). Estos casos mencionados, pertenecen a citopenias persistentes en las cuales se eliminaron causas benignas y reactivas, y en cuyos estudios de médula ósea no se encontraron displasias, ni argumentos para el diagnóstico de otras hemopatías. La revisión de Ivernnizzi y colaboradores indica que según sus datos el grupo de casos de CISI es numéricamente pequeño e incluso no se registran porcentajes (80).

Sin embargo, Schroeder y colaboradores quienes analizaron los datos del registro retrospectivo de SMD realizado en Düsseldorf, el cual encontró 67 pacientes que cumplieron criterios de CISI sin anomalías cromosómicas asociadas (equivalente a un 2% de la población estudiada) (85). Al contrario, Kwok y colaboradores estudiaron un grupo de 144 pacientes incluidos por presentar citopenias sin una etiología definida y en el mismo un 84% cumplieron criterios de CISI (86).

Estos contrastes, entre los porcentajes de CISI encontrados en el presente estudio y los mencionados, podrían darse por varias causas: el motivo por el cual consultaron los pacientes, el tiempo de seguimiento, el número de evaluaciones y el tipo de pruebas diagnósticas realizadas, datos que no pueden ser homogéneos entre todos los estudios mencionados.

Por ejemplo, el estudio realizado los pacientes son valorados en el servicio por primera vez e incluso no se cuentan con estudios cromosómicos, citometría de flujo y análisis moleculares. Esto aumenta la probabilidad de tener CISI, ya que esta es una entidad que se aclara con el tiempo y con múltiples evaluaciones que incluyan citogenética. El estudio de Kwok y colaboradores incluyó pacientes previamente evaluados en quienes no se llegó a una conclusión diagnostica, así es más probable encontrar casos que cumplan las características de una CISI.

Como se mencionó, en los casos de CISI del presente estudio no se encontraron los registros de los cariotipos, o estudios de genética molecular que busquen mutaciones puntuales, anomalías clonales o expresiones genéticas particulares. Esto es de especial importancia ya que la presencia de mutaciones puntuales en estos casos es de interés tanto pronóstico como diagnóstico.

Hay que tener en cuenta que la evolución de esta entidad es variable, ciertos pacientes se mantienen asintomáticos en el tiempo, mientras que otros evolucionan a un SMD franco o directamente a una Leucemia Mieloide Aguda (LMA). Schroeder y colaboradores señalan en su estudio que un 19% de los pacientes con CISI murieron por una progresión a LMA (85). Kwok y colaboradores reportan que hasta un 35% presentan mutaciones somáticas compatibles con una hemopatía clonal, predominando en aquellos que manifiestan ya algún indicio de displasia (86).

El diagnóstico de SMD se basa en el análisis de la citología, sus cambios morfológicos y alteraciones cariotipicas. Estas apreciaciones pueden ser subjetivas y variar entre observadores sobre todo en pacientes que están debutando la enfermedad o de que tienen un IPSS de bajo riesgo. En el presente estudio los índices kappa calculados entre las variables de celularidad y morfología de la BMO y AMO (interpretados por observadores independientes) en los pacientes con SMD (34 de 50) mostraron una débil concordancia en las tres líneas celulares (77).

Este hallazgo no es raro o infrecuente, incluso Glauser y colaboradores realizaron un estudio para identificar las posibles barreras para el diagnóstico de SMD, reportando una discrepancia diagnóstica inicial entre hemopatólogos y patólogos que llego hasta el 20-30% (59). Estos autores realizaron también una comparación en el *Anderson Cancer Center* de Madrid, entre el diagnóstico con el cual fueron referidos y el diagnóstico final, encontrándose una discrepancia cercana al 20%, lo cual alteró el cálculo del 50% de los IPSS incorporados en el estudio (59). Este hecho tiene implicaciones obvias en las decisiones terapéuticas y el pronóstico de la enfermedad.

Visto este contexto, al realizar los dos estudios concomitantemente, existe información útil que es proporcionada por uno u otro estudio (ya sea por el AMO o la BMO) lo cual finalmente es analizado de manera global, incluyendo la presentación clínica, permitiendo emitir una probabilidad diagnóstica mejor fundamentada. Hay que tener claro que estos estudios diagnósticos son un complemento entre sí, y que no podrían reemplazarse.

Según los datos obtenidos y analizados de la serie la BMO proporcionó hallazgos adicionales respecto al AMO en un 34% de los pacientes de la serie estudiada (17 de 50) entre los cuales se describen: 16% de casos (8 de 50) de fibrosis medular, 2% (1 de 50) de infiltrados linfoides clonales, 2% (1 de 50) de metástasis carcinomatosas, 12% (6 de 50) de hipocelularidad y 2% (1 de 50) de aplasia medular, además de los diagnósticos de SMD que fueron realizados solamente por la biopsia ya descritos anteriormente equivalentes al 10% de las citopenias evaluadas en la serie (5 de 50). Realizando una sumatoria simple, un

44% de los pacientes se beneficiaron de una u otra manera de la realización de BMO consecutivamente al AMO ya sea en el diagnóstico de SMD o de otras hemopatías.

Cabe también recalcar, que de los casos de SMD un 32% (11 de 34 pacientes) se beneficiaron de la realización de la BMO desglosándose de la siguiente manera: 4 casos anemia refractaria y uno trombocitopenia refractaria diagnosticadas por BMO, 3 casos de mielofibrosis y 3 casos de hipocelularidad encontrados en los SMD ya diagnosticados por AMO.

El estudio de Malcovati y colaboradores, según los registros de SMD en Europa afirma que su incidencia está destinada a aumentar encontrándose hasta 25000 nuevos casos cada año (2). Si extrapolamos nuestros datos a esta información y asumimos que un 30% de los pacientes con SMD recibirían un beneficio al realizar los dos estudios dentro del abordaje diagnóstico, resulta que en 7500 enfermos estos datos adicionales cambiarían el score IPSS, la actitud terapéutica del hematólogo y por ende el pronóstico de la enfermedad.

Es de importancia también identificar las displasias más frecuentes encontradas tanto con la BMO como con el AMO en los pacientes SMD de la serie estudiada. En lo que respecta la serie roja, las alteraciones morfológicas predominantes fueron los cambios megaloblastoides y los citoplasmas fenestrados ocupando un 74% de las displasias encontradas. Linman y colaboradores, describieron los hallazgos medulares analizados en 34 pacientes con SMD (igual número de pacientes analizados en nuestro estudio),

encontrando una predominancia en los cambios megaloblastoides, los cuales se hallaron en un 88% de los casos (100).

En la serie blanca las displasias más frecuentes fueron los precursores hipogranulares y la hipersegmentación nuclear (cambios secundarios a una interferencia de la maduración) encontradas en un 34% de los casos. En el estudio de Linman y colaboradores, describe la presencia de un 85% de cambios morfológicos asociados a defectos de maduración de los precursores mieloides de estos pacientes estudiados (100).

En la serie megacariocítica, un 88% de las displasias pertenecieron a megacariocitos pequeños con anomalías nucleares (binuclearidad o nucleos dispersos e hipercromaticos). Este dato es igual al descrito por Linman y colaboradores, estudio en el que el 85% de las displasias encontradas pertenecieron a megacariocitos pequeños y multinucleares (100).

La diferencia de displasias encontradas en la serie roja y blanca de este estudio y el comparado, podría deberse a varios factores: el tiempo de evolución de la enfermedad, el hecho de que se trate de un SMD primario o secundario (los secundarios se asocian a una displasias más severas que afectan al proceso de maduración y mitosis) y la frecuencia de cada subtipo de SMD, el cual puede variar incluso en poblaciones homogéneas y finalmente el ojo y experiencia de los observadores, que considero es el factor principal.

Respecto a los datos demográficos de la población con la que se trabajó, en los pacientes en quienes se diagnosticó SMD se encontró una edad promedio de 77+/- 10 años, una mediana de 80 años y una relación hombre-mujer de 1:1. Estos datos se correlacionan con el estudio Neukirchen y colaboradores, quienes en su análisis del registro de SMD realizado en Düsseldorf – Alemania, reportan una población con una edad promedio de 71+/- 7 años al momento diagnóstico, una mediana de 73 años, con una relación hombre-mujer de 1,17:1 (41).

Los pacientes del presente estudio muestran 6-7 años más respecto al registro mencionado. De todas maneras esto va acorde al principio de que la incidencia del SMD se multiplica por 10 a partir de los 60 años (2) y sigue creciendo conforme el individuo avanza en edad. Además, la similitud de los datos demográficos respecto al estudio de Düsseldorf se da debido a la ubicación de la ciudad en la que se realizó el estudio (Strasbourg, región fronteriza con Alemania), en donde la población estudiada es parecida a la alemana.

Dentro del análisis del motivo por el cuál consultaron los pacientes diagnosticados con SMD en la serie estudiada, se encontró que un 44% (15 de 34) debutaron con anemia aislada, un 38% (13 de 34) con bicitopenia, un 3% (1 de 34) con trombocitopenia y un 15% (5 de 34) con pancitopenia. No se encontraron casos de leucopenia o neutropenia aislada. Respecto a los casos de bicitopenia de la serie estudiada, la combinación más común fue anemia/trombocitopenia en un 69% de los casos (9 de 13). Al realizar una sumatoria simple

la anemia se presentó en un 79% (27 de 34) de los pacientes, ya sea sola o en combinación con otra citopenia.

Los datos obtenidos son similares a los reportados por Steensma y colaboradores quienes afirman que la citopenia que más se asocia con el SMD es la anemia, la cual es encontrada en un 80 a 85% de los casos ya sea sola o en combinación (88). Nguyen en su estudio reporta que las neutropenias o trombocitopenias aisladas con poco comunes, encontrándose en menos del 5% de pacientes con SMD. Por el contrario, esta última revisión afirma que la pancitopenia puede llegar a presentarse hasta en un 50% de los pacientes con la enfermedad (40), lo cual no fue encontrado en nuestra serie.

Respecto al análisis del Volumen Corpuscular Medio (VCM) en el SMD, el presente estudio encontró un 44% de casos de macrocitosis y un 56% restante de normocitosis. No se encontró microcitosis. Esto tiene especial importancia en el hecho de que frente a una macrocitosis persistente, sin evidencia de causas periféricas como el hipotiroidismo, alcoholismo, deficiencia de vitamina B12 o folatos, hepatopatías o embarazo, la primera etiología central a sospechar es el SMD y es pertinente evaluar la realización tanto de AMO como de BMO. El cálculo de Chi cuadrado de Pearson en el que se buscó la relación entre macrocitosis y la presencia de SMD encontrándose ausencia de la misma (p=0,16). De todas maneras, este dato debe ser analizado en el contexto del tamaño muestral del estudio.

Esta afirmación se corrobora con ciertos datos reportados en la hematología de Sans Sabrafen, en la cual se describe claramente a la macrocitosis como una causa de diseritropoyesis asociada al síndrome 5q- y la ARSA (101). La revisiones realizadas por Courby y Adés y colaboradores, se indica que la anemia más frecuente en el SMD es la macrocítica y no regenerativa, la cual puede llegar a estar presente hasta en un 90% de los casos (3, 102).

En relación a los valores de Hemoglobina (Hb), plaquetas y leucocitos de los pacientes con SMD de la serie estudiada, se encontró una mediana de Hb de 9.9 d/dL, de plaquetas 175500 mm3 y de leucocitos de 5300 mm3. Al comparar estos valores con el estudio de Greenberg y colaboradores, en el cual se evalúan cada uno de los parámetros del *score* IPSS-R en un grupo de 7012 pacientes con SMD, se confirma que la mayoría de pacientes con la enfermedad presentan valores similares a los encontrados en el estudio presente.

En el artículo de Greenberg, se reporta que un 48% de los pacientes (n=3377) tuvieron valores de Hb ≥ 10 g/dL y el 60% (n=4195) valores de plaquetas ≥ 100000 mm3 (63). El hecho de que las citopenias no sean tan profundas, esta correlacionado de una manera parcial con la gravedad y la evolución poco favorable de la enfermedad. Como es ya conocido existen otros factores como las alteraciones genéticas, el porcentaje de blastos, la presencia de fibrosis e incluso los valores de ferritina, LDH y B2 microglobulina (63).

En relación a la identificación de factores de riesgo asociados, un 32% de los pacientes con SMD de la serie estudiada (11 de 34) presentaron historia de tabaquismo. El cálculo de chi cuadrado entre estas dos variables muestra que no existe una relación entre sí (p=1.00). Du y colaboradores, quienes realizaron una recopilación de 10 estudios de casos y controles que evalúen los factores de riesgo de para SMD en el departamento de epidemiología de la Universidad de Pittsburgh, estimaron una asociación entre el tabaquismo y SMD de 1,45 (95% IC 1,21 – 1,74, p=0,05) (47). Por otro lado, Björk y colaboradores afirman que el riesgo de SMD depende del número de paquetes por año y que los resultados de la dosis respuesta deben ser analizados con precaución (89).

En contraste, existen también ciertos estudios como el de Pasqualetti y colaboradores que no demuestran un asociación significativa entre el tabaquismo y el SMD (90). De todas maneras un estudio más reciente de Björk y colaboradores indicó que el tabaquismo estaba significativamente asociado con la presencia de tres anomalías cromosómicas que están presentes en el SMD (trisomía 8, del 5q, del 7q) (91).

La asociación entre SMD y el tabaco tiene una relación fisiopatológica: los cigarrillos contienen niveles de benzeno y otros elementos cancerígenos que producen las aberraciones cromosómicas anteriormente mencionadas. En el presente estudio no se pudieron recopilar datos respecto a la dosis y los paquetes por año consumidos.

Respecto al alcoholismo, se encontró que un 18% de los pacientes (6 de 34) con el diagnóstico de SMD presentaron este antecedente. En el presente estudio, el cálculo de chi

cuadrado entre estas dos variables muestra la ausencia de una relación entre sí (p=0.07). Lamentablemente, no se dispone de datos respecto a la cantidad en mililitros consumidos semanalmente o los tipos de bebida, ya que se trata de un estudio retrospectivo y es difícil recabar este tipo de información. Ido y colaboradores reportan en su estudio que un consumo de mayor a 300 ml semanales de etanol aumenta significativamente el riesgo de SMD con un OR de 2,37 (95% IC 1,05 – 5,40) (92).

Por el contrario estudios más recientes como el de Du y colaboradores y Strom y colaboradores no muestran una relación estadísticamente significativa debido a la heterogeneidad de las poblaciones comparadas y la falta de datos precisos respecto a la dosis (47, 93).

En el estudio realizado, el hallazgo de las p no significativas puede estar en relación con el tamaño muestral (error tipo II). Además de que se debe tomar en cuenta que no se dispuso de datos precisos respecto a la dosis tanto de alcohol como de tabaco semanal a los que estaban expuestos los pacientes de la serie estudiada.

En relación al antecedente de neoplasia en los pacientes de la serie estudiada, se encontró que un 26% de ellos (9 de 34) presentaron un cáncer asociado, de las cuales 89% (8 de 9) fueron de etiología gastro intestinal y 11% (1 de 9) hematológica. El cálculo de chi cuadrado en el estudio presente no mostró una relación entre la presencia de SMD y una

neoplasia (p=0.10). Es bien conocido que la ocurrencia de malignidades múltiples aumenta con la edad.

Niitsu y colaboradores, investigaron la frecuencia de neoplasias múltiples en pacientes con malignidades hematológicas ya conocidas (incluyendo el SMD) en una población de Japón, encontrando que los cánceres primarios más asociados con las hemopatías malignas fueron el de estómago, colon, mama y esófago, siendo el de estómago y colon más prevalentes en las poblaciones mayores de 65 años (94). Estos hallazgos son similares a los descritos en nuestro estudio.

En contraste el estudio Ma y colaboradores, realizado en Norteamérica reporta que los linfomas Hodkin y no Hodkin, el cáncer de mama, próstata, sistema urinario, pulmón y bronquios, son las neoplasias que más tienen relación con el SMD (95). Estas diferencias podrían darse tanto por características demográficas y genéticas de las poblaciones estudiadas, como con los diferentes hábitos alimentarios y de consumo de alcohol y tabaco que existen entre Europa, Asia y Norteamérica.

CAPÍTULO 8: CONCLUSIONES

- La realización concomitante de la biopsia de médula ósea al aspirado medular en pacientes con citopenias, aumenta la sensibilidad diagnóstica para el síndrome mielodisplásico en un 20% según mostró el nomograma de Fagan. La probabilidad *pre test* fue del 58% y la *pos test* positivo (Pos Biopsia) fue del 78%.

- La probabilidad *pos test* negativo (Pos Biopsia) para el diagnóstico de síndrome mielodisplásico, disminuyó del 58% al 48%, dato obtenido con una razón de verosimilitud negativa de 0,50

- En la serie estudiada, la biopsia de médula ósea fue capaz de detectar un 14% de los casos de síndrome mielodisplásico y en un 18% aportó hallazgos adicionales al diagnóstico ya realizado por aspirado medular, como son la mielofibrosis y la hipocelularidad. En total, un 32% de los pacientes con síndrome mielodisplásico se beneficiaron de alguna manera de la realización de la biopsia de médula ósea y de sus aportes.

- Al realizar concomitantemente los dos estudios, se obtienen datos importantes proporcionados ya sea por el aspirado o por la biopsia de médula ósea, los cuales al ser analizados de manera global junto con la sintomatología, permite al clínico y al hematólogo emitir un diagnóstico y una terapéutica mejor fundamentada en el síndrome mielodisplásico.

- La displasia más frecuente de la serie fue la citopenia refractaria con displasia multilinaje descrita en un 44% de los casos de síndrome mielodisplásco encontrados.

- El porcentaje de casos de síndrome mielodisplásico hipocelular y síndrome mielodisplásico con mielofibrosis encontrado en la serie fue del 21%. El hallazgo de estos dos subtipos especiales de síndrome mielodisplásico, tienen una valiosa implicación pronostica y terapéutica.

- La citopenia más frecuente por la cual consultaron los pacientes con síndrome mielodisplásico fue la anemia aislada, presentándose en un 44% de los casos.

- Se encontró un 44% de casos de macrocitosis en los pacientes con diagnóstico de síndrome mielodisplásico. Esto tiene importancia para el clínico y el hematólogo, quienes deben descartar un síndrome mielodisplásico al encontrar casos de macrocitosis persistente sin causa periférica que justifique.

- Treinta y ocho por ciento de los pacientes con síndrome mielodisplásico de la serie, se manifestaron con una bicitopenia. La combinación más común fue anemia/trombocitopenia en un 69% de los casos.

- La biopsia de médula ósea fue útil para detectar otras hemopatías distintas al síndrome mielodisplásico.

- Treinta y ocho por ciento de las hemopatías distintas al síndrome mielodisplásico fueron diagnosticadas por la biopsia de médula ósea. De estas, la hemopatía más común fue la mielofibrosis primaria, 50% de ellas con un grado avanzado (grado 3).

- La biopsia de médula ósea permitió detectar hallazgos importantes tanto para el diagnóstico como para el pronóstico, en un 44% de las citopenias evaluadas en la serie. Entre estos hallazgos se destacaron: fibrosis medular, infiltrados linfoides clonales, metástasis carcinomatosas, aplasia medular, hipocelularidad y ciertos subtipos de síndrome mielodisplásico.

- A pesar de la realización de la biopsia de médula ósea y el aspirado medular de manera simultánea, un 10% de los pacientes de la serie fueron catalogados como citopenias idiotapaticas de significado incierto.

- La ausencia de concordancia entre las variables evaluadas de la biopsia de médula ósea y el aspirado medular, sugiere que estas pruebas diagnósticas son un complemento entre sí y que no se reemplazan la una con la otra.

- El estudio presente no detectó una asociación significativa entre la presencia de síndrome mielodisplásico y los antecedentes evaluados: alcoholismo, tabaquismo y la coexistencia de neoplasias.

- La neoplasia más frecuente relacionada con síndrome mielodisplásico fue la gastrointestinal. En la serie estudiada un 89% de las neoplasias presentes de manera concomitante con el síndrome mielodisplásico, fueron gastrointestinales.

CAPÍTULO 9: RECOMENDACIONES

- Se recomienda la realización complementaria de la biopsia de médula ósea al aspirado medular para el diagnóstico del síndrome mielodisplásico y otras hemopatías, con la finalidad de aumentar la sensibilidad, exactitud diagnostica las cuales determinaran el pronóstico y la terapéutica pertinente a aplicar.

- Debe realizarse una correlación clínica y laboratorial para llegar al diagnóstico de estas hemopatías que incluyen el síndrome de fallo medular. La evaluación previa de la sintomatología y el examen físico es primordial para establecer una impresión diagnostica.

- Para evaluar la asociación entre antecedentes o factores de riesgo y el síndrome mielodisplásico, se recomienda ampliar la muestra por el riesgo de errores en relación al tamaño de la misma.

- Al no disponerse de datos ni registros epidemiológicos de esta enfermedad en el Ecuador, se recomienda realizar un estudio prospectivo que proporcione información del comportamiento de las citopenias en nuestra población.

CAPÍTULO 10: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Weinzierl E, Arber D. The differential diagnosis and bone marrow evaluation of new onset pancytopenia. *Am J Clin Pathol* 2013;139(1):9–29.

2. Malcovati L, Hellström-lindberg E, Bowen D, Adès L, Cermak J, Cañizo C, et al. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults : recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood* 2013;122(17):2943–64.

3. Adès L, Itzykson R, Fenaux P. Myelodysplastic syndromes. *Lancet* 2014;383:2239–52.

4. Buesche G, Teoman H, Wilczak W, Ganser A, Hecker H, Wilkens L, et al. Marrow fibrosis predicts early fatal marrow failure in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2008;22(2):313–22.

5. DeZern A, Sekeres M. The Challenging World of Cytopenias: Distinguishing Myelodysplastic Syndromes From Other Disorders of Marrow Failure. *The Oncologist* 2014;19(7):735–745.

6. Shimamura A, Alter B. Diagnosis, genetics and management of inherited bone marrow failure syndromes. *Hematology* 2007;24:29-39.

7. Aster J, Stone R. Clinical manifestations and diagnosis of the myelodysplastic syndromes. En: UpToDate, Larson R.(Ed), UpToDate, Waltham, MA, [Acceso el 04 de Enero, 2016.]

8. Bejar R, Steensma D. Recent developments in myelodysplastic syndromes. *Blood*

2014;124(18):2793–804.

9. Fenaux P, Haase D, Sanz G, Santini V, Buske C. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25(suppl 3):57–69.

10. Mossner M, Nolte F, Hütter G, Reins J, Klaumünzer M, Nowak V, et al. Skewed X-inactivation patterns in ageing healthy and myelodysplastic haematopoiesis determined by a pyrosequencing based transcriptional clonality assay. *J Med Genet* 2013;50(2):108–17.

11. San Miguel J, Sánchez-Guijo F. Síndromes mielodisplásicos. En: San Miguel J. Hematología: Manual básico razonado. 3ª ed. Barcelona: Elsevier; 2009. p. 65-71.

12. Haase D, Germing U, Schanz J, Pfeilstöcker M, Nösslinger T, Hildebrandt B, et al. New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: Evidence from a core dataset of 2124 patients. *Blood* 2007;110(13):4385–95.

13. Vives Corrons J. La anemia. Aspectos generales del diagnóstico. En: Sans-Sabrafen J. Hematología Clínica. 5ª ed. Madrid: Elsevier; 2007. p. 107-127.

14. Naushad H, Wheeler T. Leukocyte Count (WBC): Reference Range, Interpretation [Internet]. Medscape; 2015. [Actualizada el 15 de Septiembre 2015; Acceso 10 de Enero 2016]. Disponible en: http://emedicine.medscape.com/article/2054452-overview#a2

15. Rodríguez García J. Pancitopenia. En: Diagnóstico y tratamiento médico - Green

Book. 2ª ed. Marban; 2012. p. 1651-1653.

16. Severini J, Tardío C, Bellantig M, Cusumano M, Dolce V, Perotti D, et al. Abordaje del paciente con pancitopenia [Internet]. Rosario: Publicación digital de la 1ra Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica; 2010.[Acceso 11 de Enero 2016]. Disponible en: www.clinica-unr.org

17. George J, Arnold D. Approach to the adult with unexplained thrombocytopenia. En: UpToDate, Leung L(Ed). UpToDate, Waltham, MA, [Acceso el 07 de Enero, 2016.]

18. Hamid A, Shukry R. Patterns of pancytopenia in Yemen. *Turk J Hematol* 2008;25:71–4.

19. Horakereppa S, Rashmi K, Bhavika R. Correlation of Bone Marrow Aspirate, Biopsies and Touch Imprint Findings in Pancytopenia. *J Hematol* 2013;2(1):8–13.

20. Bedu-Addo G, Amoako Y, Bates I. The role of bone marrow aspirate and trephine samples in haematological diagnoses in patients referred to a teaching hospital in Ghana. *Ghana Medical Journal* 2013;47(2):74–8.

21. Martínez C, De la Mora O, Guerrero S, García V, Montaño E RM et al. Guía de diagnóstico y tratamiento del Síndrome Mielodisplásico. México: Secretaría de Salud, 2009.

22. Swerdlow S, Campo E, Harris N, Jaffe E, Pileri S, Stein H, et al. WHO Classification of Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4ª ed. Lyon -France; WHO editorial, 2008.

23. Young N, Calado R, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood* 2006;108(8):2509–19.

24. Benítez-Aranda H. Síndromes de falla medular. *Gac Méd Méx* 2002;138(1):S19–25.

25. Schrier S. Aplastic anemia: Pathogenesis; clinical manifestations; and diagnosis. En: UpToDate, Mentzer W(Ed). UpToDate, Waltham, MA, [Acceso el 08 de Enero, 2016.]

26. Borowitz M, Craig F, DiGiuseppe J, Illingworth A, Rosse W, Sutherland D, et al. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry. *Cytometry Part B: Clinical Cytometry* 2010; 230:211-230.

27. Sloand E, Wu C, Greenberg P, Young N, Barrett J. Factors affecting response and survival in patients with myelodysplasia treated with immunosuppressive therapy. *J Clin Oncol* 2008;26(15):2505–11.

28. Bacigalupo A, Passweg J. Diagnosis and treatment of acquired aplastic anemia. *Hematol Oncol Clin N Am* 2009;23(2):159–70.

29. Liu X, Loughran T. The spectrum of LGL and Felty's Syndrome. *Curr Opin Hematol* 2011;18(4):254–9.

30. Lamy T, Loughran T. How I treat LGL leukemia. *Blood* 2011;117(10):2764–74.

31. Cady F, Morice W. Flow Cytometric Assessment of T-cell Chronic Lymphoproliferative Disorders. *Clin Lab Med* 2007;27(3):513–32.

32. Villegas A, Urbano A, Arrizabalaga B, Colado E, Gaya A, González A. Guía clínica HPN Consenso español para diagnóstico y tratamiento de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, 2014.

33. Daniel J, Stone R. Myelodisplastic Syndromes: Biology and Treatment. En:Hoffman Hematology Basic Principles and Practice. 6ª ed. Philadelphia:Elsevier; 2013. p882-902.

34. Roldán Schilling V, Herola G, Serrano Fernández C, Parreño T. Aplasia pura de serie roja con cambios mielodisplásicos. *Rev Clin Esp* 2002;202(3):182–3.

35. Suvajdzic N, Marisavljevic D, Jovanovic V, Pantic M, Sefer D, Colovic M. Pure red cell aplasia evolving through the hyperfibrotic myelodysplastic syndrome to the acute myeloid leukemia : some pathogenetic aspects. *Hematol Cell Ther* 1998;41(1):27–9.

36. Barrett J, Sauntharajah Y, Molldrem J. Myelodysplastic syndrome and aplastic anemia: distinct entities or diseases linked by a common pathophysiology? *Semin Hematol* 2000;37(1):15–29.

37. Naqvi K, Jabbour E, Bueso-ramos C, Pierce S, Borthakur G, Estrov Z, et al. Implications of discrepancy in morphologic diagnosis of myelodysplastic syndrome between referral and tertiary care centers Brief report Implications of discrepancy in morphologic diagnosis of myelodysplastic syndrome between referral and tertiary care centers. *Blood* 2011;118(17):4690–3.

38. Stetler-Stevenson M, Arthur D, Jabbour N, Xie X, Molldrem J, Barrett J, et al.

Diagnostic utility of flow cytometric immunophenotyping in myelodysplastic syndrome. *Blood* 2001;98(4):979–87.

39. Tefferi A, Vardiman J. Myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1872–85.

40. Nguyen P. The Myelodysplastic Syndromes. *Hematol Oncol Clin N Am* 2009;23(4):675–91.

41. Neukirchen J, Schoonen W, Strupp C, Gattermann N, Aul C, Haas R, et al. Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: Data from the Düsseldorf MDS-registry. *Leukemia Research* 2011;35(12):1591–6.

42. Salud-Televisa. México comienza registro de Síndromes Mielodisplásicos [Internet]. Mexico DF. esmas.com. 2011. [Actualizada el 19 de Diciembre 2011; Acceso el 10 de Enero 2016]. Disponible en: http://www2.esmas.com/salud/381810/mexico-comienza-registro-sindromes mielodisplasicos/

43. Iwanaga M, Hsu W-L, Soda M, Takasaki Y, Tawara M, Joh T, et al. Risk of Myelodysplastic Syndromes in People Exposed to Ionizing Radiation: A Retrospective Cohort Study of Nagasaki Atomic Bomb Survivors. *J Clin Oncol* 2011;29(4):428–34.

44. Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff A, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 - Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra): Institut de veille sanitaire, 2013. p.122.

45. Fenaux P, Berthon C, Cluzeau T, Itzykson R, Gyan E, Prébet T, et al. Myélodisplasies. *Horizons Hémato* 2013;(3):1–26.

46. Flores G, González S, Fantl D, Rivas M, Santos I CG et al. Registro argentino de enfermedades hematológicas. Subcomisión de síndrome mielodisplásico-Reelevamiento epidemiológico. En: Libro de ponencias: XXI Congreso Argentino de Hematología. Argentina; 2013. p.145.

47. Du Y, Fryzek J, Sekeres M, Taioli E. Smoking and alcohol intake as risk factors for myelodysplastic syndromes (MDS). *Leukemia Research* 2010;34:1–5.

48. Pintos N, Cabrejo M. Clasificación de los síndromes mielodisplásicos. *Hematología*. Sociedad Argentina de Hematología 2010;14(3):86-90.

49. Steensma D. The changing classification of myelodysplastic syndromes: what's in a name? *Hematology* 2009;645–55.

50. Komrokji R, Zhang L, Bennett J. Myelodysplastic syndromes classification and risk stratification. *Hematol Oncol Clin N Am* 2010;24(2):443–57.

51. Pomeroy C, Oken M, Rydell R, Filice G. Infection in the myelodysplastic syndromes. *Am J Med* 1991;90:338–44.

52. Enright H, Jacob H, Vercellotti G, Howe R, Belzer M, Miller W. Paraneoplastic autoimmune phenomena in patients with myelodysplastic syndromes: response to immunosuppressive therapy. *Br J Haematol* 1995;91(2):403–8.

53. Al Ustwani O, Ford L, Sait S, Block A, Barcos M, Vigil C, et al. Myelodysplastic

syndromes and autoimmune diseases--case series and review of literature. *Leukemia Research* 2013;37(8):894–9.

54. Giannouli S, Voulgarelis M, Zintzaras E, Tzioufas A, Moutsopoulos H. Autoimmune phenomena in myelodysplastic syndromes: A 4-yr prospective study. *Rheumatology* 2004;43(5):626–32.

55. Vignon-Pennamen M-D, Juillard C, Rybojad M, Wallach D, Daniel M-T, Morel P, et al. Chronic recurrent lymphocytic Sweet syndrome as a predictive marker of myelodysplasia: a report of 9 cases. *Arch Dermatol* 2006;142(9):1170–6.

56. Bessis M, Brecher G. Hempoietic Dysplasias (Preleukemic states). 1ª ed. Berlín: Springer; 1977.

57. Lee S, Erber W, Porwit A, Tomonaga M, Peterson L. ICSH guidelines for the standardization of bone marrow specimens and reports. *Int Jnl Lab Hem* 2008;30(5):349–64.

58. Hast R. Sideroblasts in myelodysplasia : Their nature and clinical significance. *Scand J Haematol* 1986;36(Suppl 45):53–5.

59. Glauser T, Sagatys E, Williamson J, Burton B, Berger C, Merwin P, et al. Current pathology practices in and barriers to MDS diagnosis. *Leukemia Research* 2013;37(12):1656–61.

60. Haferlach T. Molecular genetics in myelodysplastic syndromes. *Leukemia Research* 2012;36(12):1459–62.

61. Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O, Galili N, Nilsson B, Garcia-Manero G, et al. Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2011;364(26):2496–506.

62. Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, Tauro S, Gundem G, Van Loo P, et al. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2013;122(22):3616–27.

63. Greenberg P, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012;120(12):2454–65.

64. Sanz G, Sanz M, Vallespí T, Cañizo MC, Torrabadella M, García S et al. Two regression models and a scoring system for predicting survival and planning treatment in myelodysplastic syndromes: a multivariate analysis of prognostic factors in 370 patients. *Blood* 1989;74(1):395–408.

65. Garcia-Manero G. Myelodysplastic syndromes : 2014 update. *Am J Hematol* 2014;89(1):97–108.

66. Ríos A, Cañizo MC, Sanz M, Vallespí T, Sanz G, Torrabadella M, et al. Bone marrow biopsy in myelodysplastic syndromes: Morphological characteristics and contribution to the study of prognostic factors. *Br J Haematol* 1990;75:26–33.

67. Lizarbe V, Librada M, Astorga M. OMS Glosario de términos de alcohol y drogas. 1ª ed. Madrid: Editorial OMS;1994.

68. Teixeira do Carmo, Andrés-Pueyo A, Álvarez López E. La evolución del concepto

de tabaquismo. *Cad Saúde Pública* 2005;21(4):999–1005.

69. Theml H, Diem H, Haferlach T. Color Atlas of Hematology: Practical Microscopic and Clinical Diagnosis. 2ª ed. Stuttgart: Thieme; 2004. p.106-109.

70. Rosa G. Guías de práctica clínica 2010 Departamento de oncología – Hospital "Santa Rosa." 2010;68–76. Disponible en: http://www.hsr.gob.pe/transparencia/pdf/guiasclinicas/oncologia/guia_aspirado_medula_osea.pdf

71. Bain B. Bone marrow biopsy morbidity and mortality. *Br J Haematol* 2003;121:949-51.

72. Diebold J, Le Tourneau A, Jo Molina T, Rio B, Audouin J. La biopsie médullaire dans les syndromes myélodysplasiques. *Rev Francoph des Lab* 2011(428):65–72.

73. Zehnder J. Bone marrow aspiration and biopsy: Indications and technique. En: UpToDate, Schrier S.(Ed), UpToDate, Waltham, MA, [Acceso el 07 de Enero, 2016.]

74. Bain B. Bone marrow aspiration. *J Clin Pathol* 2001;54(9):657–63.

75. Sackett D, Haynes R, Guyatt G. Epidemiología clínica. Ciencia básica para la medicina clínica. 2da. ed. Madrid: Editorial médica panamericana; 1994. p. 424.

76. Aznar-Oroval E, Mancheño Alvaro A, García-Lozano T, Sánchez-Yepes M. Razón de verosimilitud y nomograma de Fagan : 2 instrumentos básicos para un uso racional de las pruebas del laboratorio clínico. *Rev Calid Asist* 2013;28(6):390–3.

77. López de Ullibarri Galparsoro I, Pita Fernández S. Fisterra.com. Atención primaria en la red [sede web]. Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística La Coruña: Cad Aten primaria. 1999;6:169-171. [Actualizada el 01 de Diciembre 2010; Acceso el 12 de Enero 2016]. Medidas de concordancia: el índice de Kappa. Disponible en: http://www.fisterra.com/mbe/investiga/kappa/kappa.asp

78. Della Porta M, Malcovati L, Boveri E, Travaglino E, Pietra D, Pascutto C, et al. Clinical Relevance of Bone Marrow Fibrosis and CD34-Positive Cell Clusters in Primary Myelodysplastic Syndromes. *J Clin Oncol* 2009;27(5):754–62.

79. Marisavljevic D, Cemerikic V, Rolovic Z, Boskovic D, Colovic M. Hypocellular Myelodysplastic Syndromes. *Medical Oncology* 2005;22(2):169–75.

80. Invernizzi R, Quaglia F, Della Porta M. Importance of classical morphology in the diagnosis of myelodysplastic syndrome. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2015;7(1):e2015035.

81. Passamonti F, Maffioli M, Caramazza D, Cazzola M. Myeloproliferative neoplasms: from JAK2 mutations discovery to JAK2 inhibitor therapies. *Oncotarget* 2011;2(6):485–90.

82. Koo J, Wong J, Cheng F, Ong G. Carcinoma of the Gallbladder. *Br J Surg* 1981;68(3):161–5.

83. Arminski T, Primary carcinoma of the gallbladder. *Cancer* 1949;2(3):379–98.

84. Kumar A, Bhargava S , Upreti L, Kumar J. Disseminated osteoblastic skeletal metastases from carcinoma of gall bladder a case report. *J Radiol Imaging*

2003;13(1):37–9.

85. Schroeder T, Ruf L, Bernhardt A, Hildebrandt B, Aivado M, Aul C, et al. Distinguishing myelodysplastic syndromes (MDS) from idiopathic cytopenia of undetermined significance (ICUS): HUMARA unravels clonality in a subgroup of patients. *Ann Oncol* 2010;21(11):2267–71.

86. Kwok B, Hall J, Witte J, Xu Y, Reddy P, Lin K, et al. MDS-associated somatic mutations and clonal hematopoiesis are common in idiopathic cytopenias of undetermined significance. *Blood* 2015;126(21):2355–61.

87. Harris M, Taylor G. Sensitivity, specificity and predictive values. En: Harris M, Taylor G. Medical Statistics Made Easy. 1ª ed. Martin Dunitz-Taylor & Francis Group Editorial; 2003. p.90-93.

88. Steensma D, Bennett J. The myelodysplastic syndromes: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2006;81(1):104–30.

89. Björk J; Albin M, Mauritzson N, Strömberg U, Johansson B, Hagmar L.Smoking and Myelodysplastic Syndromes. *Epidemiology* 2000;11(3):285–91.

90. Pasqualetti P, Festuccia V, Acitelli P, Collacciani A, Giusti A, Casale R. Tobacco smoking and risk of haematological malignancies in adults: a case-control study. *Br J Haematol* 1997;97(3):659–62.

91. Björk J, Johansson B, Broberg K, Albin M. Smoking as a risk factor for myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia and its relation to cytogenetic findings: a case-control study. *Leukemia Research* 2009;33(6):788–91.

92. Ido M, Nagata C, Kawakami N, Shimizu H, Yoshida Y, Nomura T, et al. A case-control study of myelodysplastic syndromes among Japanese men and women. *Leukemia Research* 1996;20(9):727–31.

93. Strom S, Gu Y, Gruschkus S, Pierce S, Estey E. Risk factors of myelodysplastic syndromes: a case-control study. *Leukemia* 2005;19(11):1912–8.

94. Niitsu N, Umeda M. Double Cancer in Elderly Patients with Hematologic Malignancies. *Jpn J Geriat* 1996;33(4):269–72.

95. Ma X, Does M, Raza A, Mayne S. Myelodysplastic syndromes:incidence and survival in the United States. *Cancer* 2007;109(8):1536–42.

96. Verburgh E, Achten R, Maes B, Hagemeijer A, Boogaerts M, De Wolf-Peeters C, et al. Additional prognostic value of bone marrow histology in patients subclassified according to the International Prognostic Scoring System for myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2003;21(2):273–82.

97. Werner M, Kaloutsi V, Walter K, Buhr T, Bernhards J, Georgii A. Immunohistochemical examination of routinely processed bone marrow biopsies. *Path Res Pract* 1992;188(6):707–13.

98. Mangi M, Bellamy W, Grogan T, List A. Misleading information about ALIP and VEFG in myelodisplasia - Expression of VEGF in myelodysplasia. *Blood* 2001;98(4):1272-73.

99. Belli CB, Benasayag S, Gallino M, Correa W, Larripa I. Estudios Citogenéticos y

Mecanismos Moleculares en los Síndromes Mielodisplásicos. *Hematología*. Sociedad Argentina de Hematología 2010;14(3):91-102.

100. Linman J, Bagby G. The Preleukemic Syndrome: Clinical and Laboratory Features, Natural Course and Management. En: Bessis M, Brecher G. Hemopoietic Dysplasias (Preleukemic States). 1ª ed. Berlín Heidelberg: Springer; 1977. p. 11-31.

101. Vives Corrons J. Anemia megaloblástica y otras causas de macrocitosis. En: Sans-Sabrafen J. Hematología Clínica. 5ª ed. Madrid: Elsevier; 2007. p. 163-185.

102. Site Internet d'Enseignement de la Faculté de Médecine de Grenoble [Sede Web]. Grenoble: Corpus Médical; 2002 [Acceso 19 de Marzo 2016]. De Courby S. Les syndromes myélodisplasiques. [6 páginas pdf]. Disponible en: http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/hemato/hemacell/161/leconimprim.pdf

103. Lazcano-Ponce E, Fernández E, Salazar-Martínez E, Hernández-Ávila M. Estudios de Cohorte. Metodología, sesgos y aplicación. *Salud pública de México* 2000;42(3):230-241.

104. Harris M, Taylor G. Median, Mode, Standard Deviation, Confidence Intervals. En: Harris M, Taylor G. Medical Statistics Made Easy. 1ª ed. Martin Dunitz-Taylor & Francis Group Editorial; 2003. p.13-23.

105. Pita Fernández S, Pértega Díaz S. Fisterra.com. Atención primaria en la red [sede web]. Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística La Coruña: Cad Aten primaria. 2003;10:120-124. [Actualizada el 07 de Diciembre 2010; Acceso el 11 de Enero 2016]. Pruebas diagnósticas: Sensibilidad y especificidad. Disponible en:

http://www.fisterra.com/mbe/investiga/pruebas_diagnosticas/pruebas_diagnosticas.asp

106. Harris M, Taylor G. Median. Chi-Squared. En: Harris M, Taylor G. Medical Statistics Made Easy. 1ª ed. Martin Dunitz-Taylor & Francis Group Editorial; 2003. p.34-36.

107. Pita Fernández S, Pértega Díaz S. Fisterra.com. Atención primaria en la red [sede web]. Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística-Centro de Salud de Cambre La Coruña. [Actualizada el 03 de Noviembre 2004; Acceso el 11 de Enero 2016]. Asociación de variables cualitiativas: test de Chi cuadrado. Disponible en: http://www.fisterra.com/mbe/investiga/chi/chi.asp

108. Cerda J, Villaroel L. Evaluación de la concordancia inter-observador en investigación pediátrica: Coeficiente de Kappa. *Rev Chil Pediatr* 2008;79(1):54-58.

109. Sandoya E. Diagnóstico basado en evidencia. *Rev Urug Cardiol* 2009;24:28-40.