

Caracterización de la Población de pacientes con Síndrome Mielodisplásico atendidos en la Foscál de 2013 a 2019

**Trabajo de grado para optar por el título de:
Especialista en Medicina Interna**

**Carlos Alberto Orozco Oviedo, MD
Residente de Medicina Interna
Universidad Autónoma de Bucaramanga**

Floridablanca, Julio 19 de 2021

Dra. Claudia Lucía Sossa Melo, M.D

Directora de tesis

Esp. Medicina Interna y Hematología
Profesor Post grado de Medicina Interna
UNAB

Miguel Enrique Ochoa Vera, M.D

Asesor Epidemiológico

MSc. Epidemiología Clínica
Profesor Medicina Interna
UNAB

Contenido

Introducción

Justificación

Objetivos

Metodología

Resultados

Discusión

Conclusiones

Síndromes Mielodisplásicos

Introducción

Grupo heterogéneo de desórdenes hematológicos clonales adquiridos que afectan a la célula madre Hematopoyética.

Hematopoyesis Ineficaz, Citopenias Periféricas y
Riesgo de Progresión a LMA

Mayor incidencia género masculino y Mediana de edad Dx 70 años

Diagnóstico básicamente morfológico /estudios Médula Ósea/Cariotipo/moleculares

Clasificación FAB y OMS

Estratificación Pronóstica IPSS, IPSS-R

Tratamiento

JUSTIFICACIÓN

No se tienen datos ,información estadística y estudios epidemiológicos, que detallen las características del SMD.

Generar un impacto , conducente a establecer un diagnóstico temprano y manejo oportuno



Conocer el perfil citogenético, supervivencia global, dependencia transfusional y las dificultades para el abordaje diagnóstico

Obtener datos locales para la generación de nuevos conocimientos en la región y fuente de consulta.

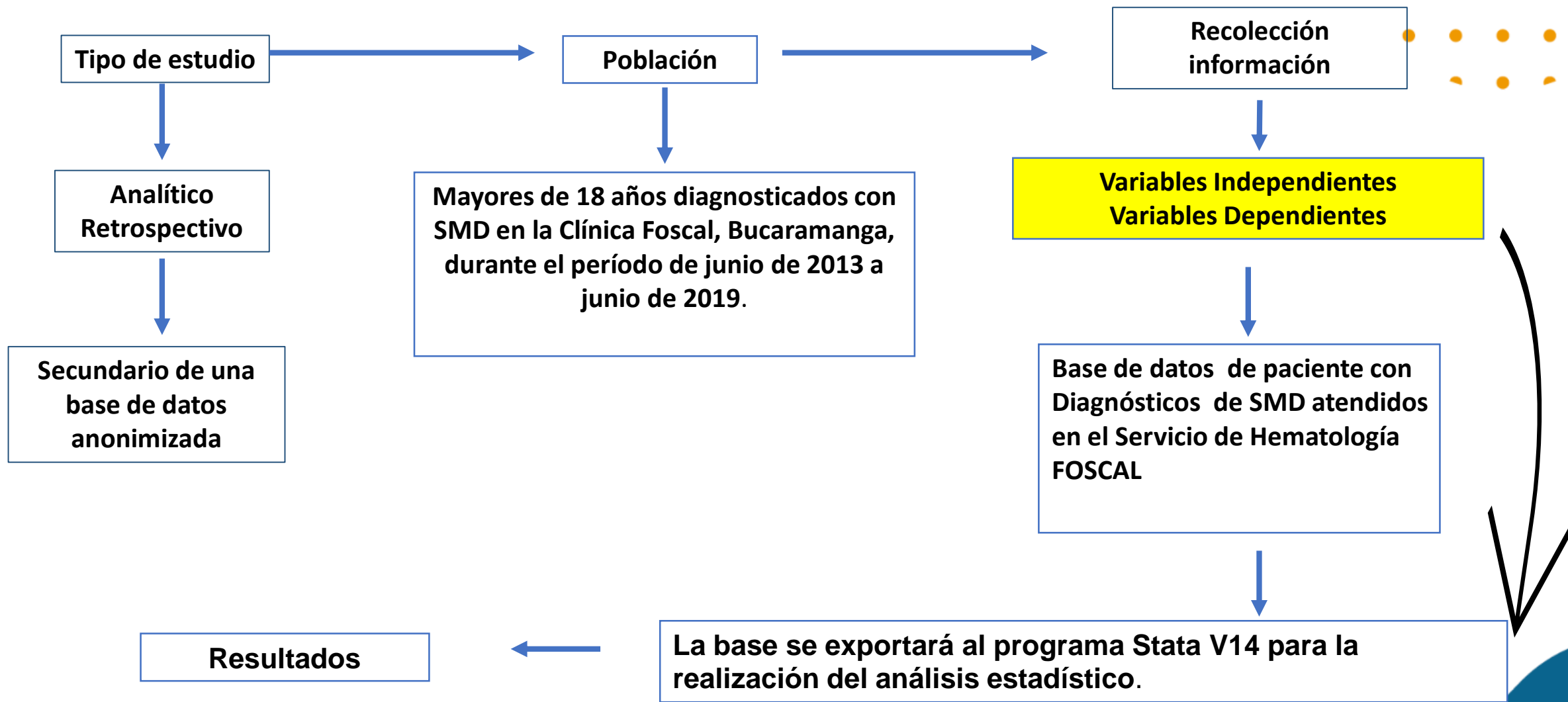
Objetivo general:

Determinar las características clínicas, genéticas y efecto del tratamiento en términos de sobrevida en la población Adulta con diagnóstico de SMD atendida en la FOSCAL, en el período de junio de 2013 – junio 2019

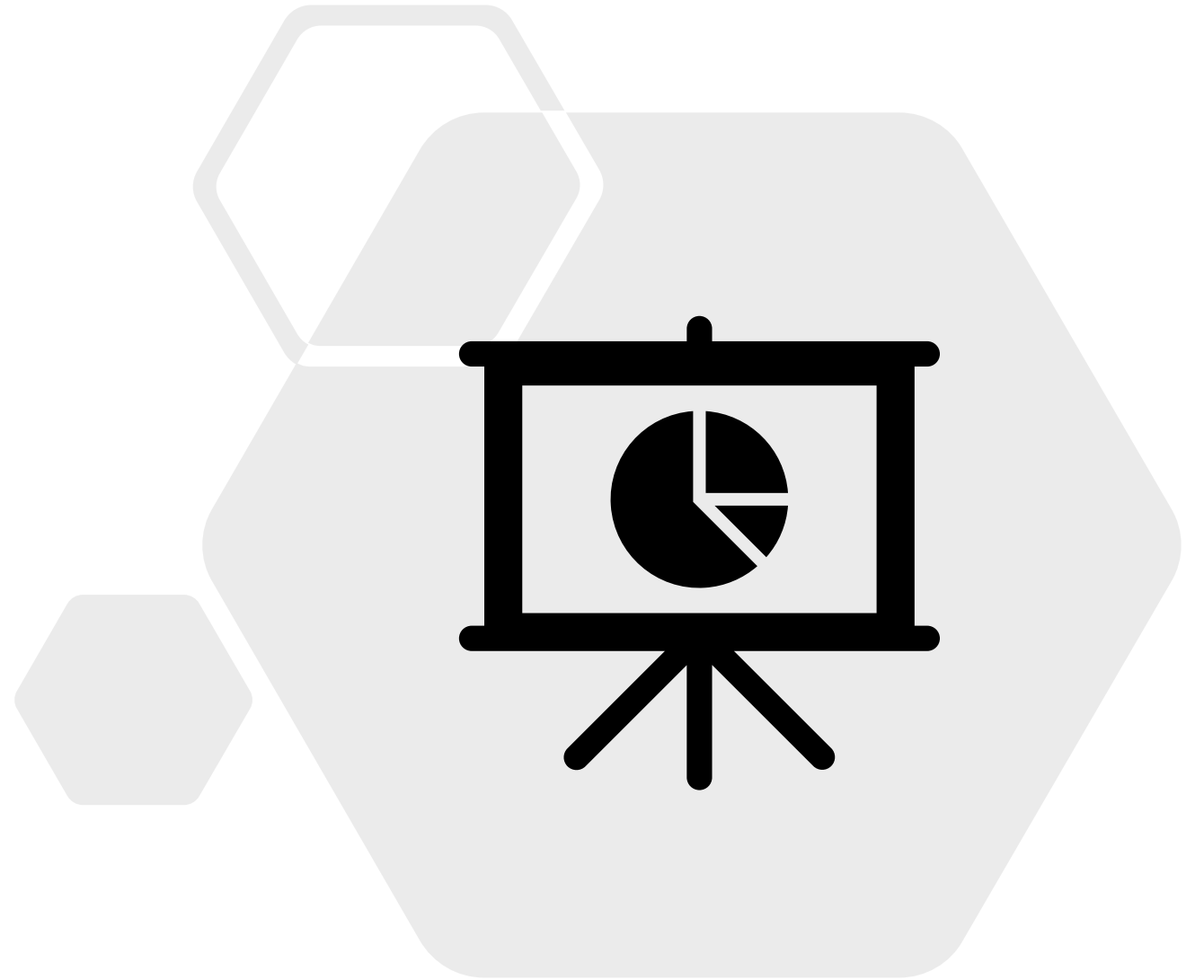
Objetivos Específicos

- ✓ Describir las características sociodemográficas y clínicas de la población adulta con SMD atendida en la FOSCAL en el período Junio 2013 - Junio 2019.
- ✓ Identificar y evaluar los factores de riesgo para la transformación del SMD tratados en la FOSCAL.
- ✓ Comparar las características clínico-biológicas con la respuesta y evolución obtenida en los pacientes con SMD tratados en la FOSCAL.
- ✓ Estimar la sobrevida global, mortalidad atribuible al tratamiento, frecuencia de abandono del tratamiento de los pacientes con SMD tratados en la FOSCAL.
- ✓ Determinar las respuestas alcanzadas con Hipometilantes (Azacitidina o Decitabina), efectos adversos y riesgo de transformación a Leucemia Aguda.

Metodología



RESULTADOS..

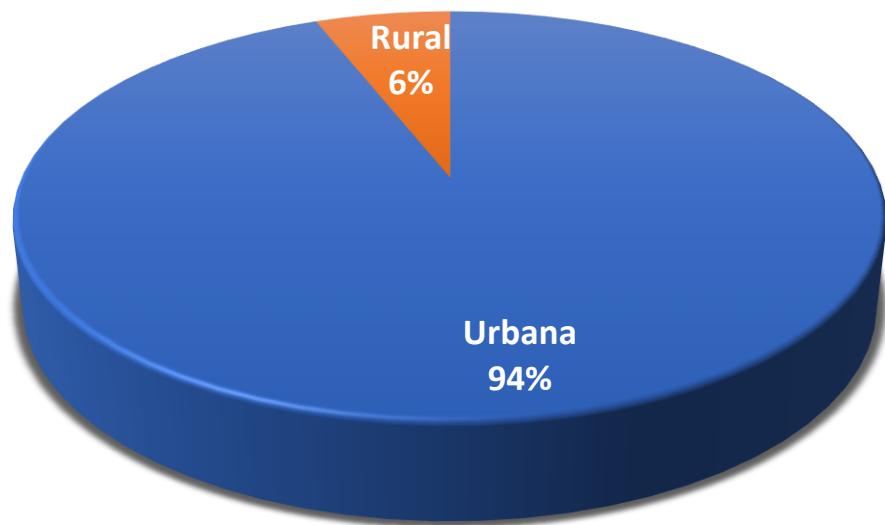


Resultados

Gráfica 1. Características Sociodemográficas

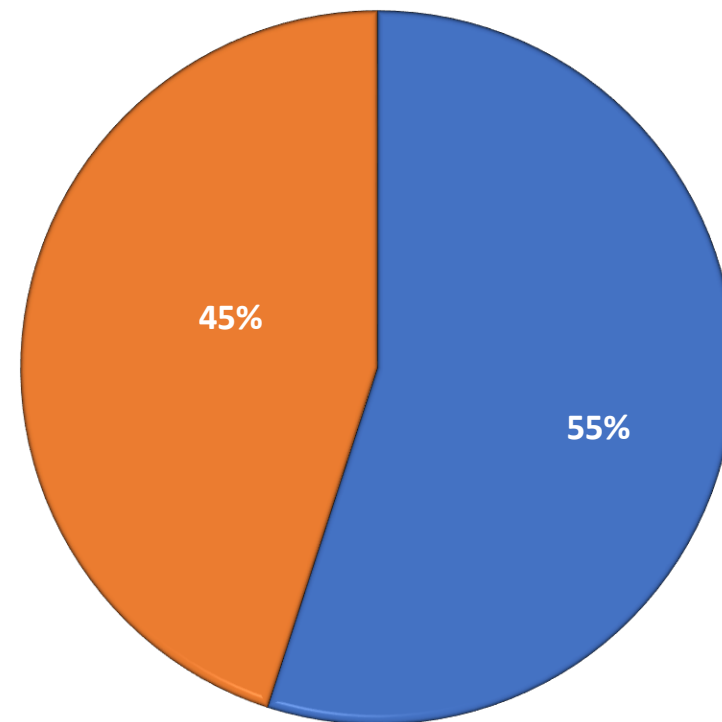
PROCEDENCIA

■ Urbana ■ Rural



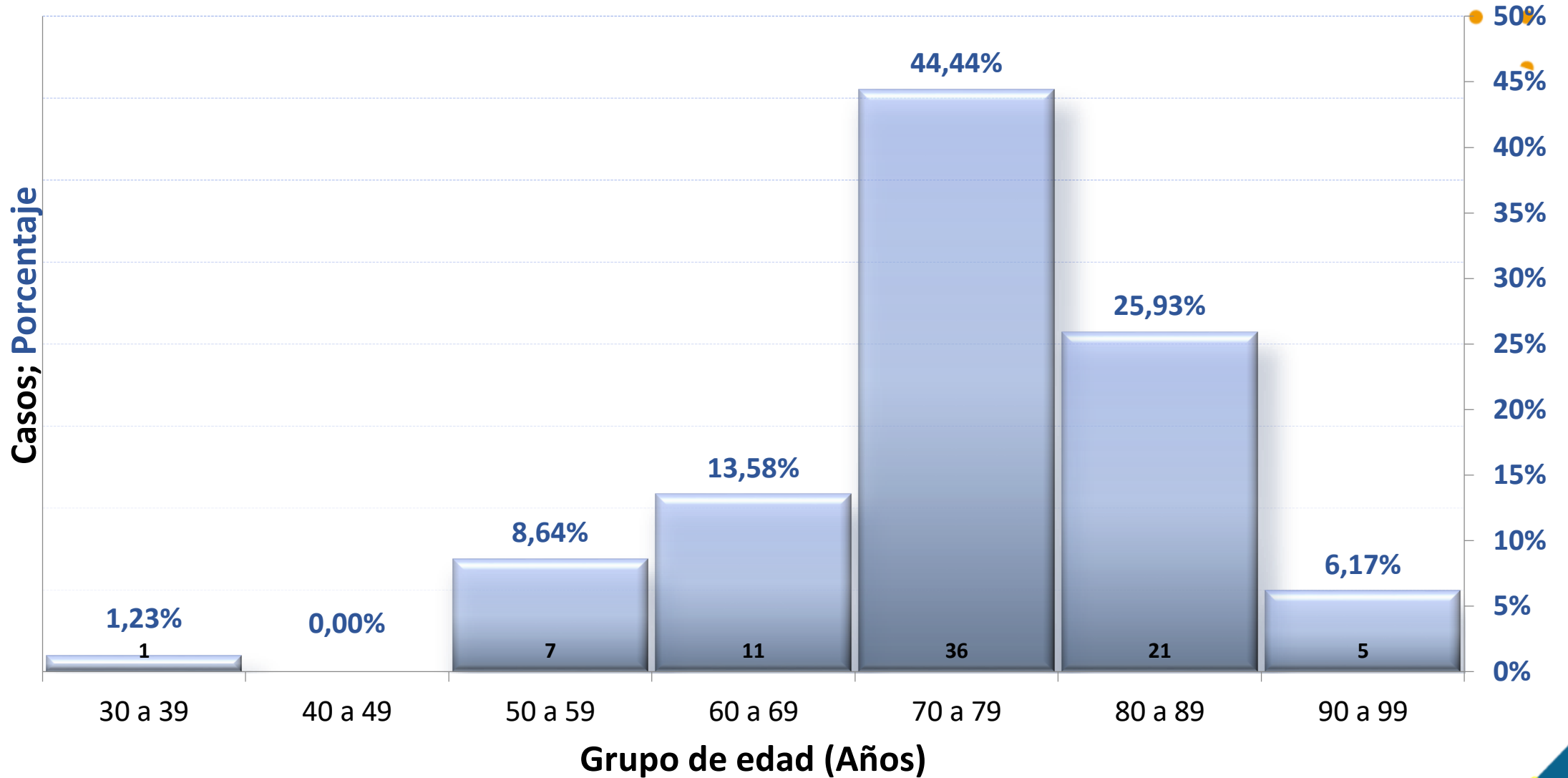
GÉNERO

■ Masculino ■ Femenino ■

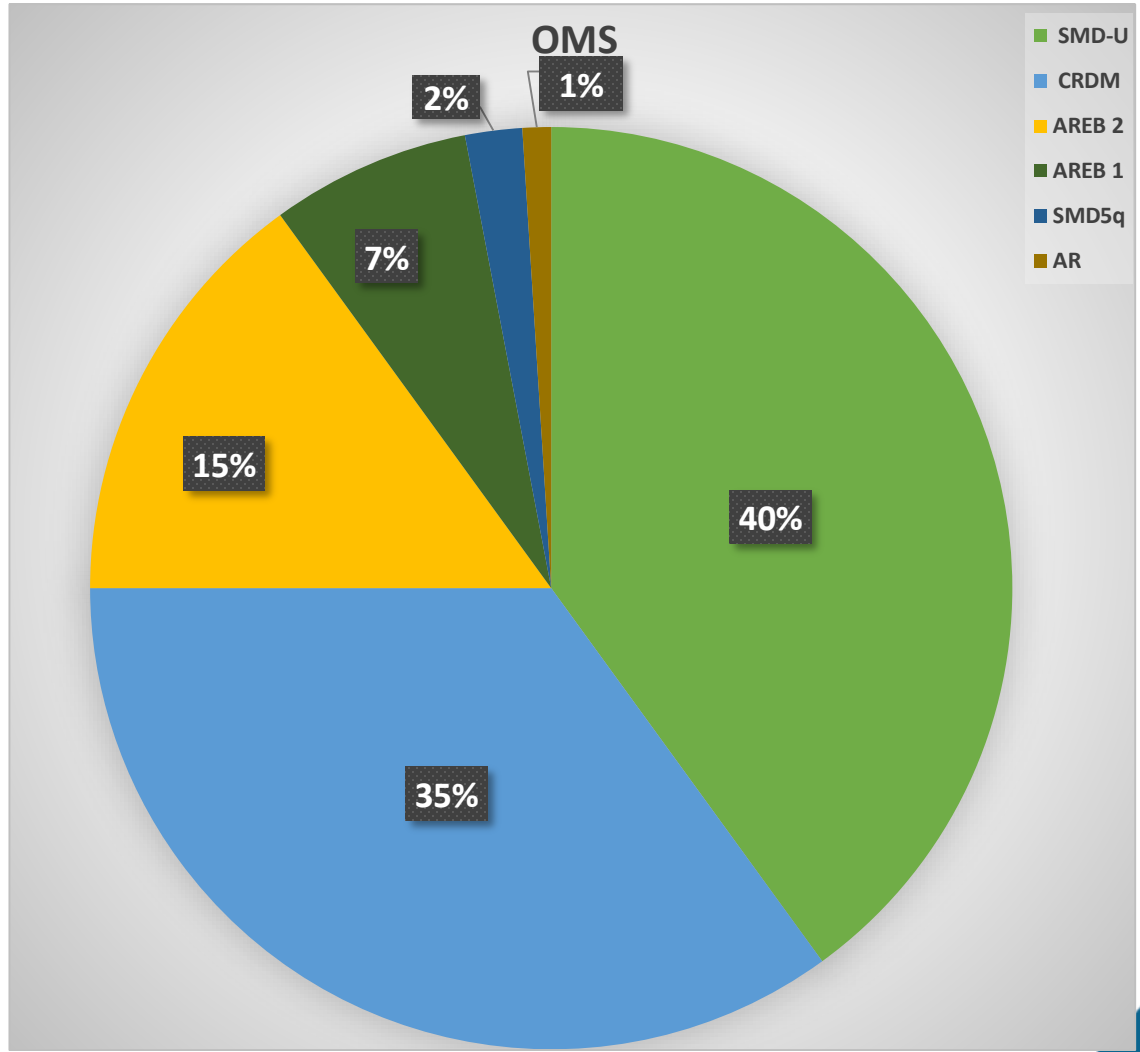
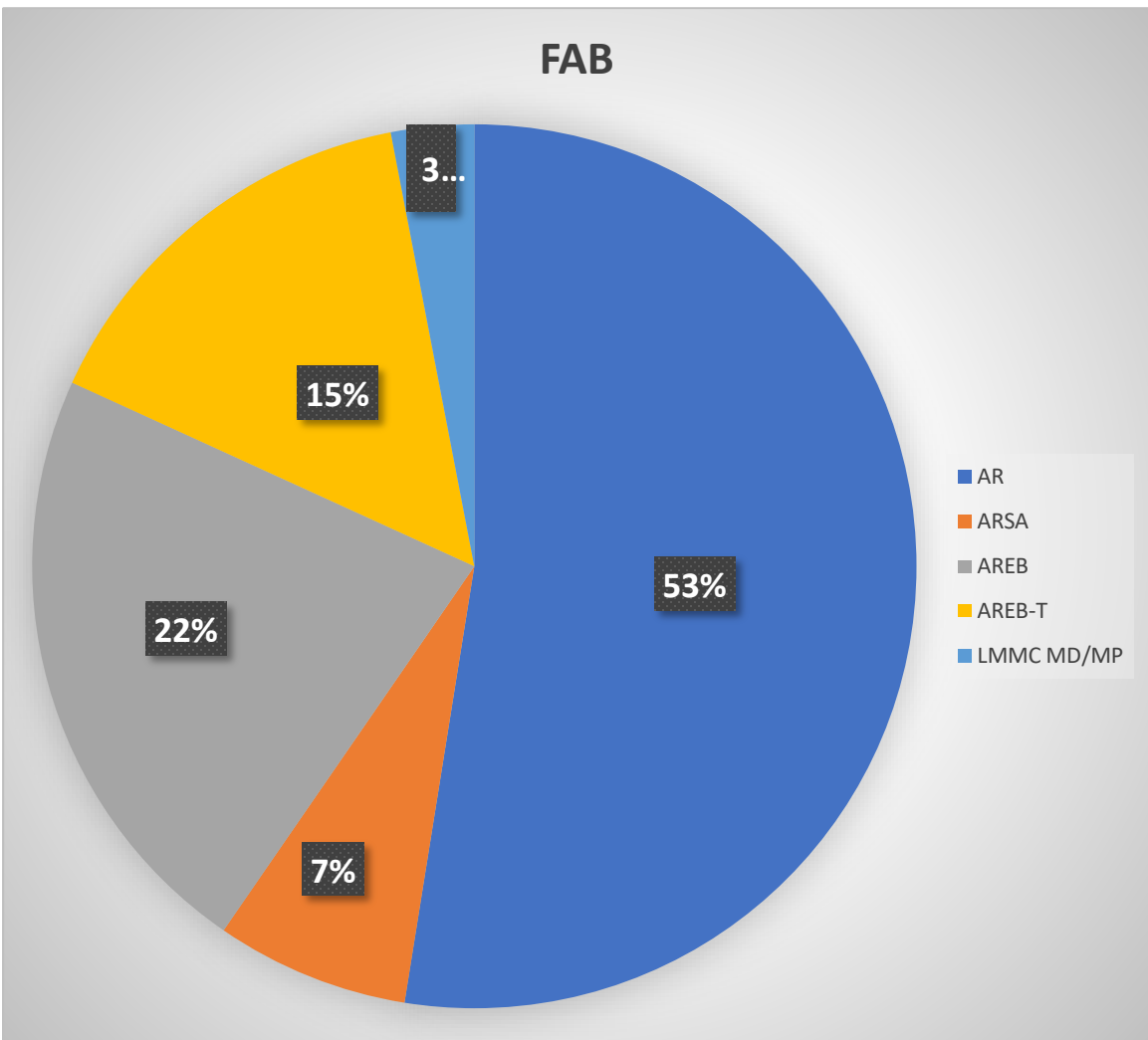


Resultados

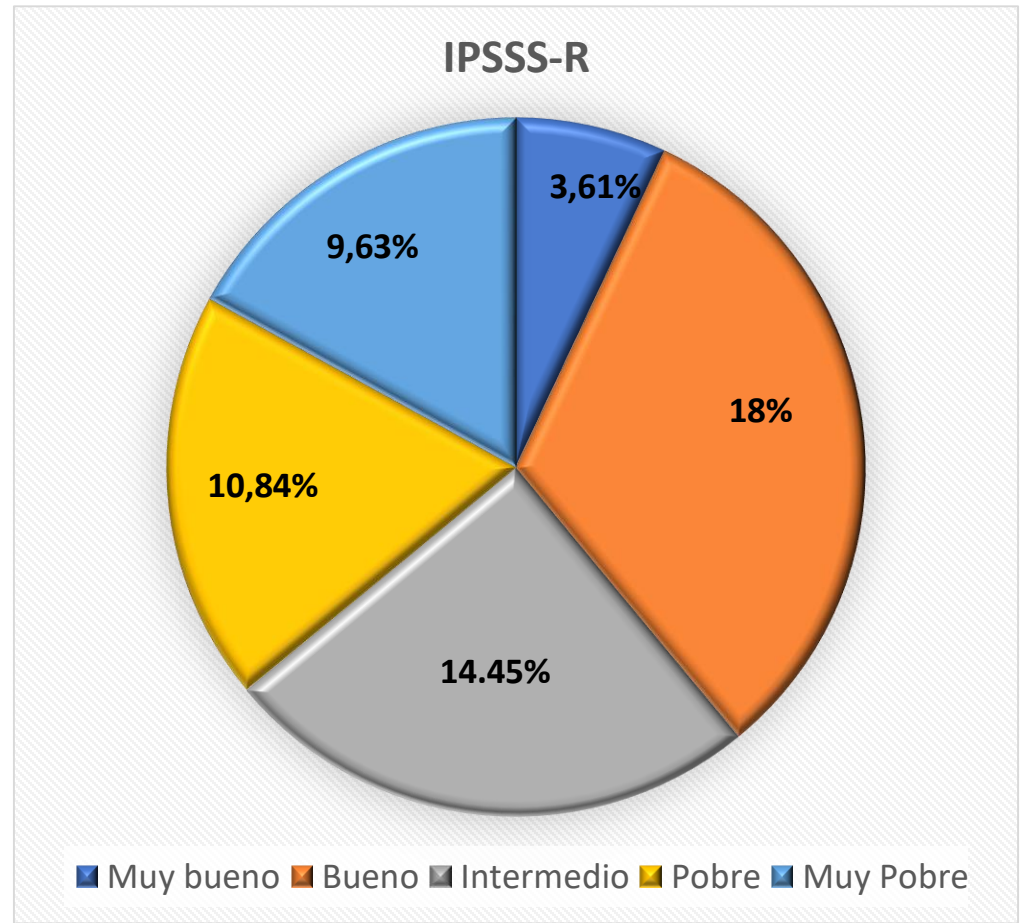
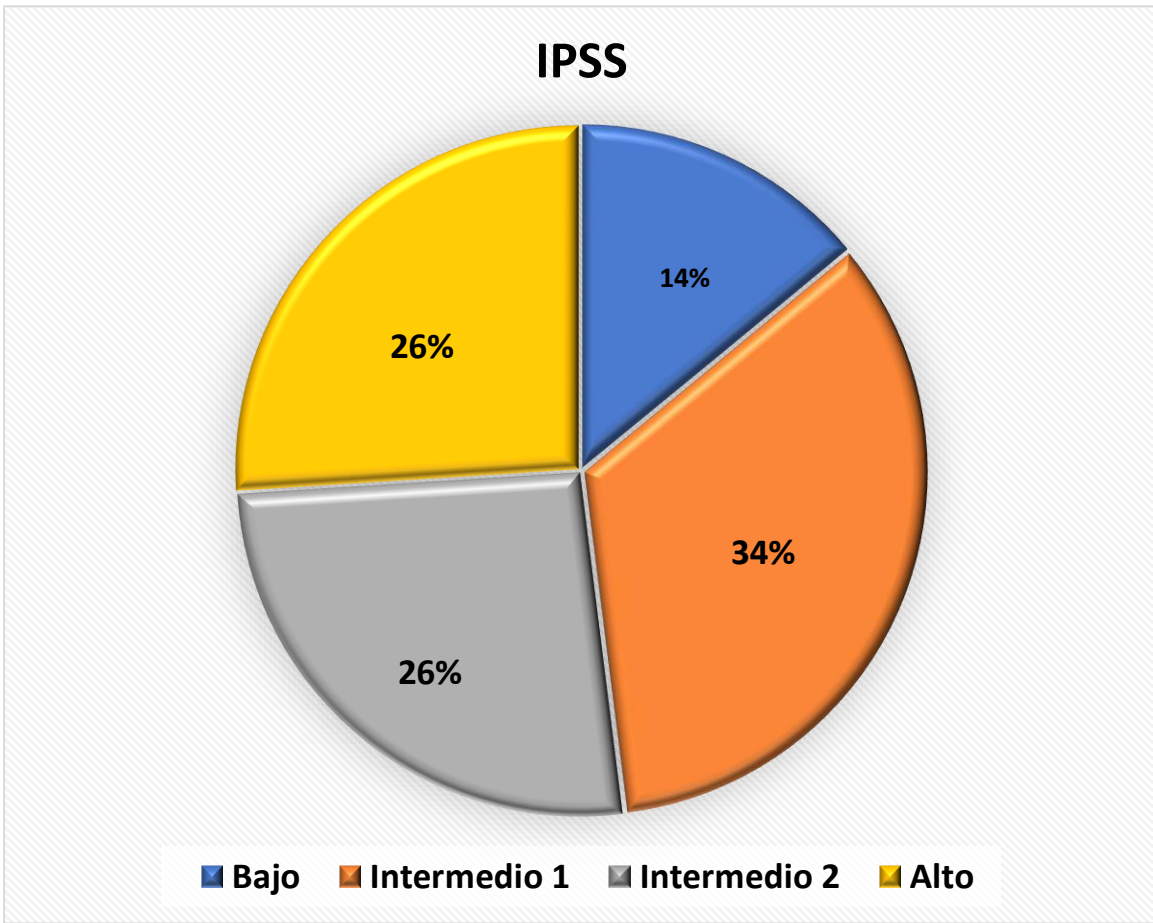
Grafica 2. Distribución de los pacientes según grupo de edad.



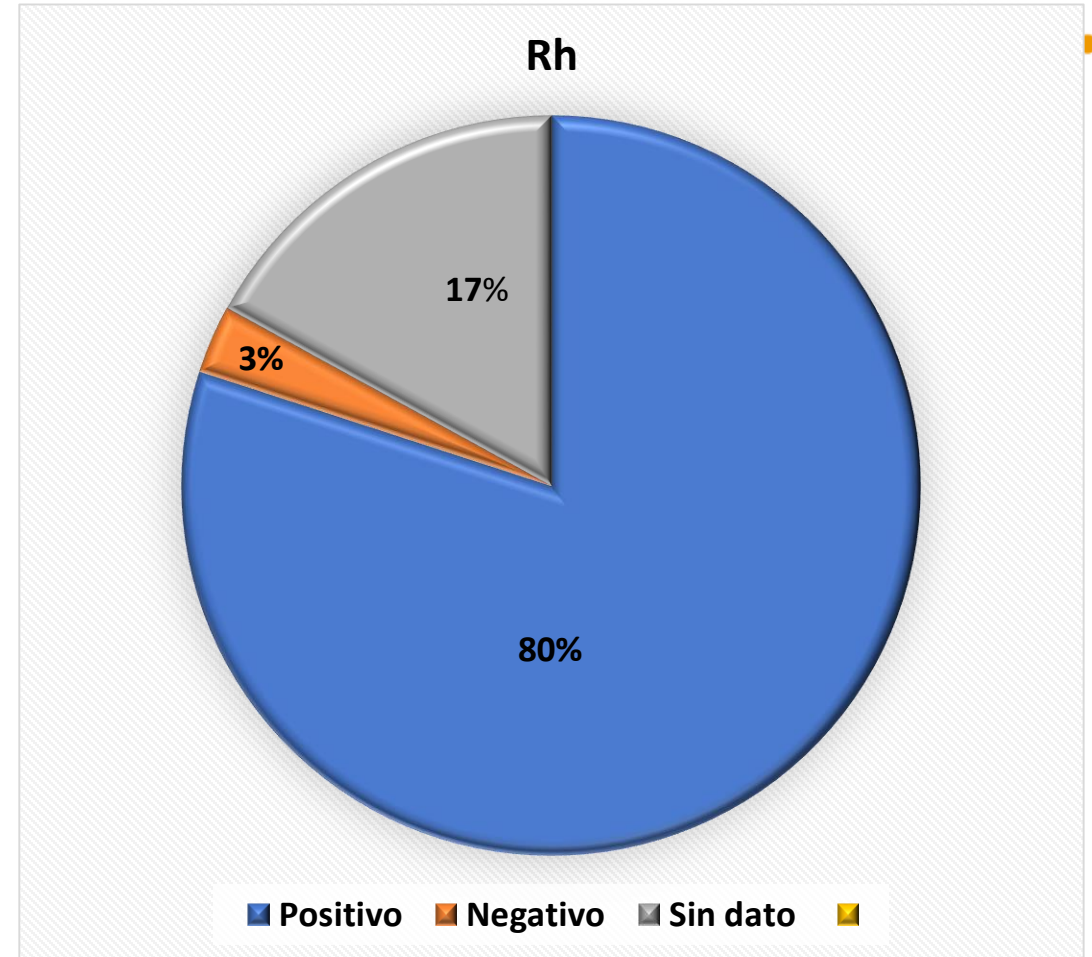
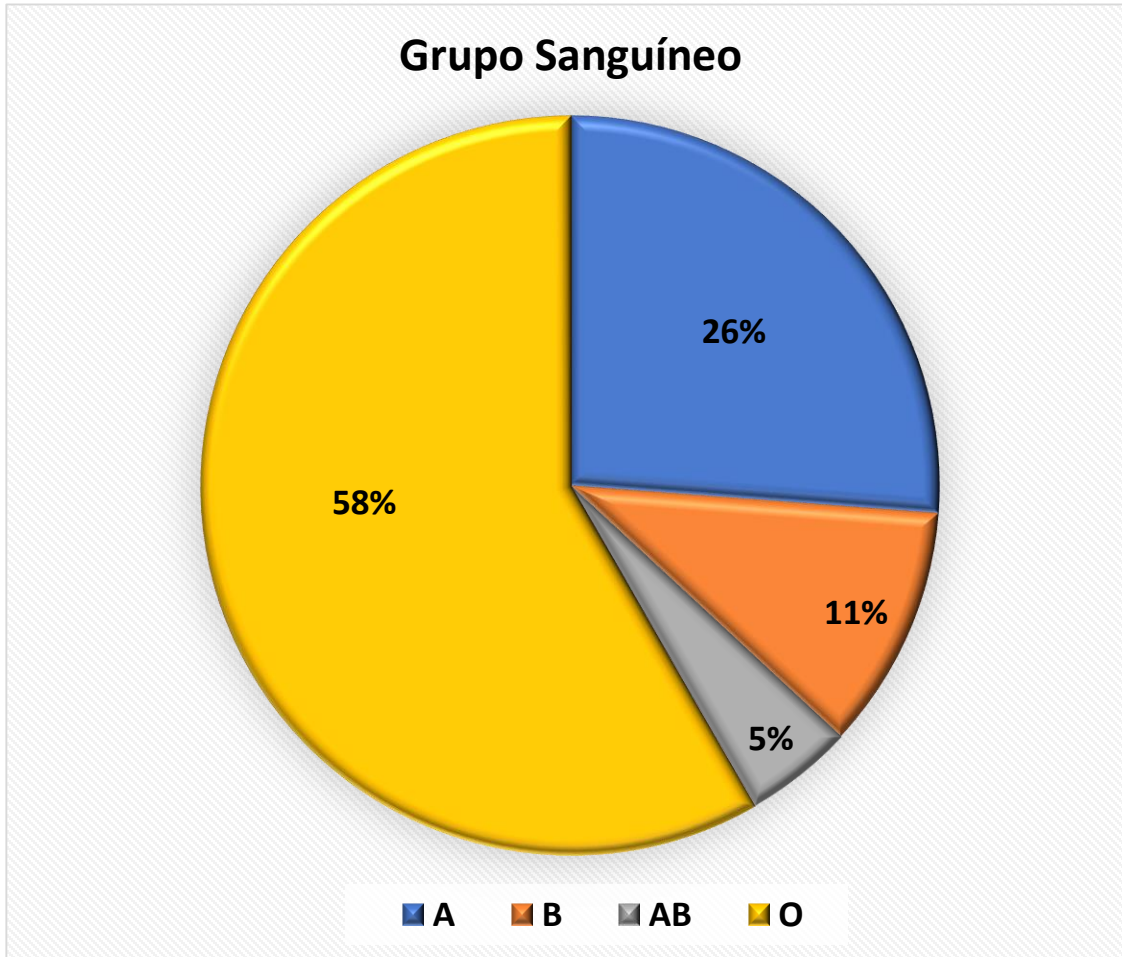
Grafica 4. Clasificación SMD



Grafica 5 y 6. Clasificación del Riesgo.



Grafica 7. Tipo Sanguíneo



Características Clínicas al diagnóstico	Azacitidina o Decitabina	Ambos*	Otro Tratamiento	Valor P
	n= 27 (32,5%)	n= 3 (3,6%)	n= 53 (63,9%)	
IPSS				
Bajo	0	0	7 (13,1)	<0,001
Intermedio-1	5 (18,5)	1 (33,3)	10 (18,9)	
Intermedio-2	7 (25,9)	1 (33,3)	4 (7,6)	
Alto	10 (37,0)	1 (33,4)	1 (1,9)	
COMORBILIDADES				
Tumor sólido previo	7 (25,9)	0	10 (18,9)	0,655
Diabetes	9 (33,35)	0	10 (18,9)	0,403
Enfermedad Renal	2 (7,4)	0	8 (15,1)	0,603
Enfermedad Hepática	2 (7,4)	0	0	–
Arritmia	1 (3,7)	0	10 (18,9)	0,312
Enfermedad Cardíaca	3 (11,1)	1 (33,3)	23 (43,4)	0,034
Enfermedad Valvular Cardíaca	0	0	4 (4,8)	–
Enfermedad Cerebro Vascular	0	0	4 (4,8)	–
Enfermedad Reumatológica	0	0	2 (3,8)	–
Enfermedad Pulmonar moderada	1 (3,7)	0	5 (9,4)	0,666
Enfermedad Pulmonar severa	1 (3,7)	0	0	–
Obesidad	3 (11,1)	0	3 (5,7)	0,799
Úlcera péptica	1 (3,7)	0	3 (5,7)	0,740
Trastorno Psiquiátrico	0	0	1 (1,9)	–
VHB	3 (11,1)	0	1 (1,9)	0,134

Tabla 10. Características clínicas de los pacientes al momento del diagnóstico, de acuerdo con el tratamiento Quimioterapia recibido.

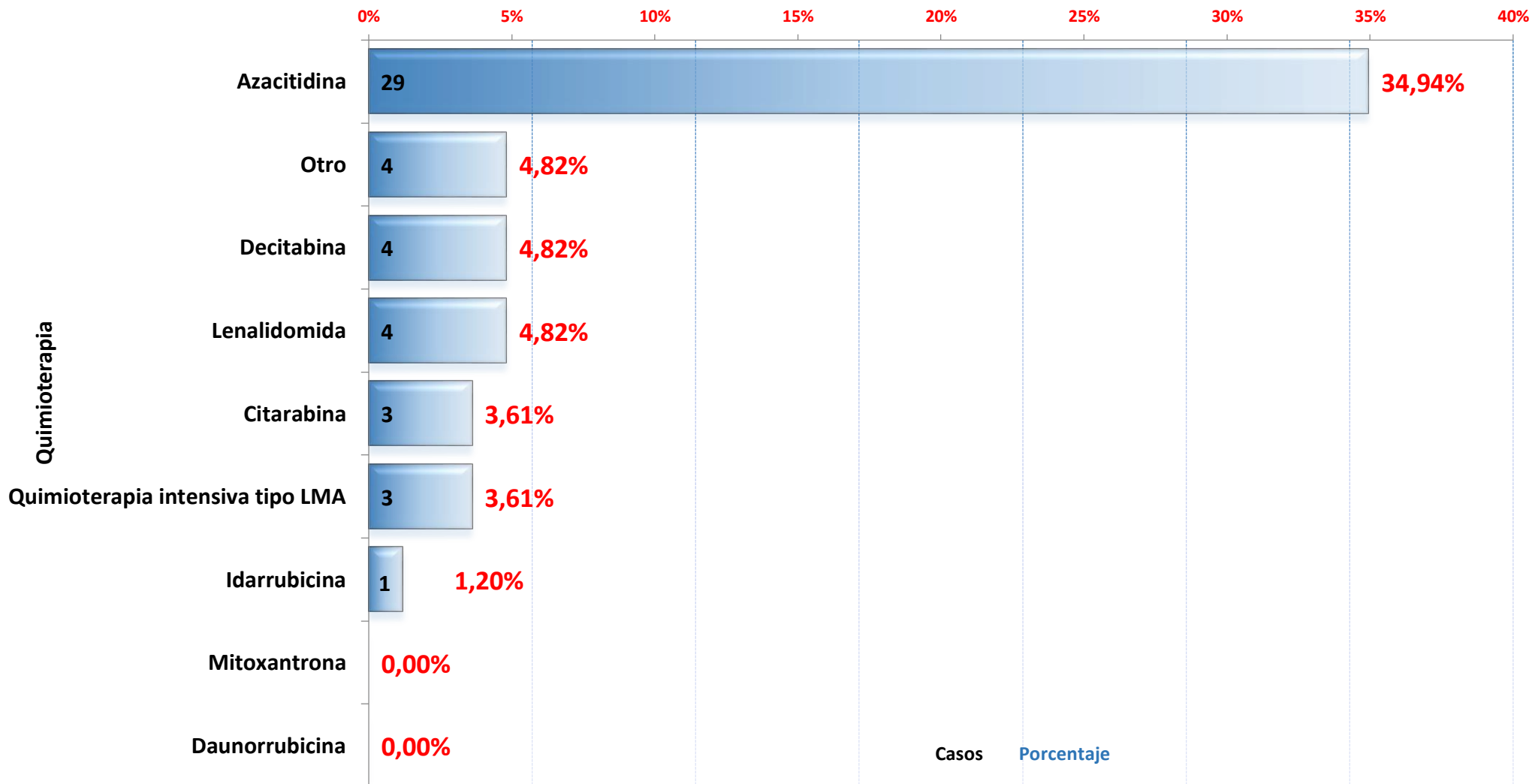
* Secuencial

Tabla 11.

Impacto de las variables para sobrevida y evolución a LMA

	Pacientes	Sobrevida-meses		Transformación a LMA*	
		Mediana	Valor p	n (%)	Valor p
Genero	83				
Mujer	38	21	0,83	7 (24,14%)	0,54
Hombre	45	23		11 (26,19%)	
Edad	81				
< 60 años	10	30	0,72	2 (22,22%)	0,57
≥ 60 años	71	21		16 (26,67%)	
Ipss_R	47				
Muy Pobre	8	9	0,005	3 (37,50%)	0,19
Pobre	9	8		4 (57,14%)	
Intermedio	12	37,5		3 (25,00%)	
Bueno	15	35		1 (7,14%)	
Muy Bueno	3	26		0 (0,00%)	
Blastos Mo (%)	83				
0 - 2	57	34	0,003	6 (12,50%)	<0,001
>2 <5	5	5		0 (0,00%)	
5 - 10	9	11		4 (50,00%)	
> 10	12	7		8 (66,67%)	
Plaquetas	83				
> 100.000	29	37	0,009	6 (25,00%)	0,97
50.000 - 99.999	19	20		4 (23,53%)	
<50.000	35	6		8 (26,67%)	
Hemoglobina	83				
> 10	26	39	0,14	4 (20,00%)	0,81
8 - 9,99	26	18		6 (27,27%)	
<8	31	10		8 (27,59%)	
PMN	83				
<800	24	18	0,33	10 (47,62%)	0,005
≥ 800	59	24,5		8 (16,00%)	
LDH	65				
Normal	7	30	0,17	1 (14,29%)	0,36
Elevada	58	16		15 (30,00%)	
Fibrosis	53				
No	27	21	0,92	8 (33,33%)	0,41
Si	26	18		6 (26,09%)	

Grafica 8. Tratamiento recibido por los pacientes con SMD tratados en Foscal



Grafica 9. Tratamiento de soporte

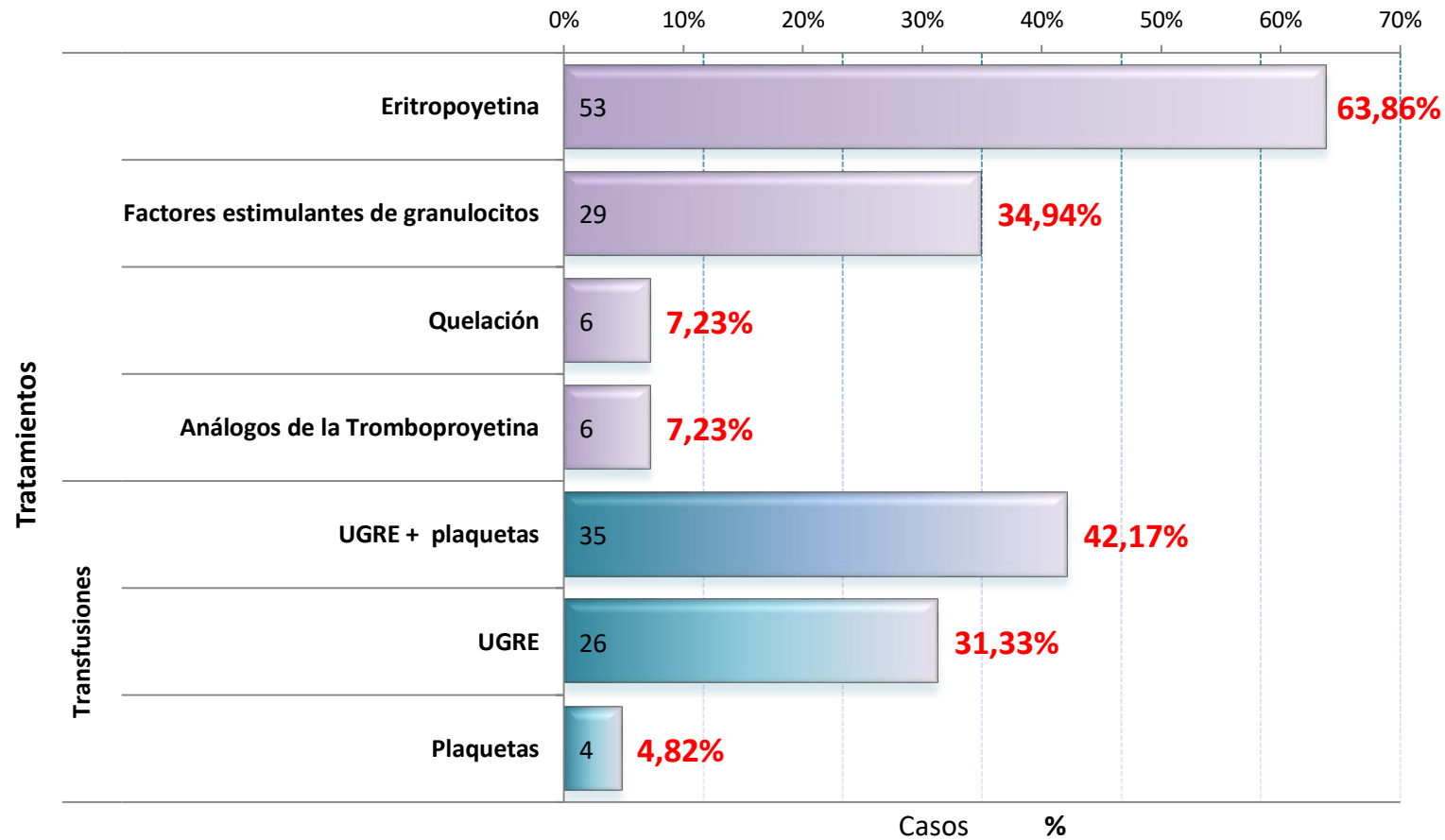


Tabla 14. Variables clínicas y biológicas de acuerdo con la supervivencia de los pacientes

Características Clínicas al diagnóstico	Pacientes n= 83	Sobrevida Mediana (meses)	Valor P
Género			
Femenino	36	26,5	0,3711
Masculino	43	30,5	
IPSS			
Bajo	7	39,8	0,6425
Intermedio-1	16	30,5	
Intermedio-2	12	33,5	
Alto	12	16,9	
TPH			
No	77	26,5	0,035
Si	2	-	
Transfusiones			
UGRE	24	33,5	0,035
Plaquetas	4	-	
UGRE y Plaquetas	9	-	
No requirió	35	12,6	
Citopenia autoinmune			
No	68	29,2	0,539
Desconocido	11	33,5	
ANAS			
Negativo	14	39,8	0,588
Positivo	9	26,5	
Blastos MO (%)			
0-2	52	20,1	0,008
>2-<5	1		
5-10	2	2,3	
>10	24		
Hemoglobina (g/dL)			
≥10	33		0,0006
8-9,9	24	23,4	
≤8	2	8,8	
Hemoglobina (g/dL)†			
Hombres≥8 Mujeres≥9	53	55,6	0,0027
Hombres<8 Mujeres<9	26	11,2	
Plaquetas (/μL)			
≥100,000	34		0,0029
50-99,000	19	14,7	
<50,000	26	23,6	
Neutrófilos (/μL)			
≥800	11		0,013
<800	68	23,4	

Tabla 15. Efecto del IPSS-R en la Dependencia Transfusional

IPSS-R	Dependencia		p
	No	Sí	
Muy Bueno	1 (1,9%)	52 (98,1%)	0,022
Bueno	6 (40%)	9 (60%)	
Intermedio	2 (16,67%)	10 (83,33%)	
Pobre	1 (11,11%)	8 (88,89%)	
Muy Pobre	0	8 (100%)	
TOTAL	10	36	

Tabla 16. Respuesta a la eritropoyetina de acuerdo clasificación pronóstica IPSS, IPSS-R, WPSS

	Eritropoyetina		Total (%)	p
	No responde (%)	Si responde (%)		
IPSS				
Bajo	4 (23,53%)	2 (6,25%)	6 (12,24%)	0,3
Intermedio 1	4 (23,53%)	14 (43,75%)	18 (36,73%)	
Intermedio 2	4 (23,53%)	7 (21,88%)	11 (22,45%)	
Alto	5 (29,41%)	9 (28,13%)	14 (28,57%)	
Total	17 (100%)	32 (100%)	49 (100%)	
IPSS-R				
Muy Bueno	2 (66,67%)	1 (33,33%)	3 (100%)	0,74
Bueno	5 (33,33%)	10 (66,67%)	15 (100%)	
Intermedio	5 (41,67%)	7 (58,33%)	12 (100%)	
Pobre	2 (25%)	6 (75%)	8 (100%)	
Muy Pobre	3 (37,5%)	5 (62,5%)	8 (100%)	
Total	17 (100%)	33 (100%)	50 (100%)	
WPSS				
Bajo	4 (33,33%)	3 (11,11%)	7 (17,95%)	0,31
Intermedio 1	2 (16,67%)	10 (37,04%)	12 (30,77%)	
Intermedio 2	2 (16,67%)	7 (25,93%)	9 (23,08%)	
Alto	4 (33,33%)	7 (25,93%)	11 (28,21%)	
Total	12 (100%)	27 (100%)	39 (100%)	

Tabla 17. Tratamiento recibido de acuerdo con score pronóstico IPSS

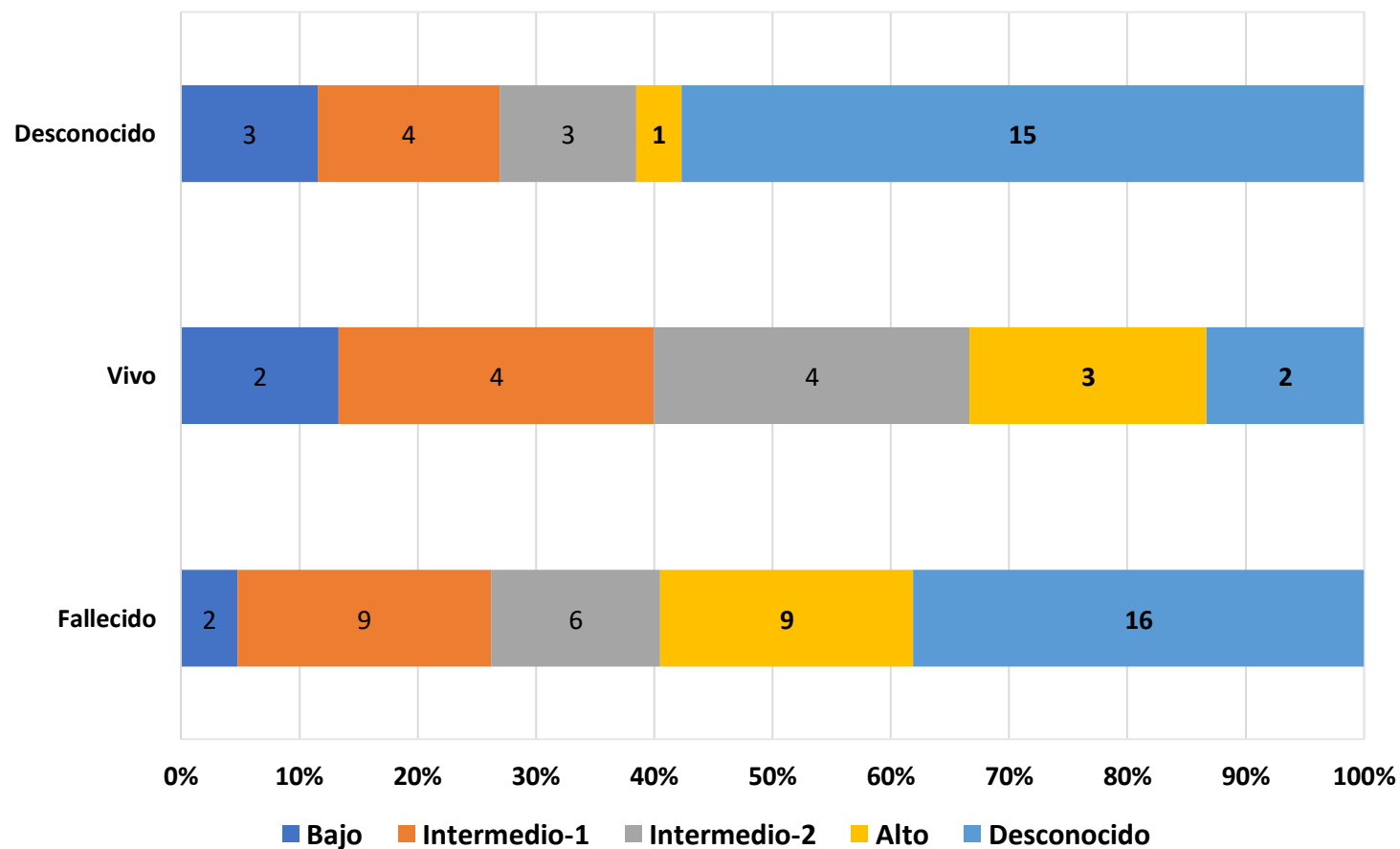
Lenalidomida	No	Si	Total	p
IPSS				
Bajo	5 (83,33%)	1 (16,67%)	6 (100%)	-
Intermedio 1	19 (100%)	0 (0%)	19 (100%)	
Intermedio 2	11 (91,67%)	1 (8,33%)	12 (100%)	
Alto	14 (100%)	0 (0%)	14 (100%)	
Total	49 (96,08%)	2 (3,92%)	51 (100%)	
Azacitidina	No	Si		
IPSS				
Bajo	6 (100%)	0 (0%)	6 (100%)	<0,001
Intermedio 1	14 (73,68%)	5 (26,32%)	19 (100%)	
Intermedio 2	4 (33,33%)	8 (66,67%)	12 (100%)	
Alto	2 (14,29%)	12 (85,71%)	14 (100%)	
Total	26 (50,98%)	25 (49,02%)	51 (100%)	
Decitabina	No	Si		
IPSS				
Bajo	6 (100%)	0 (0%)	6 (100%)	1
Intermedio 1	17 (89,47%)	2 (10,53%)	19 (100%)	
Intermedio 2	11 (91,67%)	1 (8,33%)	12 (100%)	
Alto	13 (92,86%)	1 (7,14%)	14 (100%)	
Total	47 (92,16%)	4 (7,84%)	51 (100%)	
Quimioterapia intensiva tipo LMA	No	Si		
IPSS				
Bajo	6 (100%)	0 (0%)	6 (100%)	-
Intermedio 1	18 (94,74%)	1 (5,26%)	19 (100%)	
Intermedio 2	11 (100%)	0 (0%)	11 (100%)	
Alto	13 (92,86%)	1 (7,14%)	14 (100%)	
Total	48 (96%)	2 (4%)	50 (100%)	



Tabla 18. Tratamiento recibidos conforme riesgo pronóstico IPSS-R

Lenalidomida	No	Si	Total	p
IPSS-R				-
Muy pobre	8 (100%)	0 (0%)	8 (100%)	
Pobre	9 (100%)	0 (0%)	9 (100%)	
Intermedio	11 (91,67%)	1 (8,33%)	12 (100%)	
Bueno	14 (93,33%)	1 (6,67%)	15 (100%)	
Muy bueno	2 (66,67%)	1 (33,33%)	3 (100%)	
Total	78 (95,12%)	4 (4,88%)	82 (100%)	
Azacitidina	No	Si	Total	
IPSS-R				0,24
Muy pobre	1 (12,5%)	7 (87,5%)	8 (100%)	
Pobre	3 (33,33%)	6 (66,67%)	9 (100%)	
Intermedio	4 (33,33%)	8 (66,67%)	12 (100%)	
Bueno	12 (80%)	3 (20%)	15 (100%)	
Muy bueno	3 (100%)	0 (0%)	3 (100%)	
Total	53 (%)	29 (%)	82 (100%)	
Decitabina	No	Si	Total	
IPSS-R				-
Muy pobre	7 (87,5%)	1 (12,5%)	8 (100%)	
Pobre	9 (100%)	0 (0%)	9 (100%)	
Intermedio	10 (83,33%)	2 (16,67%)	12 (100%)	
Bueno	15 (100%)	0 (0%)	15 (100%)	
Muy bueno	3 (100%)	0 (0%)	3 (100%)	
Total	78 (95,12%)	4 (4,88%)	82 (100%)	
Quimioterapia intensiva tipo LMA	No	Si	Total	
IPSS-R				-
Muy pobre	8 (100%)	0 (0%)	8 (100%)	
Pobre	7 (77,78%)	2 (22,22%)	9 (100%)	
Intermedio	11 (100%)	0 (0%)	11 (100%)	
Bueno	15 (100%)	0 (0%)	15 (100%)	
Muy bueno	3 (100%)	0 (0%)	3 (100%)	
Total	78 (96,3%)	3 (3,7%)	81 (100%)	

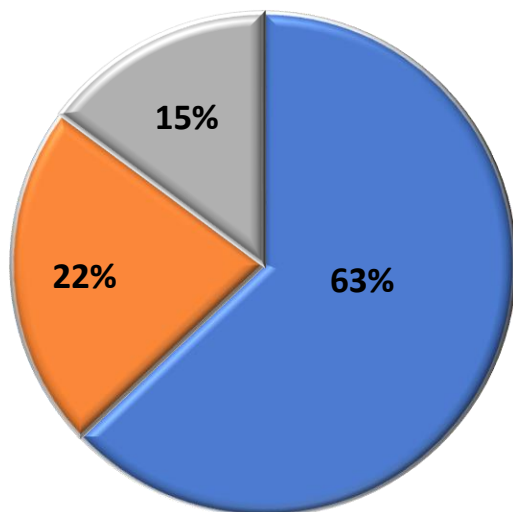
Grafica 10. Estado vital de los pacientes de acuerdo con el nivel de riesgo IPSS



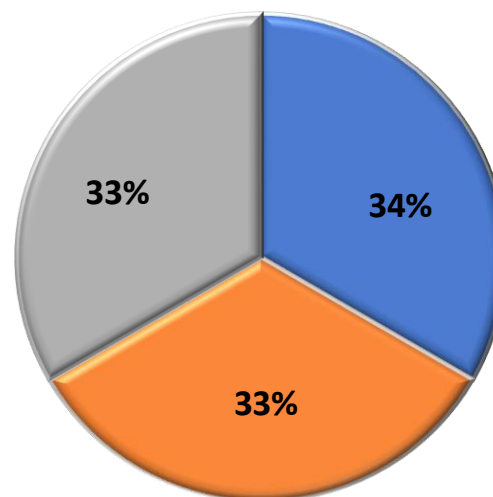
Grafica 11. Estado vital de los pacientes del registro según tipo de tratamiento recibido



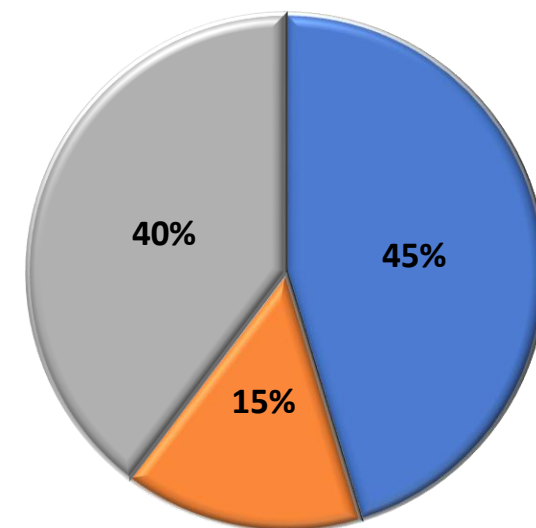
Azacitidina o Decitabina



Azacitidina y Decitabina

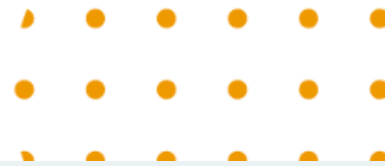


Otro

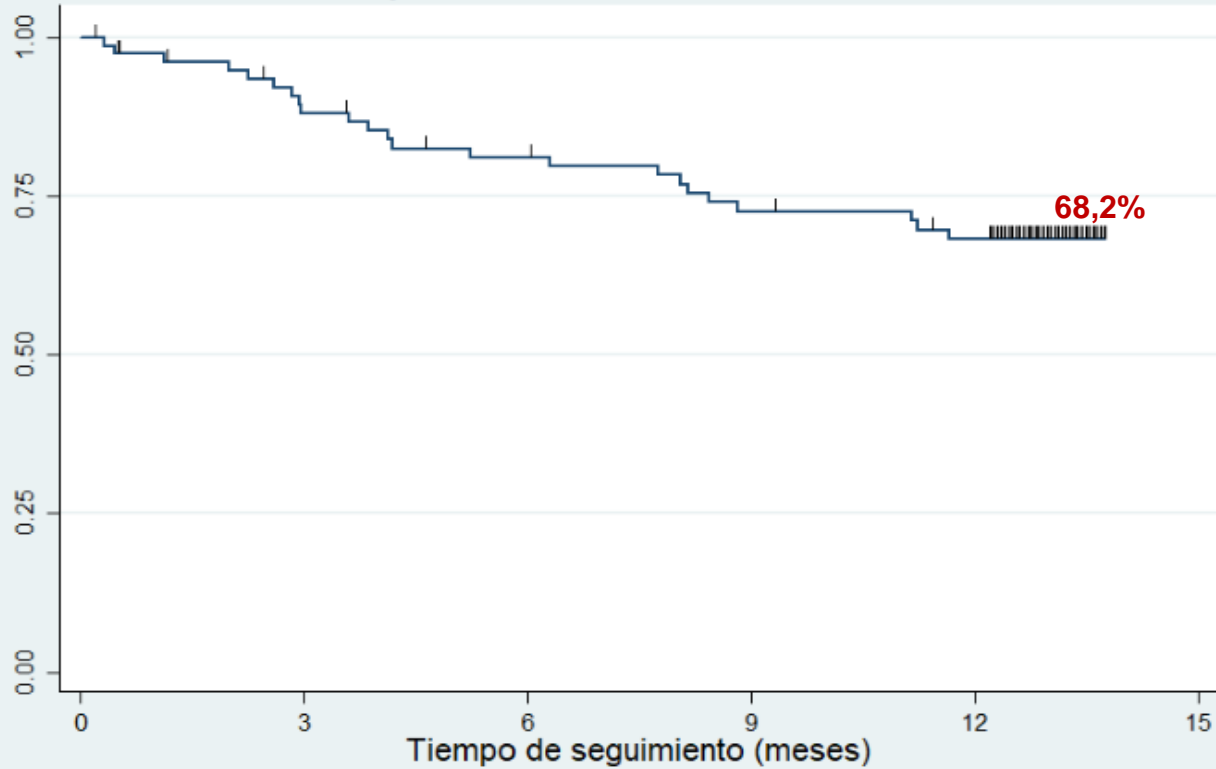


■ Fallecido ■ vivo ■ Desconocido

Gráfica 12. Supervivencia Global a uno y tres años.

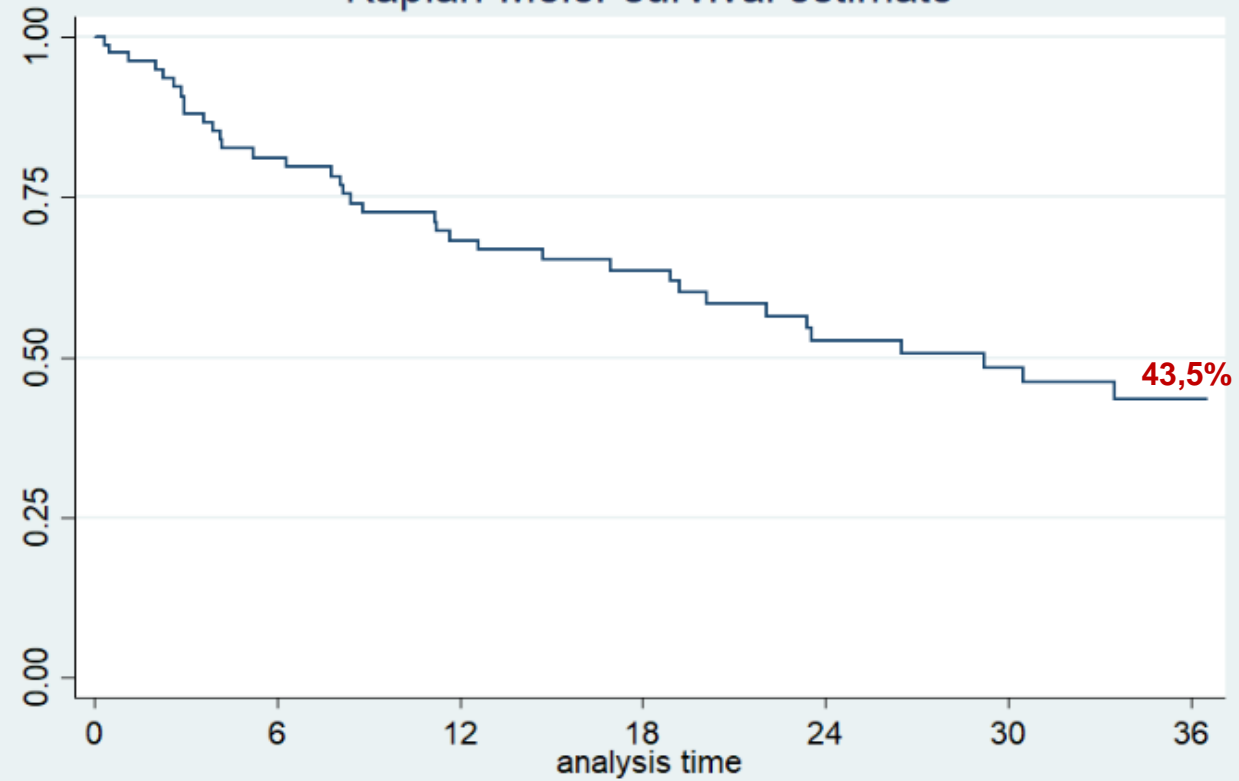


Kaplan-Meier survival estimate



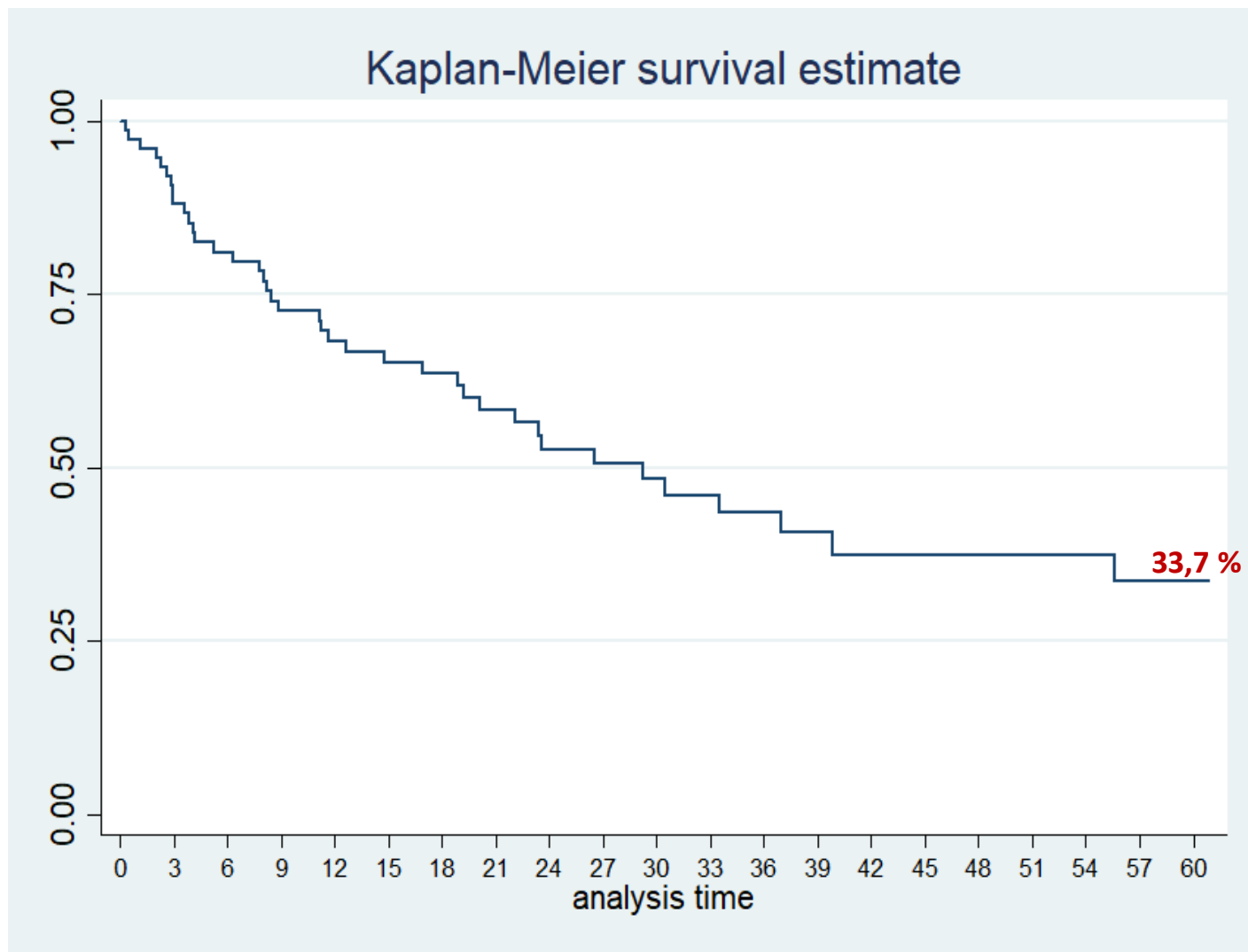
1 Año

Kaplan-Meier survival estimate



3 Año

Gráfica 12. Supervivencia Global a cinco años

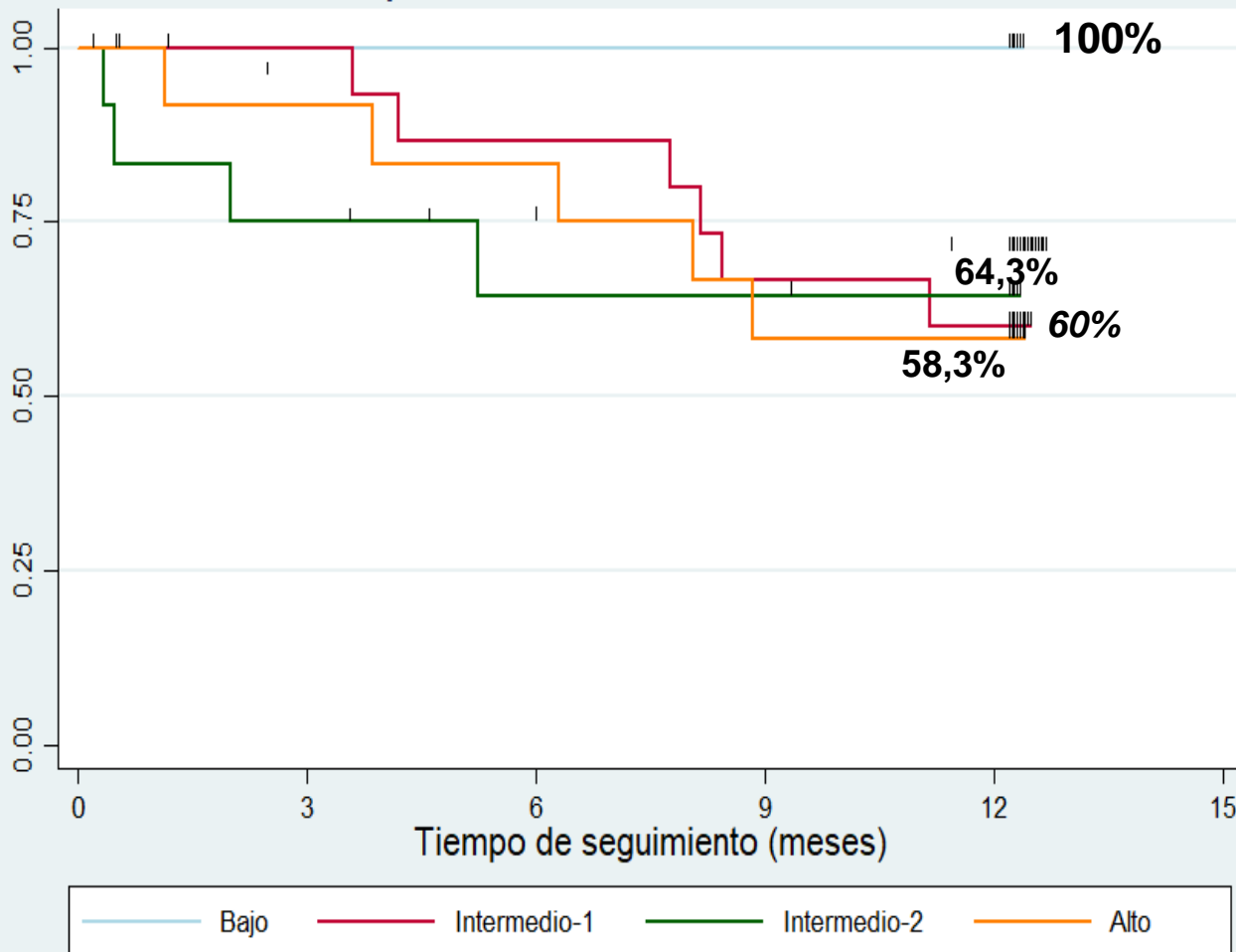


5 Años

Gráfica 13. Supervivencia Global según el nivel de riesgo IPSS para el SMD a uno y tres años.

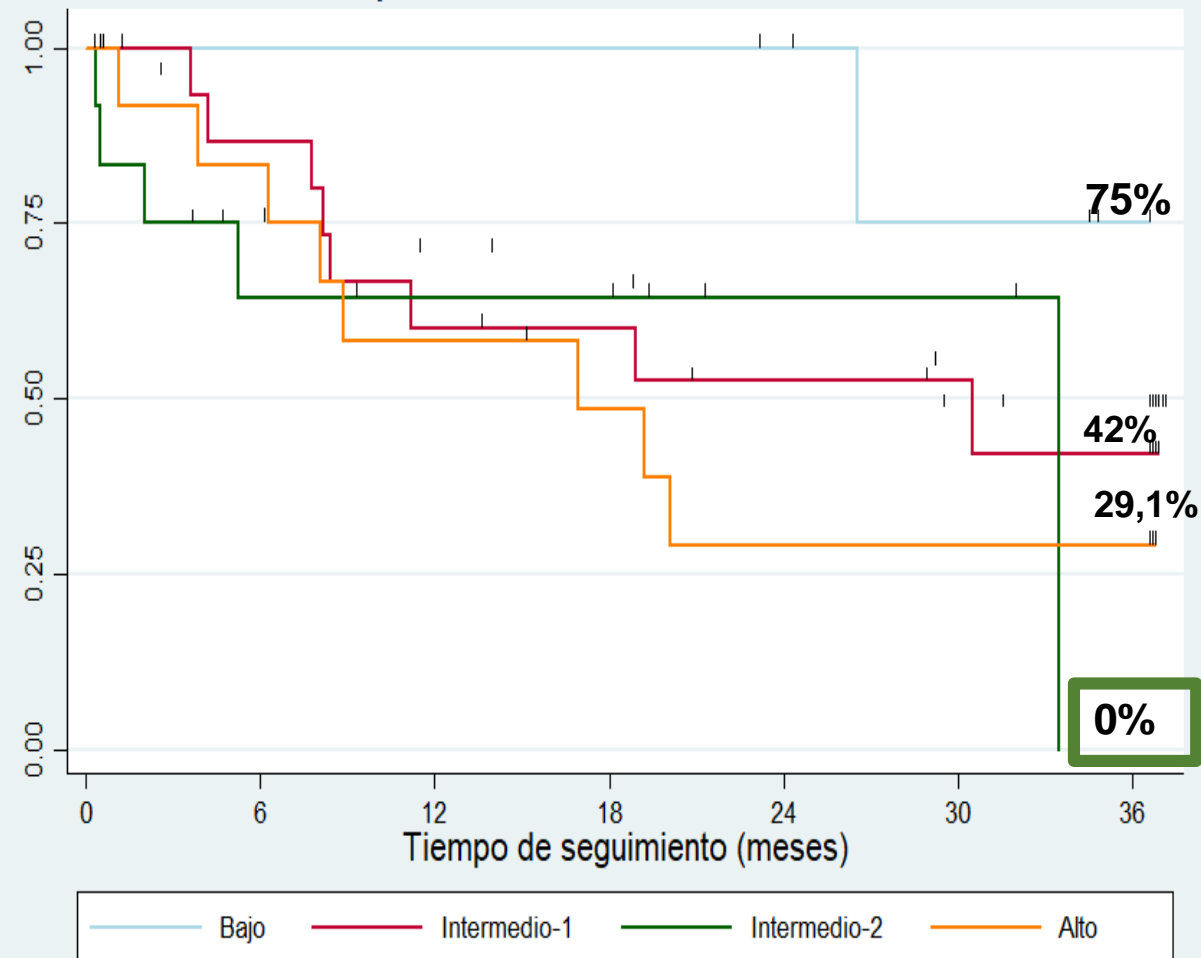


Kaplan-Meier survival estimates



1 Año

Kaplan-Meier survival estimates

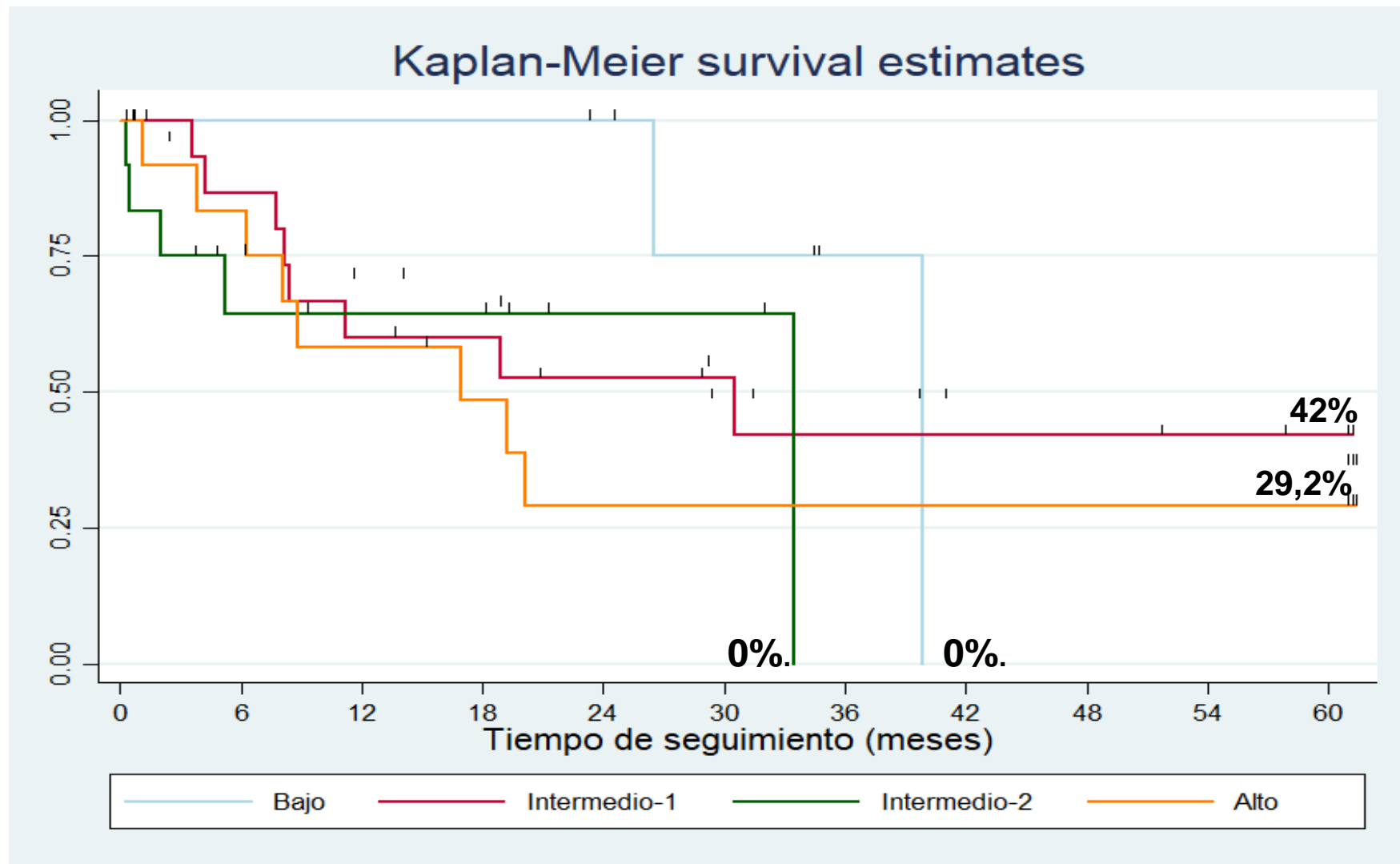


3 Año



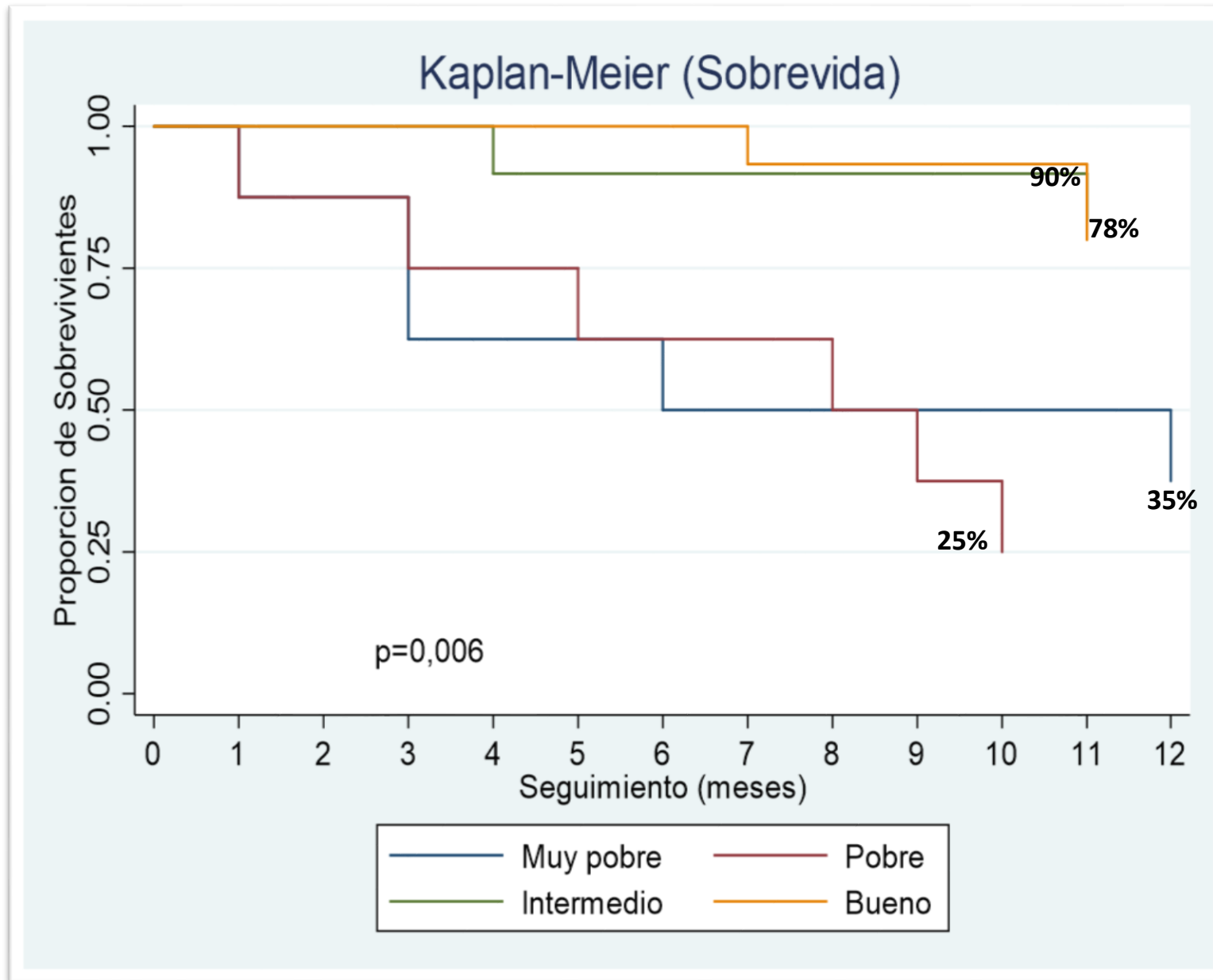
unab
UNIVERSIDAD NACIONAL DE BOGOTÁ

Gráfica 13. Supervivencia global según el nivel de riesgo IPSS para el SMD a cinco años

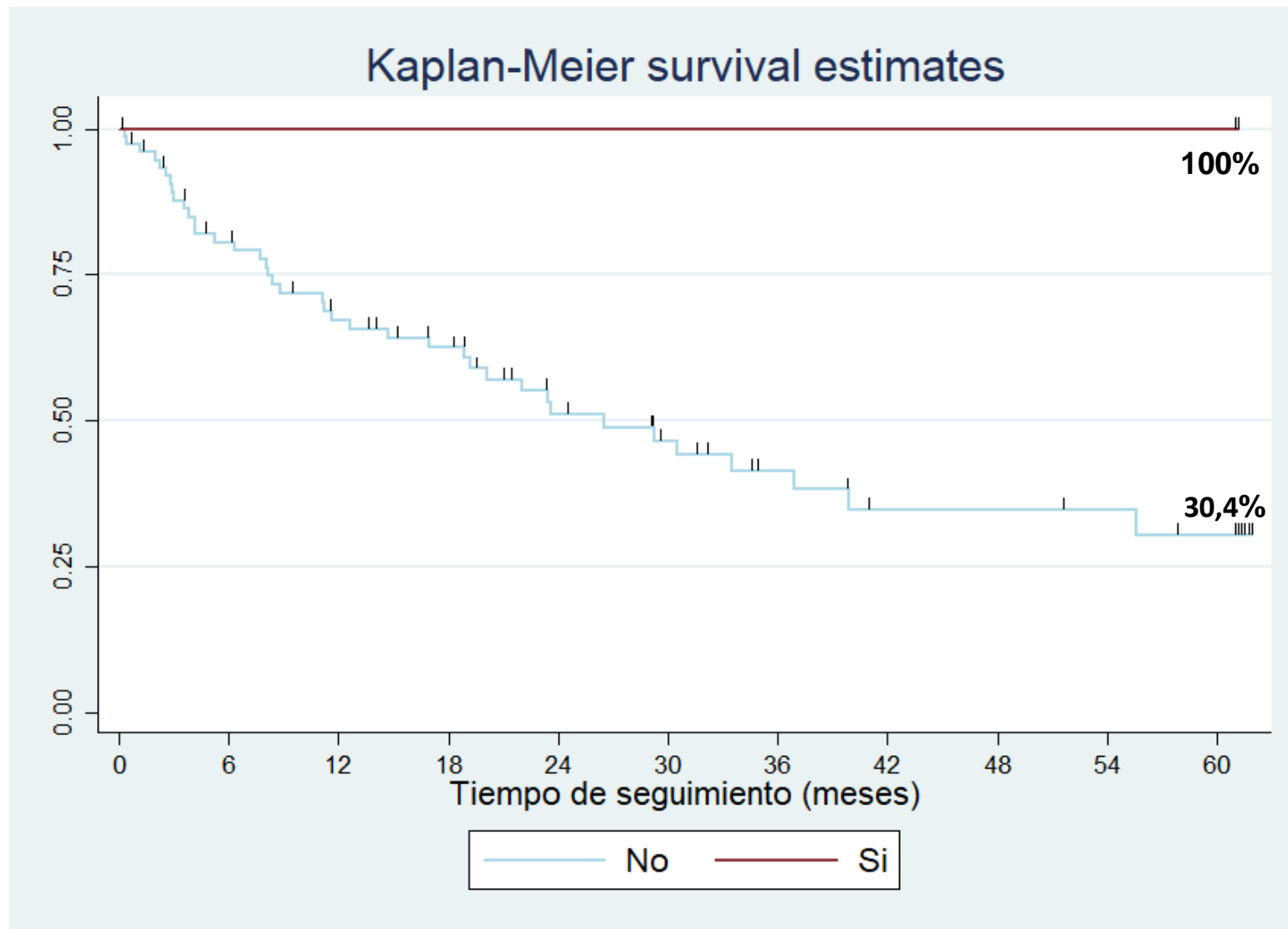


5 años

Gráfica 14. Supervivencia global según nivel de riesgo IPSS-R para el SMD a un año.



Gráfica 15. Supervivencia global según recepción TPH cinco años



Grafica 16. Causas de muerte.

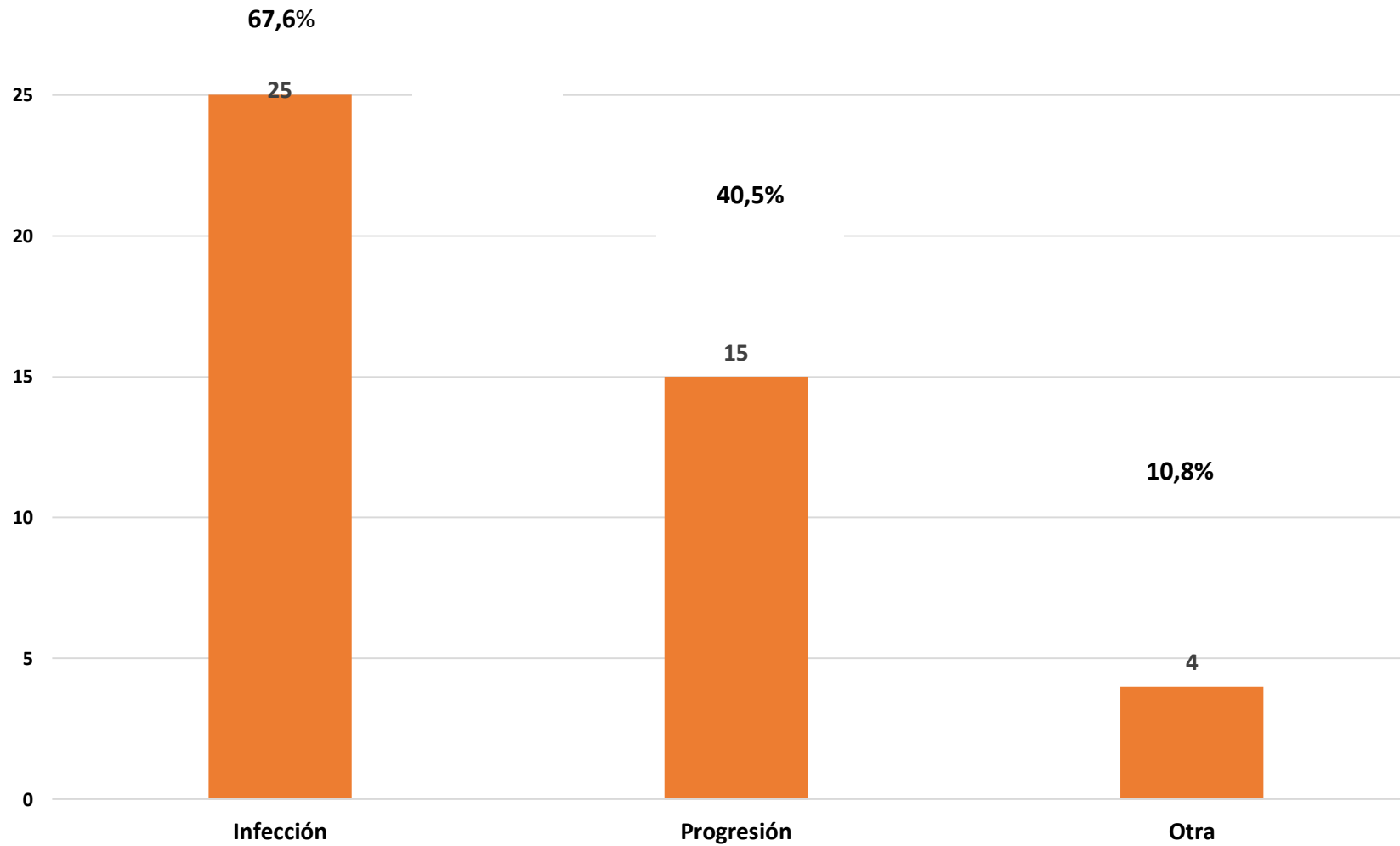







Tabla 19. Respuestas alcanzadas de acuerdo al tratamiento recibido.

	Respuesta Completa	Recaída	Progresión	No Respuesta	Desconocida	p
Análogos de Trombopoyetina				2 (100)		0,083
Quelación				2 (100)		
Lenalidomida			3 (75,0)	1 (25,0)		
Azacitidina	5 (17,2)	1 (3,5)	8 (27,6)	10 (34,5)	5 (17,2)	<0,001
Decitabina	3 (75,0)				1 (25,0)	<0,001
Quimioterapia intensiva tipo LMA				3 (100)		

DISCUSIÓN.....


Aspectos Sociodemográficos





	Registro Suramericano Carolina B. Belli et al					
	FOSCAL n=83	Flores G et al  n=532	Lauritsen et al  n=2284	 n=345	 n=100	 n=635
Edad	77 años	72 años	76 años	68 años	64 años	69 años
Género Masculino	54,22%	56,2%	62%	60%	44%/56% (f)	56%

- Flores G y Cols, Datos epidemiológicos y pronósticos del Registro Argentino de Síndromes Mielodisplásicos (SMD), Hematología, Volumen 20, N.º 1: 27-34, enero - abril 2016.
- Lauritsen et al, The Danish Myelodysplastic Syndromes Database: Patient Characteristics and Validity of Data Records, Clinical Epidemiology 2021:13, Dove Press.
- Belli CB, Pinheiro RF, Bestach Y, Larripa IB, da Silva Tanizawa RS, Alfonso, et al. Myelodysplastic syndromes in South America: a multinational, study of 1080 patients, Am J Hematol. 2015;90(10):851-8.

DISCUSIÓN



Comorbilidad	Foscal	Rozema J et al (2021)
	n=83	n=291 
Diabetes	33.3%	17,2%
Enfermedad cardiovascular	4.7%	30,9%
Enfermedad Pulmonar	7.0%	17,2%
Enfermedad renal	7.4%	6,9%
Tumor sólido previo	25,9%	24,4%

	Foscal n=83	Registro Flores G y Cols n=532 	Registro Lauritsen et al n=2284 
FAB			
AR	53%	53 %	-
AR con sideroblastos	7.4 %	7.0 %	-
AREB	22 %	18 %	-
AREB-T	15 %	6 %	-
LMMC MD:<13x10 ⁹ leucócit/L	3.03%	16 %	-
MP:>13x10 ⁹ leucócit/L	1,23 %	-	-
OMS			
SMD-U	39,51 %	7 %	11 %
CRDM	34,57 %	60 %	29 %
AREB 2	14,81 %	17 %	12,5 %
AREB 1	7,41 %	9 %	12,5 %
SMD asociado con del (5q) aislada	2,47 %	3 %	3 %
Anemia refractaria	1,23 %	22 %	10 %



DISCUSIÓN



Clasificación...

FAB	FOSCAL n=83	n=345 	 n=100
AR	53	159(46,1%)	67(67.0%)
AR con sideroblastos	6 (7,23%)	59(17.1%)	1(1,0%)
AREB	19 (22,89%)	78(22,6%)	24(24%)
AREB-T	12 (14,46%)	24(7,0%)	8(8,0%)
LMMC MD:<13x10 ⁹ leucóitos/L	14 (16,87%)	25(7,2%)	----
MP:>13x10 ⁹ leucóitos/L	32 (38,55%)	---	---
OMS		n=299	n=85
SMD-U	39,51 %	4 (1.3) %	0 (0.0) %
CRDM	34,57 %	105 (35.1%)	45 (52.9)%
AREB 2	14,81 %	45 (15.1) %	14 (16.5) %
AREB 1	7,41 %	44 (14.7) %	10 (11.8) %
SMD asociado con del (5q) aislada	2,47 %	9 (3.0) %	4 (4.7) %
Anemia refractaria	1,23 %	31 (10.4)%	1 (1.2) %

- Belli CB, Pinheiro RF, Bestach Y, Larripa IB, da Silva Tanizawa RS, Alfonso, et al. Myelodysplastic syndromes in South America: a multinational, study of 1080 patients, Am J Hematol. 2015;90(10):851-8.

DISCUSIÓN

Clasificación Pronóstica...

	FOSCAL n=83	Flores G et al n=532 	Lauritsen et al n=2284 
IPSS	n(%)	n(%)	n(%)
Bajo	6 (7,23%)	157(42%)	1013 (44%)
Intermedio 1	19 (22,89%)	148(39%)	
Intermedio 2	12 (14,46%)	48(13%)	746 (33%)
Alto	14 (16,87%)	23(6%)	261 (11,5%)
Sin dato	32 (38,55%)	---	264 (11,5%)
IPSS-R			
Muy bueno	3(3,61%)	110(30%)	---
Bueno	15(18,0%)	151(40%)	---
Intermedio	12(14,45%)	41(11%)	---
Pobre	9(10,8%)	40(11%)	---
Muy Pobre	8(9,63%)	31(8%)	---

Grafica 8.

Tratamiento recibido por los pacientes con SMD

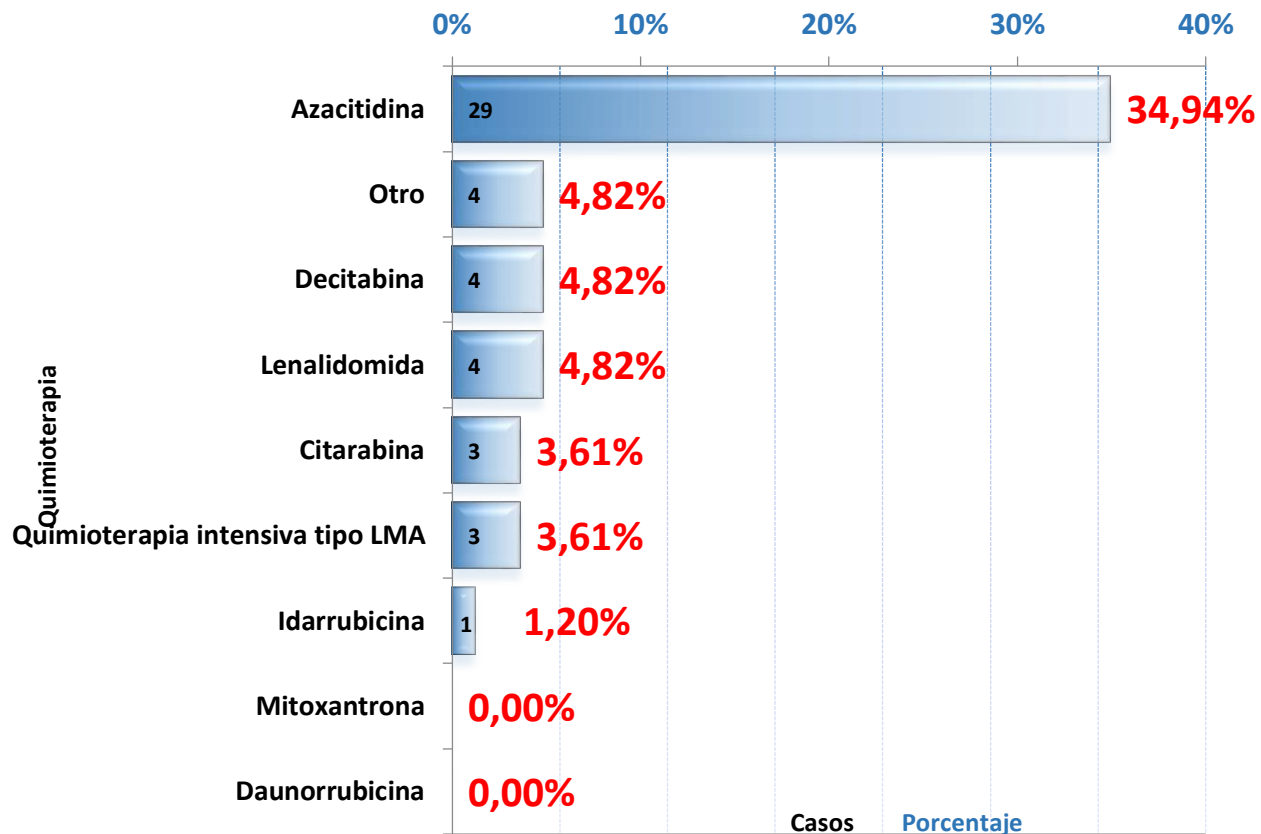


Tabla 4. Tratamiento.

Tratamiento (n- %)	
5- AZA	7 (17.95)
Decitabina	1 (2.57)
Lenalidomida	2 (5.13)
Poliquimioterapia	1 (2.57)
EPO	19 (48)
G-CSF	2 (5.13)

Grafica 9. Tratamiento de soporte

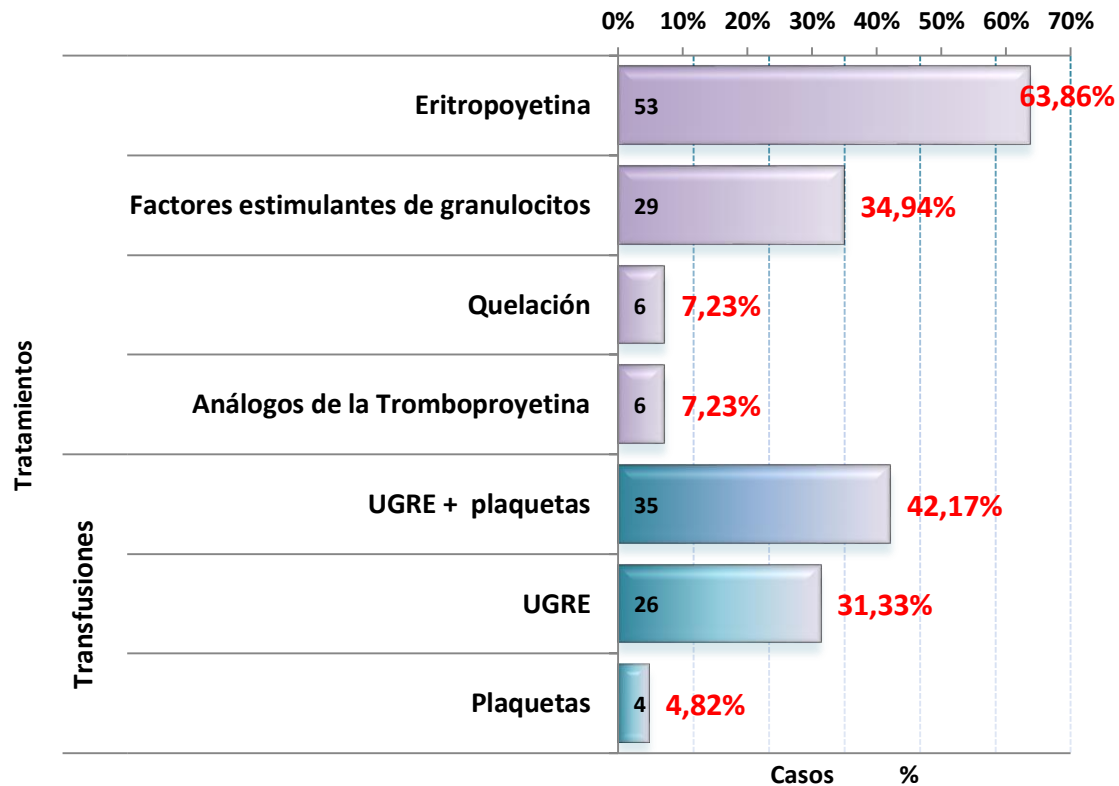


Tabla 4. Tratamiento.

Tratamiento (n- %)	
5- AZA	7 (17.95)
Decitabina	1 (2.57)
Lenalidomida	2 (5.13)
Poliqumioterapia	1 (2.57)
EPO	19 (48)
G-CSF	2 (5.13)



- **233 (44%) EPO.**
- **22 (4%) Quelantes**
- 160 (30%) Hipometilantes,
- 34 (6%)TPH Alogénico
- Flores G et al. 2016

- Gloria Mora et al, Clinical characterization of patients with myelodysplastic syndrome ,Acta Médica Colombiana Vol. 41 N°1 ~ Enero-Marzo 2016

-Flores G y Cols , Datos epidemiológicos y pronósticos del Registro Argentino de Síndromes Mielodisplásicos (SMD), Hematología, Volumen 20 N.º 1: 27-34 enero - abril 2016

Discusión Tratamientos ...



	FOSCAL n=83	Flores G et al n=532 	Lauritsen et al n=2284 
Hipometilantes Azacitidina	29 (34.9%)	60 (30%)	291 (15%)
Eritropoyetina	53(63.86%)	233 (44%)	667 (35%)
Transfusiones *	26 (31.33%)	--	936 (49%)
Quelación	6(7.23%)	22(4%)	61 (3%)
Lenalidomida	4(4.82%)	--	28(2%)
Alo TPH	2(2,40%)	34 (6%)	109 (5%)

* UGRE

Discusión... Mortalidad



Infección (67,6%)
Progresión (40,5%)



t-LMA 38%
Sangrado
Infección
Mortalidad TPH } 38%

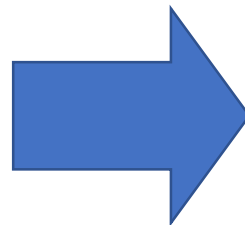


unab
UNIVERSIDAD NACIONAL DE AVELLANEDA

Discusión



La **SG** en función de IPSS,IPSS-R de nuestro estudio fue similar al grupo Argentino y Danés no hubo discrepancia significativa.



En nuestra población la OS 22 meses.

Fortalezas...

Nuestro estudio es el más completo del país y la región que describe las características de los pacientes con SMD.

Los resultados obtenidos son similares a los hallados en la literatura.

Los datos obtenidos serán factor decisivo para optimizar el manejo desafiante de esta Neoplasia heterogénea.

Limitaciones

Sesgo de Información

El número de pacientes evaluados.

La ausencia de datos en los registros sistemáticos

Conclusiones

En este estudio las características de los pacientes con SMD son similares en gran medida a las de otras poblaciones. La edad avanzada y las comorbilidades asociadas continúan siendo un reto para la escogencia terapéutica. La sobre vida global fue similar a otros estudios y los factores determinantes en nuestra población son el IPSS-R, % de blastos, celularidad plaquetaria y neutrófilos. Los sistemas de puntuación pronóstica son herramientas útiles para predecir sobrevida global y el riesgo de transformación a LMA. La realización de estudios moleculares específicos nos permitirá caracterizar mejor nuestra población. El trabajo cooperativo en nuestras instituciones permitiría un gran registro nacional.

Gracias

