

**CARACTERIZACIÓN DE LA POBLACIÓN DE PACIENTES CON SÍNDROME  
MIELODISPLÁSICO ATENDIDOS EN LA FOSCAL  
DE 2013 A 2019**

**CARLOS ALBERTO OROZCO OVIEDO**

Médico Residente

Candidato a Especialista en Medicina Interna

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BUCARAMANGA**

FACULTAD DE SALUD

ESCUELA DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

BUCARAMANGA

2021

Caracterización de la Población de Pacientes con Síndrome Mielodisplásico  
atendidos en la Foscal de 2013 a 2019”, Fecha: 11/06/2021, Version:01

**CARACTERIZACIÓN DE LA POBLACIÓN DE PACIENTES CON SINDROME  
MIELODISPLÁSICO ATENDIDOS EN LA FOSCAL  
DE 2013 A 2019**

**CARLOS ALBERTO OROZCO OVIEDO**  
MD Residente de Medicina Interna – UNAB

**DIRECTORA**

**CLAUDIA LUCIA SOSSA MELO**

Médica y cirujana, Universidad Industrial de Santander Médica Internista,  
Universidad Industrial de Santander Hematóloga, Universidad Nacional de  
Colombia

Master's in manufacturing of Advanced Therapy Medicinal Products Universidad  
de Granada

**MIGUEL ENRIQUE OCHOA VERA**

Médico y cirujano, Universidad Industrial de Santander Magister en Epidemiología,  
Universidad Industrial de Santander

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BUCARAMANGA**

FACULTAD DE SALUD

ESCUELA DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

BUCARAMANGA

2021

<b>Categoría del Protocolo (Selecione una sola con una "x")</b>	<b>Académica y científica</b>	<b>x</b>	<b>Innovación y desarrollo tecnológico</b>	<b>y</b>	<b>Desarrollo Institucional</b>	
---	-------------------------------	----------	--	----------	---------------------------------	--

## DEDICATORIA

A Dios por acompañarme en este camino y abrirme el paso en medio de las dificultades.

Gracias por las bendiciones.

A mis Padres...

Por ser un ejemplo de tenacidad, lucha y esfuerzo, esta alegría la comparto con ellos.

A mi Esposa Beatriz y mi hijo Simón, por el apoyo incondicional ... Todo mi amor.

A la Dra. Claudia Sossa por ser el Ángel en este camino, su apoyo incondicional, gratitud por siempre...

## AGRADECIMIENTOS

*A Dios padre de vida, por darme los hermosos momentos de compartir con mis familiares, compañeros, gracias a ti por acompañarme en esta formación y guía en medio del camino.*

*A mis padres María y Leo (QEPD) por permitirme llegar a este mundo, son ustedes un ejemplo de honestidad, agradecimiento, esfuerzo, disciplina y amor para la consecución y alcance de los objetivos en la vida.*

*A mi esposa Beatriz y mi hijo Simón motores de vida, por apoyar, incentivar en momentos difíciles.*

*A mis hermanos Edgar y Mara a toda mi familia, por confiar siempre en mí.*

*A la Dra. Claudia Sossa, por su apoyo incondicional, por depositar la confianza, por ser un ejemplo por seguir, su apoyo es invaluable.*

*A mis compañeros del Servicio de Hematología de la Clínica Foscal, la Dra. Sarita, Angela, Zayda, Katherine, Luis, Mario, Manolete y Carlos, quienes han sido un pilar fundamental para el logro de este objetivo.*

*Al cuerpo administrativo y docente del postgrado, en especial los doctores Álvaro Torres, Diego Saaibi, Miguel Cadena, Hernando Mosquera y Miguel Ochoa.*

*A las directivas de la UNAB y la FOSCAL, por su apoyo permanente para la finalización de mi proyecto de vida.*

*“Siempre habrá algunos caminos pantanosos, pero la confianza en Dios nos encenderá la luz en medio de la oscuridad”*

## CONTENIDO

	<b>Pág.</b>
1. ÁREA DEL PROBLEMA .....	14
1.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	14
1.2 JUSTIFICACIÓN.....	14
2. OBJETIVOS .....	16
2.1 OBJETIVO GENERAL .....	16
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	16
3. MARCO TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE.....	17
4. VARIABLES .....	25
5. METODOLOGÍA .....	30
5.1 TIPO DE ESTUDIO.....	30
5.2 POBLACIÓN .....	30
5.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	30
5.4 TAMAÑO DE MUESTRA .....	30
5.5 HIPÓTESIS .....	31
5.6 PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS .....	31
5.7 CONSIDERACIONES ÉTICAS .....	32
6. IMPACTO AMBIENTAL DEL PROYECTO .....	35
6.1 CALENDARIO DE TRABAJO.....	35
7. DISPOSICIONES VIGENTES .....	36

8. RESULTADOS .....	38
9. DISCUSIÓN .....	59
10. FORTALEZAS Y LIMITACIONES.....	66
11. CONCLUSIONES .....	67
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	68

## LISTA DE TABLAS

	Pág.
<b>Tabla 1.</b> Variables para recopilar .....	25
<b>Tabla 2.</b> Variables cualitativas relacionadas con patologías.....	25
<b>Tabla 3.</b> Variables independientes.....	26
<b>Tabla 4.</b> Pruebas diagnósticas .....	29
<b>Tabla 5.</b> Relacionados con la generación de nuevo conocimiento:.....	33
<b>Tabla 6.</b> Conducentes al fortalecimiento de la capacidad científica institucional:..	33
<b>Tabla 7.</b> Dirigidos a la apropiación social del conocimiento: .....	34
<b>Tabla 8.</b> Impactos esperados a partir del uso de los resultados.....	34
<b>Tabla 9.</b> Cronograma de Actividades .....	35
<b>Tabla 10.</b> Características clínicas de los pacientes del registro al momento del diagnóstico, de acuerdo con el tratamiento de quimioterapia recibido .....	44
<b>Tabla 11.</b> Impacto de las variables para sobrevida y evolución a LMA.....	46
<b>Tabla 12.</b> Comparación Respuestas a tratamiento .....	47
<b>Tabla 13.</b> Características demográficas de los pacientes al momento del diagnóstico, de acuerdo con el tratamiento de quimioterapia recibido .....	48
<b>Tabla 14.</b> Variables clínicas y biológicas de acuerdo con la supervivencia de los pacientes.....	49
<b>Tabla 15.</b> Impacto del IPSS-R en la Dependencia Transfusional.....	50
<b>Tabla 16.</b> Respuesta a la eritropoyetina de acuerdo clasificación pronóstica IPSS, IPSS-R, WPSS.....	50
<b>Tabla 17.</b> Respuesta al tratamiento de acuerdo con score pronóstico IPSS.....	51
<b>Tabla 18.</b> Tratamiento recibidos conforme riesgo pronóstico IPSS-R.....	51
<b>Tabla 19.</b> Tipos de repuesta con el tratamiento recibido.....	59
<b>Tabla 20.</b> Edad al diagnóstico .....	60
<b>Tabla 21.</b> Comorbilidad en pacientes con SMD.....	60
<b>Tabla 22.</b> Comparativo Subgrupos diagnósticos OMS 2008 y FAB.....	61

## LISTA DE GRÁFICAS

	<b>Pág.</b>
<b>Grafica 1.</b> Características sociodemográficas.....	39
<b>Grafica 2.</b> Distribución de los pacientes según grupo de edad. ....	39
<b>Grafica 3.</b> Clasificación OMS del SMD.....	40
<b>Grafica 4.</b> Clasificación FAB del SMD.....	41
<b>Grafica 5.</b> Clasificación del riesgo en los pacientes del registro según criterios del IPSS .....	42
<b>Grafica 6.</b> Clasificación del riesgo en los pacientes del registro según criterios del IPSS-R .....	42
<b>Grafica 7.</b> Tipo Sanguíneo .....	43
<b>Grafica 8.</b> Tratamiento recibido por los pacientes con SMD tratados en Foscal ...	45
<b>Grafica 9.</b> Tratamiento de soporte.....	47
<b>Grafica 10.</b> Estado vital de los pacientes del registro de acuerdo con el nivel de riesgo IPSS.....	53
<b>Grafica 11.</b> Estado vital de los pacientes del registro según tipo de tratamiento recibido.....	53
<b>Grafica 12.</b> Supervivencia global a uno, tres y cinco años.....	54
<b>Grafica 13.</b> Supervivencia global según nivel de riesgo IPSS para el SMD a uno, tres y cinco años .....	55
<b>Grafica 14.</b> Supervivencia global según nivel de riesgo IPSS-R para el SMD a un año.....	56
<b>Grafica 15.</b> Supervivencia global según recepción TPH cinco años.....	57
<b>Grafica 16.</b> Causa de muerte de los pacientes .....	58

## RESUMEN

**Introducción:** Los Síndromes Mielodisplásicos (SMD) son un grupo de neoplasias hematológicas heterogéneas que se caracterizan por hematopoyesis ineficaz. Se manifiestan con displasia en los diferentes linajes celulares y citopenias en sangre periférica [1]. La mediana de edad en el momento del diagnóstico de SMD es de 70 años y <10% tienen menos de 50 años. La incidencia de SMD es de aproximadamente 4 casos /100.000 habitantes / año (alcanzando 40-50 / 100.000 en pacientes de 70 años) [2]. En Colombia no se tienen datos a nivel nacional que detallen las características de SMD. El objetivo del presente estudio es establecer la caracterización de la población de pacientes con Síndrome Mielodisplásico atendidos en la Foscal de 2013 a 2019.

**Materiales y Métodos:** Se realizó un análisis secundario de una base de datos, es un estudio de cohorte retrospectivo y prospectivo en un centro de referencia de tercer nivel en Colombia con 83 pacientes que fueron diagnosticados con SMD entre junio de 2013 y junio de 2019. La mayoría de los pacientes fueron manejados con base en el protocolo las Guías Españolas para SMD [5]. Métodos estadísticos descriptivos y de resumen fueron usados para la caracterización de los pacientes y Kaplan-Meier se utilizó para evaluar la supervivencia global y las tasas de supervivencia libre de recaída en un año, tres y cinco años.

**Resultados:** Los pacientes presentaron una edad con rango entre 32 y 104 años al momento del diagnóstico, con una mediana de 76 (RIQ 70 a 82) Únicamente 10 pacientes (12,3%) eran menores de 60 años. Cuarenta y cinco eran hombres (54,2%). El tipo más común fue el SMD sin clasificar (SMD-U) 39,51%, seguida de Citopenia refractaria con displasia multilínea - RCMD (34,57%) y Anemia refractaria con exceso de blastos-RAEB-2 (14,81%). Diecinueve (22,9%) pacientes se les

realizó estudios citogenéticos con la detección de del(5q) como la anomalía más común en 4 pacientes (4.8%), seguido por la del(7q) en 2 pacientes (2,4%). Siete de cada diez pacientes recibieron soporte transfusional con UGRE. Recibieron Azacitidina 35% de los pacientes y 4,8% Decitabina. Dos (2,45%) pacientes recibieron trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico. La supervivencia global al año fue de 68.2% (CI95% 56,1-77,6) y de 33,7% (CI95% 20,2-47,7) a los cinco años. La supervivencia global para los que recibieron TPH fue de 100%, mientras para los que recibieron Azacitidina para el primer año 68% (IC95% 47,4-81,9) y para cinco años fue de 21,3% (IC95% 6,1-41,4). Se identificaron 42 pacientes (52,5%) fallecidos con 15 (40,5%) muertes debido a progresión de la enfermedad. En Veintiséis pacientes (32%) no fue posible establecer seguimiento.

**Conclusiones:** La supervivencia global de SMD fue muy similar a la informada en la literatura existente en nuestro medio. La primera causa más común de muerte en los pacientes con SMD fue la infección, seguida por la progresión de la enfermedad primaria.

**Palabras Claves:** Síndrome Mielodisplásico, Sistema de puntuación pronóstica, Clasificación FAB OMS, tratamiento.

## ABSTRACT

**Introduction:** Myelodysplastic Syndromes (MDS) are a group of heterogeneous hematological neoplasms characterized by ineffective hematopoiesis. They manifest with dysplasia in the different cell lines and cytopenias in peripheral blood [1]. The median age at diagnosis of MDS is 70 years and <10% are less than 50 years old. The incidence of MDS is approximately 4 cases / 100,000 inhabitants / year (reaching 40–50 / 100,000 in patients aged 70 years) [2]. In Colombia there are no data at the national level that detail the characteristics of SMD. The objective of this study is to establish a characterization of the population of patients with Myelodysplastic Syndrome treated at the Foscal from 2013 to 2019.

**Methods:** A secondary analysis of a database was performed. It is a retrospective and prospective cohort study in a third-level referral center in Colombia with 83 patients who were diagnosed with MDS between June 2013 and June 2019. Most of the patients Patients were managed based on the Spanish Guidelines for MDS protocol [5]. Descriptive and summary statistical methods were used for characterization of the patients and Kaplan-Meier was used to assess overall survival and relapse-free survival rates at one, three, and five years.

**Results:** The patients had a mean age of 76 years (range 32-104 years). Only 10 patients (12.3%) were under 60 years of age. Forty-five were men (54.2%). The most common type was unclassified MDS (MDS-U) 39.51%, followed by Refractory cytopenia with multilineage dysplasia -RCMD (34.57%) and Refractory anemia with excess blasts-RAEB-2 (14.81%). Nineteen (22.9%) patients underwent cytogenetic studies with the detection of del (5q) as the most common abnormality in 4 patients (4.8%), followed by del (7q) in 2 patients (2.4%). 7 out of 10 patients received transfusion support with UGRE. 35% received Azacitidine, and 4.8% received Decitabine. Two (2.45%) patients received allogeneic hematopoietic stem cell

transplantation (HSCT). Overall survival at one year was 68.2% (95% CI 56.1-77.6) and 33.7% (95% CI 20.2-47.7) at five years. Overall survival for those who received HSCT was 100%, while for those who received Azacitidine for the first year 68% (95% CI 47.4-81.9) and for five years it was 21.3% (95% CI 6, 1-41.4). 42 patients (52.5%) died with 15 (40.5%) deaths due to disease progression. In 26 patients (32%) it was not possible to establish follow-up.

**Conclusions:** SMD overall survival was similar to that reported in the literature existing in our midst. The first most common cause of death in patients with MDS was infection, followed by the progression of the primary disease.

**Key Words:** Myelodysplastic Syndrome, Prognostic Scoring System, FAB Classification, WHO, treatment.

## **1. ÁREA DEL PROBLEMA**

Según la clasificación UNESCO de las áreas y ciencias: Ciencia Médica (32) Medicina interna (3205).

### **1.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la caracterización clínica-biológica y genética de los pacientes con SMD de la Clínica Foscal, Bucaramanga y su impacto en la sobrevida global y sobrevida libre de eventos?

### **1.2 JUSTIFICACIÓN**

Los Síndromes Mielodisplásicos (SMD) constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades clonales (neoplásicas), adquiridas de las células progenitoras hematopoyéticas de la médula ósea, que se caracterizan por una hematopoyesis inefectiva con alteraciones funcionales y morfológicas de los progenitores, desarrollo de citopenias periféricas y la posibilidad de evolucionar a leucemia mieloide aguda. (1)

Los SMD pueden clasificarse como primarios (SMDp) cuando aparecen espontáneamente sin una causa que los desencadene; a diferencia de los SMD secundarios (SMDs) provocados por exposición a quimioterapia, agentes alquilantes e inhibidores de la topoisomerasa, terapia radiante y/o factores ambientales como el benceno y sus derivados. Su incidencia aumenta con la edad. Con una edad media entre 65-70 años al momento del diagnóstico, la frecuencia es de 3-5 cada 100.000 habitantes; siendo de 20 cada 100.000 en los mayores de 70 años. (2)

La heterogeneidad de los SMD desencadena un amplio escenario clínico y una historia natural diversa, desde enfermedades oligo asintomáticas hasta fases de mayor agresividad como la transformación rápida a Leucemia Mieloide Aguda. (3)

Esta variabilidad complica las decisiones terapéuticas, siendo fundamental la caracterización pronóstica de los pacientes previo al tratamiento. (2)

En Colombia y en nuestra institución no se tienen datos e información estadística debido a la carencia de estudios epidemiológicos que detallen las características del SMD como perfil citogenético, supervivencia global, sobre libre de enfermedad, dependencia transfusional y dificultades para el abordaje diagnóstico.

El presente trabajo de investigación perteneciente al área de la medicina interna generará aportes a la literatura local y mundial con el propósito de establecer un registro epidemiológico y evaluar la tasa de supervivencia de los pacientes con diagnóstico de SMD en un solo centro en Colombia, (Clínica FOSCAL) buscando generar un impacto en la epidemiología local y nacional llevando así a establecer un diagnóstico temprano y un manejo oportuno.

El estudio se desarrolla en una clínica de cuarto nivel de atención médica en el área metropolitana de la ciudad de Bucaramanga, Colombia.

Los resultados permitirán obtener datos locales, útiles para el estímulo constante de la formación en investigación científica, enseñanza la comunidad científica en general, así mismo generando nuevos conocimientos en la región y fuente de consulta para especialidades como Medicina Interna y Hematología Clínica.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 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

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Describir las características sociodemográficas y clínicas de la población adulta con SMD atendida en la FOSCAL en el período 2013-2019
2. Identificar y corroborar los factores de riesgo para la transformación del SMD tratados en la FOSCAL.
3. Correlacionar las características clínico-biológicas con la respuesta y evolución obtenida en los pacientes con SMD tratados en la Foscal
4. Estimar la sobrevida global, sobrevida libre de evento, mortalidad atribuible al tratamiento, frecuencia de abandono del tratamiento de los pacientes con SMD tratados en la Foscal.
5. Determinar las respuestas alcanzadas con Hipometilantes (Azacitidina o Decitabina), efectos adversos y riesgo de transformar a Leucemia Aguda.

### 3. MARCO TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE

Las neoplasias hematológicas son un espectro de enfermedades que provienen de la expansión clonal de células hematopoyéticas (Linfoide y Mieloide) determinando el fenotipo de la enfermedad. Dentro de estas entidades complejas, el Síndrome Mielodisplásico (SMD) es una patología que se estableció con Neoplasia Hematológica en el año 2008 por parte de la Organización Mundial de la Salud, constituyen un espectro heterogéneo de trastornos caracterizado por una hematopoyesis ineficaz que conduce a citopenias de grados variables, displasia morfológica y riesgo de progresión a leucemia mieloide aguda (LMA) en 1/3 de los pacientes. (1) Pertenecen a un modelo clínico de enfermedad neoplásica capaz de progresar de forma indolente a fase agresiva. La fisiopatología se caracteriza por un proceso de varios pasos que involucran cambios citogenéticos y / o mutaciones genéticas, anomalías del microambiente de la médula ósea y hipermetilación generalizada de genes en estadios avanzados.

La mediana de edad en el momento del diagnóstico de SMD es de 70 años y <10% tienen menos de 50 años. La incidencia de SMD es de aproximadamente 4 casos /100.00 habitantes / año (alcanzando 40-50 / 100.000 en pacientes de 70 años). No se conocen diferencias en la incidencia de SMD, pero en poblaciones asiáticas, tiende a ocurrir a una edad más temprana, más a menudo con médula hipocelular y con menos frecuencia con delección del 5q. La trisomía 8 también parece ocurrir con más frecuencia en países asiáticos. (2)

Muchos pacientes son asintomáticos y el diagnóstico en muchas ocasiones son hallazgos incidentales documentados en un hemograma. La mayoría de los pacientes presentan síntomas derivados de la presencia de citopenias y la intensidad de los síntomas dependerá del grado de las citopenias. La anemia suele ser la citopenia más frecuente y los síntomas asociados característicos son la

disnea y la fatiga, que prevalecen en el cuadro clínico. Las complicaciones hemorrágicas y las infecciones se vuelven más pronunciadas durante el curso de la enfermedad secundario a la trombocitopenia y neutropenia respectivamente. (3)

Algunos pacientes con SMD presentan diagnósticos autoinmunitarios e inflamatorios sistémicos antes, junto o después del diagnóstico de SMD. Patologías diversas como vasculitis sistémica, enfermedad del tejido conectivo, artritis inflamatoria y síndrome para neoplásicos como el síndrome de Sweet pueden estar presentes en el 10% de los casos. (4).

El trabajo diagnóstico sigue las recomendaciones de la clasificación de la OMS de 2016 de tal forma que las piedras angulares son la morfología e histopatología de la médula ósea, análisis citogenéticos y estudios moleculares.

Al no disponer de un dato patognomónico de síndrome mielodisplásico en todos los casos se debe excluir toda causa de citopenia y displasia secundaria. Los estudios deben realizarse tanto en sangre periférica como en médula ósea.

Las recomendaciones en relación con los estudios morfológicos en sangre periférica (SP) es fundamental realizar un Hemograma completo con valor de hemoglobina (Hb) y hematocrito (Hto). Los parámetros de serie eritroide como VCM, HCM, CHCM, ADE y recuento de reticulocitos deben estar presentes. Adicional con recuento absoluto de leucocitos y plaquetas; recuento absoluto y relativo de neutrófilos, eosinófilos, basófilos y monocitos. El Frotis de SP de ser posible sin anticoagulante (o <2 horas con EDTA), teñido con tinción panóptica tipo May-Grünwald Giemsa para recuento porcentual diferencial (fórmula leucocitaria manual) sobre 200 células nucleada y valoración de rasgos de mielodisplasia en las tres líneas de maduración. (5)

Los estudios de Médula ósea son primordiales para establecer el diagnóstico; Se recomienda la inmunofenotipificación por citometría de flujo, pero no es obligatoria.

(5) Es una herramienta necesaria para excluir ciertos diagnósticos diferenciales, como la hemoglobinuria paroxística nocturna y la leucemia linfocítica granular grande. El papel de la Biopsia de médula ósea es importante realizarla en casos de aspirado medular hipoplásico, sospecha de mielofibrosis y en las citopenias refractarias de significado incierto (ICUS) sin embargo, otros grupos consideran la BMO importante en todos los casos. Es fundamental realizar coloraciones que evalúen depósitos de hierro (tinción de Perls) y evaluar grado de fibrosis (reticulina).

(6)

Para la realización de un estudio citogenético convencional es imprescindible en el estudio inicial de los SMD y es siempre necesario para establecer el pronóstico individual y planificar adecuadamente el tratamiento. Se deberán evaluar al menos 20 metafases, aunque el análisis de una cifra inferior de metafases se considera informativo si se detecta una anomalía de carácter clonal. Debe considerarse repetir el estudio citogenético con nueva muestra ante la ausencia de metafases o deficiente calidad de los cromosomas. En presencia de una citopenia inexplicable, el hallazgo de una alteración citogenética recurrente de SMD (excepto +8, del(20q), -Y) se considera como una evidencia suficiente para el diagnóstico de SMD, incluso en ausencia de alteraciones morfológicas. (7)

Las mutaciones moleculares adquiridas se observan en el 80% -90% de los SMD, las mutaciones más frecuentes (presente en > 10% de pacientes) afectan a TET2, SF3B1, ASXL1, SRSF2, DNMT3A, RUNX1 y aproximadamente cuarenta por ciento de los pacientes tiene más de una mutación. La mayoría de las mutaciones, excepto SF3B1, tienen un mal pronóstico y el pronóstico es peor con un mayor número de mutaciones. El perfil molecular puede ser una valiosa herramienta de diagnóstico si el SMD es incierto, es decir en las citopenias refractarias de significado incierto (ICUS), o en las displasias de significado desconocido (IDUS). Las excepciones son

la mutación SF3B1 en SMD de bajo riesgo (asociado con un pronóstico favorable y probablemente responda a luspatercept) y la mutación TP53 en SMD de menor riesgo con del (5q), asociado con un aumento riesgo de transformación leucémica, menor citogenética con tasa y duración de respuesta más corta a inmunomoduladores como Lenalidomida (LEN). (3)

Una vez se establece el diagnóstico de SMD, es de obligatorio cumplimiento clasificarlos conforme el sistema de clasificación de la OMS 2017 y recomendable de acuerdo con el de FAB, OMS 2008. La clasificación FAB considera 5 subtipos (AR, ARSA, AREB, AREB- T, LMMC), que se determinan por una puntuación conforme la presencia de Blastos en SP y MO, así como monocitos en SP y porcentaje de sideroblastos anillados en MO. La Clasificación según OMS (2008) considera 7 subtipos que se establecen teniendo en cuenta el número de citopenias afectadas, porcentaje de Blastos en SP y MO, calculo porcentual de displasia en líneas celulares y sideroblastos en MO. La clasificación de la OMS 2017 se basa en las anteriores variables y adicionó la citogenética permitiendo una mejor clasificación pronostica. (5)

La estratificación pronóstica se basa en el IPSS (Índice Pronóstico Internacional) e IPPS- R (Índice Pronóstico Internacional Revisado). El IPSS considera 4 grupos riesgos (bajo, intermedio I, intermedio II, alto) soportados en porcentaje de blastos medulares, cariotipos y citopenias. El IPSS-R Este sistema se basa en las mismas variables analizadas en el IPSS subdivididas en más categorías de acuerdo con la profundidad de las citopenias, porcentaje de blastos y nuevo score citogenético estratificándolas en 5 grupos de riesgo. (muy bueno, bueno, intermedio, pobre, muy pobre. (8)

Las guías de práctica de European LeukemiaNet y American NCCN MDS recomiendan el tratamiento según el IPSS-R, la edad y el estado funcional. (3)

Un estudio realizado por el Grupo Internacional para el pronóstico en Mielodisplasia, en el 2015, evaluó 5326 pacientes la mediana de edad fue de 70 años (rango 16-106), la proporción hombre / mujer fue de 1,5: 1 y la mediana del tiempo de seguimiento fue de 45 meses. De tal manera que conocer los datos institucionales, correlacionar y medir el impacto clínico de los factores pronósticos en la supervivencia global, sobre vida libre de enfermedad son fundamentales para establecer la optimización del manejo. En el estudio realizado por el grupo internacional de mielodisplasia concluyó una concordancia significativa entre IPSS e IPSS-R. (9)

Este estudio que realizaremos en FOSCAL proporcionará información relevante para la implementación de estrategias adaptadas al riesgo en nuestros pacientes con SMD.

Los enfoques terapéuticos actuales se basan en el riesgo según la etapa de la enfermedad ya sea un SMD Bajo riesgo, riesgo intermedio o alto riesgo.

En muchos pacientes con SMD bajo riesgo con citopenias oligo asintomáticas, sin exceso de blastos y con perfil citogenético o molecular de bajo riesgo no necesitan tratamiento específico, bastaría tener un seguimiento regular, pero si se trata de un asintomático con un perfil de pronóstico que represente un mayor riesgo, (p. ejemplo mutación ASXL1) es necesario una vigilancia más estricta por el riesgo de transformación. (10)

Las citopenias características son la Anemia y trombocitopenia. Los síntomas relacionados son la astenia, adinamia o manifestaciones hemorrágicas, por tanto, la mayoría de los pacientes requieren soporte transfusional con glóbulos rojos, se ha demostrado que la Hemoglobina menor a 9.0 g en hombre y menor a 8.0 en mujeres se traduce en peor supervivencia global con desenlaces fatales asociados a causas no leucémicas y cardíacas, esta última determinada en gran parte por la

sobrecarga de hierro. Para manejar este grupo de pacientes con sobrecarga de hierro la terapia quelante ha mostrado buenos resultados. (11).

En cuanto a la trombocitopenia común en los SMD, hasta dos tercios de los pacientes tienen recuentos de plaquetas  $<100 \times 10^9 / L$  en el momento del diagnóstico; Del 5% al 20% de los pacientes tienen trombocitopenia grave (menos de 20.000 o 10.000 plaquetas). (11).

El tratamiento con AEE (Agentes Estimulantes de Eritropoyetina) es decir, eritropoyetina recombinante (EPO) o Darbopoyetina (DAR) como agentes únicos es el estándar de atención en pacientes con anemia o baja carga transfusional. Los AEE se consideran un tratamiento de primera línea para pacientes con SMD bajo riesgo. (12) La mayoría de las respuestas a los AEE ocurren dentro de los 3 primeros meses de tratamiento y tienen una duración media de aproximadamente 15 a 18 meses. En pacientes elegibles que nunca tuvieron o perdieron la respuesta a los AEE, la adición de factor estimulante de colonias de granulocitos (1-2 mg / kg por vía subcutánea semanal) puede rescatarlos hasta un 20% de los casos. (13)

En los pacientes con SMD 5q con anemia el uso de un Inmunomodulador como LEN es el tratamiento de elección en esta población, alcanzando respuestas eritroides alrededor del 70%, con una duración media de la respuesta cercana a los 2 años. Ahora bien, los pacientes con una mutación TP53 (hasta el 20% de todos pacientes) tienen menos probabilidades de lograr una remisión citogenética completa con LEN y tienen una tasa intrínseca más alta de desarrollo leucémico en comparación con pacientes sin una mutación TP53 (incidencias acumuladas de 5 años 77% y 24%, respectivamente. (14)

Los pacientes que fallan a LEN incluso en ausencia de progresión de la enfermedad deben ser evaluado para TPH Alogénico o una posible opción de ensayo clínico, y los agentes Hipometilantes (HMA) se deben considerar. (15)

Caracterización de la Población de Pacientes con Síndrome Mielodisplásico atendidos en la Foscal de 2013 a 2019”, Fecha: 11/06/2021, Version:01

La disregulación inmunitaria es una característica cada vez más reconocida del SMD, que contribuye a hematopoyesis ineficaz e impulsa la progresión de la enfermedad. La Terapia inmunosupresora con globulina antitimocítica (ATG, ya sea caballo o conejo), con o sin adición de ciclosporina (CSA), se ha investigado en varios ensayos clínicos, mostrando tasas de respuesta que oscilan entre el 16% y el 67%. (16,17)

La Azacitidina se puede considerar en el tratamiento de los pacientes con SMD de bajo riesgo sin respuesta o que fallen a AEE, y también en los pacientes con presencia de delección 5q que no responden a Lenalidomida; La dosis de Azacitidina en bajo riesgo aún no está definida, se puede optar por un término de 5 días. En ausencia de beneficio clínico (al menos respuesta eritroide) no se aconseja mantener el tratamiento. (16)

El Ensayo CALGB9221), incluyeron todos los subtipos de SMD y mostraron una mejor tasa de respuesta general y supervivencia libre de progresión en el grupo tratado con Azacitidina. Un segundo estudio aleatorizado, AZA-001, mostró una posible diferencia en la supervivencia general. La mediana de supervivencia global de los pacientes tratados con Azacitidina fue de 24,5 meses frente a los 15 meses de los pacientes asignados al grupo de control.

Nuevos enfoques son prometedores como el uso de Agentes maduradores de la eritropoyesis (EMA) como luspatercept ha mostrado recientemente aumentar la hemoglobina con toxicidad limitada en un estudio de fase 2 en pacientes con SMD bajo riesgo. De hecho, el 63% de los pacientes mostraron respuestas eritroides, con un 38% logrando independencia transfusional. (18,19)

El paciente Mielodisplásico de Alto riesgo se define como aquel paciente con IPSS de riesgo intermedio-2 y alto y/o IPSS-R con puntuación >3,5, IPSS intermedio-1 y/o IPSS- R de riesgo intermedio con puntuación  $\leq 3,5$  con 1 o más de las siguientes

Caracterización de la Población de Pacientes con Síndrome Mielodisplásico atendidos en la Foscal de 2013 a 2019”, Fecha: 11/06/2021, Version:01

características, anomalía citogenética del grupo de riesgo citogenético alto o muy alto del IPSS-R, recuento de plaquetario menor a 30.000 recuento de neutrófilo menor a 500, presencia de mielofibrosis densa y difusa, con o sin formación de colágeno (grados 2-3 del consenso europeo) y mutación somática de TP53. (5)

Los HMA Azacitidina (AZA) y Decitabina (DAC) representan la única terapéutica aprobada y actual estándar o cuidado, están indicadas en Pacientes con SMD Alto riesgo destinado a someterse posteriormente a un Alo TPH. 83. Los pacientes independiente de la respuesta a Hipometilantes, si son FIT deben ir a trasplante alogénico de Médula Ósea. La tasa de progresión de la LMA a 5 años es del 25% al 35% conforme las guías clínicas del consenso europeo. (2)

El TPH Alogénico es el único tratamiento potencialmente curativo para pacientes con SMD. Se han documentados tasas de supervivencia a largo plazo de entre el 25% y el 45%, con mortalidad sin recaída y recaída en aproximadamente un tercio de los pacientes. Un estudio prospectivo encontró una supervivencia sin recaída a 2 años más alta del 60%. Adicional se informó que la supervivencia libre de recaídas a los 5 años en los cinco grupos de riesgo citogenético IPSS-R oscila entre el 10% y el 42%. (3)

Dada la falta de registro local y falta de conocimiento de las respuestas que alcanzan nuestros pacientes con SMD, se hace necesario conocer las características clínicas de nuestros pacientes para desarrollar investigación en esta patología, buscando generar sensibilización sobre el tema con el objetivo de ajustar nuestros protocolos institucionales para el abordaje respectivo.

## 4. VARIABLES

Se recopilarán los datos de las principales características sociodemográficas y clínicas del SMD al diagnóstico, los hallazgos de laboratorios, su estratificación según riesgo, el registro de los tratamientos recibidos por los pacientes y la historia natural de la enfermedad (recaída o muerte); todo esto en el contexto de la práctica habitual del servicio de hematología de la Foscal.

**Tabla 1.** Variables para recopilar

Subgrupo de Datos	Detalle
<b>Demográficos</b>	Fecha de nacimiento, género, raza, área de procedencia, tipo de seguridad social, nivel educativo, estrato
<b>Clínicos diagnóstico</b>	Fecha diagnóstica, pruebas iniciales, parámetros de laboratorio, inmunofenotipo, citogenética.
<b>Bloques de tratamiento</b>	fechas inicio/fin, modificación/retraso/ suspensión de dosis, toxicidades, líneas de tratamiento, trasplante alogénico.
<b>Evaluación de la respuesta</b>	Respuesta, tipo de respuesta, fecha de evaluación, técnica
<b>Seguimiento</b>	Recaída, fecha de recaída, estado en el último control, fecha último control

**Tabla 2.** Variables cualitativas relacionadas con patologías

<b>Datos Clínicos y tratamiento</b>			
<b>Diagnóstico</b>			
Diagnóstico Médico	Procedimiento por el cual se identifica la presencia de Síndrome Mielodisplásico	Estudio de MO	Cualitativa nominal
Transfusiones	Transfusión de glóbulos rojos	Soporte transfusional	Cualitativa nominal
Tratamiento con Lenalidomida	Tratamiento específico	Inmunomodulador	Cualitativa nominal
Tratamiento con Hipometilantes (Azacitidina/ Decitabina)	Tratamiento específico	Hipometilantes	Cualitativa nominal
Análogos de Trombopoyetina	Tratamiento de soporte	Análogos de Trombopoyetina	Cualitativa nominal
Deferasirox	Tratamiento de soporte	Quelación de hierro	Cualitativa nominal
Quimioterapia intensiva tipo LMA	Tratamiento específico	Terapia Antineoplásica	Cualitativa nominal

Caracterización de la Población de Pacientes con Síndrome Mielodisplásico atendidos en la Foscal de 2013 a 2019”, Fecha: 11/06/2021, Version:01

**Tabla 3.** Variables independientes

Nombre de la variable	Definición operacional	Unidad de medida o categoría	Naturaleza y escala de medicación
<b>Datos Demográficos</b>			
<b>Edad</b>	Tiempo de vida (años) al momento del Dx.	Años cumplidos.	Cuantitativa Razón Continua
<b>Peso</b>	Medición de la masa corporal en kilogramos. Se obtendrá en la entrevista o de la historia clínica y al momento de iniciar tratamiento.	Kilogramos.	Cuantitativa Razón Continua
<b>Sexo</b>	Clasificación genotípica.	Femenino, Masculino.	Cualitativa Nominal Dicotómica
<b>Escolaridad</b>	Conjunto de cursos que un estudiante sigue en un establecimiento docente, Años cursados y aprobados	Primaria Secundaria Técnico Tecnología Pregrado Especialización Maestría Doctorado	Cualitativa Ordinal
<b>Profesión</b>	Oficio desempeñado	Actividad Laboral	Cualitativa Nominal
<b>Vinculación sistema de seguridad social</b>	Tipo de seguridad social	Subsidiado Contributivo Vinculado Especial Otro	Cualitativa Nominal
<b>Municipio de procedencia</b>	Lugar donde vive el paciente	Bucaramanga Floridablanca Girón Piedecuesta Santander (fuera del área metropolitana) Colombia (departamento municipio fuera de Santander)	Cualitativa Nominal
<b>Estrato socioeconómico</b>	Escala de estratificación social según nivel de pobreza de los propietarios, dotación de servicios públicos y ubicación (urbana o rural).	Estrato 1 Estrato 2 Estrato 3 Estrato 4 Estrato 5 Estrato 6 Estrato 7	Cualitativa Ordinal

<b>Antecedentes patológicos</b>			
<b>Recopilación de datos sobre enfermedades previas o concomitantes de un individuo</b>			
<b>Tumor Sólido previamente</b>	Diagnóstico por Biopsia de Tejido con infiltración Neoplásica	Si o No	Cuantitativa Nominal Dicotómica
<b>Diabetes Mellitus</b>	Diagnóstico previo de DM por parte de un médico, dada a la presencia de glucosa en plasma en ayunas $\geq 126$ mg / dL, una hemoglobina A1C (HbA1C) $\geq 6.5\%$ , una glucosa plasmática al azar $\geq 200$ mg / dL o consumo o aplicación de antidiabéticos.	Si o No	Cuantitativa Nominal Dicotómica
<b>Enfermedad Renal</b>	Diagnóstico previo de Enfermedad Tiroidea	Si o No	Cuantitativa Nominal Dicotómica
<b>Enfermedad Inflamatoria intestinal</b>	Diagnóstico por colonoscopia, endoscopia, imágenes tomografías de abdomen /pelvis o Resonancia Magnética.	Si o No	Cuantitativa Nominal Dicotómica
<b>Reumatológicas</b>	Diagnóstico previo de Enfermedad Tiroidea	Si o No	Cuantitativa Nominal Dicotómica
<b>Enfermedad Hepática Leve</b>	Diagnóstico previo de Enfermedad Tiroidea	Si o No	Cuantitativa Nominal Dicotómica
<b>Enfermedad Hepática moderada /severa</b>	Diagnóstico previo de Enfermedad Hepática	Si o No	Cuantitativa Nominal Dicotómica
<b>Arritmia</b>	Diagnóstico previo de Arritmia	Si o No	Cuantitativa Nominal Dicotómica
<b>Enfermedad cardíaca</b>	Diagnóstico previo de Enfermedad Cardíaca	Si o No	Cuantitativa Nominal Dicotómica

<b>Enfermedad Cerebro vascular</b>	Diagnóstico previo de Enfermedad cerebro vascular	Si o No	Cuantitativa Nominal Dicotómica
<b>Enfermedad Valvular cardíaca</b>	Diagnóstico previo de Enfermedad Valvular cardíaca	Si o No	Cuantitativa Nominal Dicotómica
<b>Úlcera Péptica</b>	Diagnóstico previo de Úlcera Péptica	Si o No	Cuantitativa Nominal Dicotómica
<b>Trastorno Psiquiátrico</b>	Diagnóstico previo de Trastorno Psiquiátrico	Si o No	Cuantitativa Nominal Dicotómica
<b>Enfermedad Pulmonar moderada</b>	Diagnóstico previo de enfermedad Pulmonar moderada	Si o No	Cuantitativa Nominal Dicotómica
<b>Enfermedad Pulmonar severa</b>	Diagnóstico previo de Enfermedad pulmonar severa	Si o No	Cuantitativa Nominal Dicotómica
<b>Obesidad</b>	Diagnóstico previo de obesidad dado por Índice de Masa Corporal igual o mayor a 30.	Si o No	Cuantitativa Nominal Dicotómica
<b>VHB</b>	Diagnóstico de Hepatitis B	Si o No	Cuantitativa Nominal Dicotómica
<b>Hábitos tóxicos</b>			
<b>Consumo o exposición de sustancias nocivas para la salud</b>			
<b>Plaguicidas</b>	Exposición ambiental	Si o no	Cualitativa Dicotómica

**Tabla 4. Pruebas diagnósticas**

<b>Nombre de la variable</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Unidad de medida o categoría</b>	<b>Naturaleza y escala de medicación</b>
<b>Pruebas Diagnósticas para Mielodisplasia</b>			
<b>Hemograma y recuento diferencial</b>	Detección de citopenias (Anemia, Neutropenia, trombocitopenia)	Si o no	Cualitativa Nominal Dicotómica
<b>Aspirado de Médula Ósea</b>	Realización de Aspirado de Médula Ósea	Si o no	Cualitativa Nominal Dicotómica
<b>Biopsia de Médula Ósea</b>	Realización de Aspirado de Biopsia de Médula Ósea	Si o no	Cualitativa Nominal Dicotómica
<b>Citometría de Flujo</b>	Realización de citometría de Flujo	Si o no	Cualitativa Nominal Dicotómica
<b>Citogenética</b>	Realización de Citogenética	Si o no	Cualitativa Nominal Dicotómica
<b>Ferrocínética</b>	Realización de Ferrocínética	Si o no	Cualitativa Nominal Dicotómica
<b>Vitamina B12</b>	Realización de Medición sérica de Vitamina B12	Si o no	Cualitativa Nominal Dicotómica
<b>Ácido Fólico</b>	Realización de Medición sérica de Ácido fólico	Si o no	Cualitativa Nominal Dicotómica
<b>ESP</b>	Realización de extendido de sangre periférico	Si o no	Cualitativa Nominal Dicotómica
<b>Blastos en sangre periférica</b>	Visualización y cuantificación de células inmaduras en sangre periférica	Si o no	Cualitativa Nominal Dicotómica
<b>LDH</b>	Realización y medición sérica de LDH	Si o no	Cualitativa Nominal Dicotómica

## 5. METODOLOGÍA

### 5.1 TIPO DE ESTUDIO

Estudio de cohorte analítico, retrospectivo desde junio de 2013 a junio de 2019. Es un análisis secundario de una base de datos anonimizada de SMD en la población atendida en la FOSCAL”, investigadora principal Dra. Claudia Lucia Sossa Melo, estudio previamente aprobado por el comité de ética de la Institución.

### 5.2 POBLACIÓN

Pacientes mayores de 18 años diagnosticados con Síndrome Mielodisplásico en la Clínica Foscal, Bucaramanga, durante el período de junio de 2013 a junio de 2019.

### 5.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

**Inclusión:** Pacientes con diagnóstico de SMD según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se incluirán todos los pacientes adultos diagnosticados con SMD, independiente del tipo de clasificación y el tratamiento recibido.

**Exclusión:** Pacientes con edad menor a 18 años

### 5.4 TAMAÑO DE MUESTRA

En las fechas entre junio de 2013 y junio de 2019 los diagnósticos de SMD que se hayan realizado en pacientes mayores de 18 años, los cuáles conformarán la muestra para el análisis estadístico. "se calculó un tamaño de muestra para un HR de 1.78, un poder de 80% y un nivel de significancia alpha de 0.05, Obteniéndose una muestra mínima de 48 pacientes, con base en el artículo:

Caracterización de la Población de Pacientes con Síndrome Mielodisplásico atendidos en la Foscal de 2013 a 2019”, Fecha: 11/06/2021, Version:01

Kuengen y Cols, Efficacy of azacitidine is independent of molecular and clinical characteristics - an analysis of 128 patients with myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukemia and a review of the literature *Oncotarget*, 2018, Vol. 9, (No. 45), pp: 27882-27894.

## **5.5 HIPÓTESIS**

H1: Las características clínicas biológicas impactan en la supervivencia global, sobrevida libre de enfermedad y respuesta al tratamiento.

H0: Las características clínicas biológicas no impactan en la supervivencia global, sobrevida libre de enfermedad y respuesta al tratamiento.

## **5.6 PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS**

En el análisis univariado se realizará la descripción de todas las variables cualitativas mediante tablas de frecuencias y porcentajes y para las variables cuantitativas, de acuerdo con los resultados de la prueba de normalidad, se presentarán los resultados mediante medias con su intervalo de confianza y desviación estándar para variables que cumplen los criterios de normalidad normales y mediante medianas y rango Inter cuartil para las demás que no.

En el análisis bivariado se estimarán valores de p según las pruebas estadísticas condicionales, así como la medida de asociación riesgo relativo (rr) con sus intervalos de confianza (IC) del 95%. La supervivencia será evaluada mediante Kaplan-Meier y Hazzard Ratio, con sus respectivos IC95%, junto con su valor de p. El valor de  $p < 0.05$  se considerará estadísticamente significativo, comparando por tratamiento y las variables.

Con la realización de este estudio en el servicio de hematología de la Clínica Carlos Ardila Lülle, se espera reconocer las particularidades de los resultados del tratamiento en la población de pacientes con SMD del noroeste colombiano (Santander). Así mismo se espera obtener los resultados de incidencia, prevalencia, morbilidad y mortalidad en de los pacientes.

## **5.7 CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Desde el punto de vista ético, la presente investigación se fundamenta en los principios establecidos en la Declaración de Helsinki que la Asociación Médica Mundial ha promulgado. Dicha Declaración es una propuesta de principios éticos que sirven para orientar a los médicos y a otras personas que realizan investigación médica en seres humanos, incluyendo la investigación del material humano o de información identificable. En el contexto establecido anteriormente, en el presente estudio se tendrá en cuenta, además de los principios contenidos en la Declaración de Helsinki, lo contemplado en la Resolución 8430 de 1993 expedida por el Ministerio de Salud de Colombia, que estableció las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud.

Teniendo en cuenta los principios éticos y dando cumplimiento al Artículo 6 de la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud, se considera que el presente estudio no afectará el principio de no maleficencia, ya que en este estudio no se producirá daño hacia los usuarios involucrados en el mismo, no se realizarán cambios en los esquemas terapéuticos, ni se indagará personalmente o por medio de llamadas telefónicas acerca de información sensible. Así mismo no se afectará el principio de autonomía, ya que en este estudio de cohorte de tipo retrospectivo los eventos a evaluar posiblemente ya fueron desarrollados y no se modificó en su momento la toma de decisiones por parte de los usuarios involucrados

Con respecto al principio de Justicia no se verá afectado, ya que no se expondrá a los individuos a una situación de discriminación o incriminación real o potencial y no se sacará ventaja de ninguna situación de vulnerabilidad legal o de subordinación de los usuarios con motivo de esta investigación.

Este estudio no afectará el principio de Beneficencia, no causará daños o lesiones a los usuarios, en una investigación sin riesgo. Los beneficios para las personas están derivados de los resultados de este estudio, ya que permitirá la obtención de nuevo conocimiento y así mismo favorece la mejora de la calidad del cuidado, y la toma de decisiones en relación con el tratamiento en este tipo de población. Esta investigación se desarrollará y se ejecutará por médicos especialistas en hematología, neumología, y médicos en proceso de formación como internistas quienes tienen experiencia en el manejo de las patologías de los sujetos evaluados y el conocimiento para la ejecución de este tipo de proyectos.

**Tabla 5.** Relacionados con la generación de nuevo conocimiento:

Resultado/Producto esperado	Indicador	Beneficiario
Caracterizar a la población con SMD atendidos en un centro médico de Floridablanca – Santander - Colombia en el período junio 2013-junio 2019	Documentos que soportan la información de pacientes con SMD en la Clínica FOSCAL	Departamento de Medicina interna de la Universidad Autónoma de Bucaramanga -Unidad de trasplante de la Clínica FOSCAL
Tesis de grado de especialización de medicina interna de la Universidad Autónoma de Bucaramanga	Manuscrito de tesis de grado	Fortalecimiento de las líneas de investigación de Medicina Interna UNAB y Unidad de trasplante de la Clínica FOSCAL

**Tabla 6.** Conducentes al fortalecimiento de la capacidad científica institucional:

Objetivo de la propuesta	Resultado/Producto esperado	Indicador	Beneficiario
Contribuir a la formación de médicos especialistas en medicina interna.	Producción de tesis de grado para obtener el título de especialista en medicina interna en la Universidad Autónoma de Bucaramanga.	Presentación de tesis de grado para obtener el título de especialista en medicina interna.	Investigador – residente de medicina interna de la Universidad Autónoma de Bucaramanga.

Caracterización de la Población de Pacientes con Síndrome Mielodisplásico atendidos en la Foscál de 2013 a 2019”, Fecha: 11/06/2021, Version:01

Objetivo de la propuesta	Resultado/Producto esperado	Indicador	Beneficiario
Fortalecer el crecimiento científico del Servicio de Hematología de la Clínica FOSCAL	Producción científica caracterización de la Población de Pacientes con Síndrome Mielodisplásico atendidos en la FOSCAL de 2013 a 2019	Producción científica caracterización de la Población de Pacientes con Síndrome Mielodisplásico	Investigadores vinculados a la unidad de trasplante de la Clínica FOSCAL

**Tabla 7.** Dirigidos a la apropiación social del conocimiento:

Objetivo de la propuesta	Resultado/Producto esperado	Indicador	Beneficiario
Contribuir a la educación médica en el manejo del Síndrome Mielodisplásico	Artículo derivado de los hallazgos del estudio, el cual se enviará ante una revista indexada a nivel nacional e internacional	1 artículo científico publicado en revista nacional o internacional indexada.	En general las comunidades científicas.
Contribuir a la educación médica en la caracterización del SMD	Presentación del proyecto y sus resultados en un evento académico.	Ponencia en un congreso o evento académico nacional o internacional.	En general las comunidades científicas.

**Tabla 8.** Impactos esperados a partir del uso de los resultados

Impacto esperado	Plazo (años)*	Indicador verificable	Supuestos
Científicos y tecnológicos	Corto plazo	Organización de un registro epidemiológico para SMD	Estandarización del proceso de recopilación y almacenamiento de datos en el registro de SMD
Científicos y tecnológicos	Corto plazo	Fortalecimiento del trabajo colaborativo entre grupos de investigación	Trabajo interdisciplinario con el Grupo de Investigaciones Clínicas UNAB – Foscal y otros grupos UNAB

Nota: \*Plazo (años) después de finalizado el proyecto: corto (1-4), mediano (5-9), largo (10 o más)

## 6. IMPACTO AMBIENTAL DEL PROYECTO

El impacto ambiental que tiene el proyecto se cataloga como mínimo, pues de forma indirecta se afecta el medio ambiente con la utilización de papel y elementos electrónicos para el registro de los datos con fines de investigación, sin que se pueda generar factores de riesgo para las personas.

### 6.1 CALENDARIO DE TRABAJO

La primera etapa del estudio incluye la revisión y depuración de los datos de los pacientes diagnosticados y atendidos con SMD en la Foscá hasta junio de 2019. La segunda etapa, realizará los análisis estadísticos.

**Tabla 9.** Cronograma de Actividades

ACTIVIDAD DESARROLLAR	PARA	MESES PARA DESARROLLO DE PROYECTO														
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Revisión Bibliográfica		■	■													
Realización de Protocolo de investigación			■	■												
Autorización por parte del comité de posgrados de la FOSCÁ					■											
Análisis de variables y datos recogidos en la base de datos						■	■									
Informe final con resultados								■								

## 7. DISPOSICIONES VIGENTES

Según la Resolución 8430 de 1993, emitido por el Ministerio de Salud, el presente trabajo se considera como una Investigación sin riesgo, definido en el ARTICULO 11, como “estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

Teniendo en cuenta los principios éticos y dando cumplimiento al Artículo 6 de la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud, se considera que el presente estudio no afectará el principio de no maleficencia, ya que en este estudio no se producirá daño hacia los usuarios involucrados en el mismo, no se realizarán cambios en los esquemas terapéuticos, ni se indagará personalmente o por medio de llamadas telefónicas acerca de información sensible. Así mismo no se afectará el principio de autonomía, ya que en este estudio de cohorte de tipo retrospectivo los eventos a evaluar posiblemente ya fueron desarrollados y no se modificó en su momento la toma de decisiones por parte de los usuarios involucrados con respecto al principio de Justicia no se verá afectado, ya que no se expondrá a los individuos a una situación de discriminación o incriminación real o potencial y no se sacará ventaja de ninguna situación de vulnerabilidad legal o de subordinación de los usuarios con motivo de esta investigación.

Este estudio no afectará el principio de Beneficencia, no causará daños o lesiones a los usuarios, en una investigación sin riesgo. Los beneficios para las personas están derivados de los resultados de este estudio, ya que permitirá la obtención de nuevo conocimiento y así mismo favorece la mejora de la calidad del cuidado, y la

toma de decisiones en relación con el tratamiento en este tipo de población. Esta investigación se desarrollará y se ejecutará por médicos especialistas en hematología, y médicos en proceso de formación como internistas quienes tienen experiencia en el manejo de las patologías de los sujetos evaluados y el conocimiento para la ejecución de este tipo de proyectos.

## 8. RESULTADOS

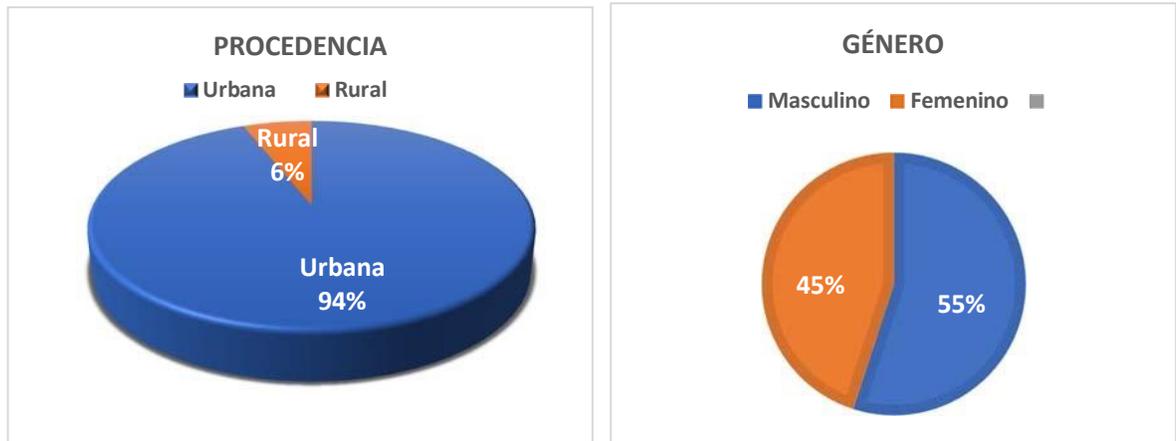
### **Objetivo Específico 1. Describir las características sociodemográficas y clínicas de la población adulta con SMD atendida en la FOSCAL en el período 2013-2019**

Se analizaron 83 registros y dentro de las variables sociodemográficas se obtuvo una población de pacientes compuesta en su mayoría por hombres (54,2%), el 85,54% residen en el área metropolitana de Bucaramanga, 9 de cada 10 registros eran procedentes de Santander. La mayoría de los pacientes son mayores de 60 años (88%), residentes en área urbana (94%) y perteneciente a los estratos 3 y 4 siendo el estrato 3 predominante (36,1%). El régimen de aseguramiento más frecuente es a través del sistema contributivo (81,9%) y sólo un 6,0% recibió los servicios por medio del régimen subsidiado.

Las actividades que desarrollaba esta población fueron diversas e incluyeron la agricultura, el hogar, oficios varios, conductores, profesionales, cesantes y pensionados, entre otras, todas ellas en proporciones muy bajas.

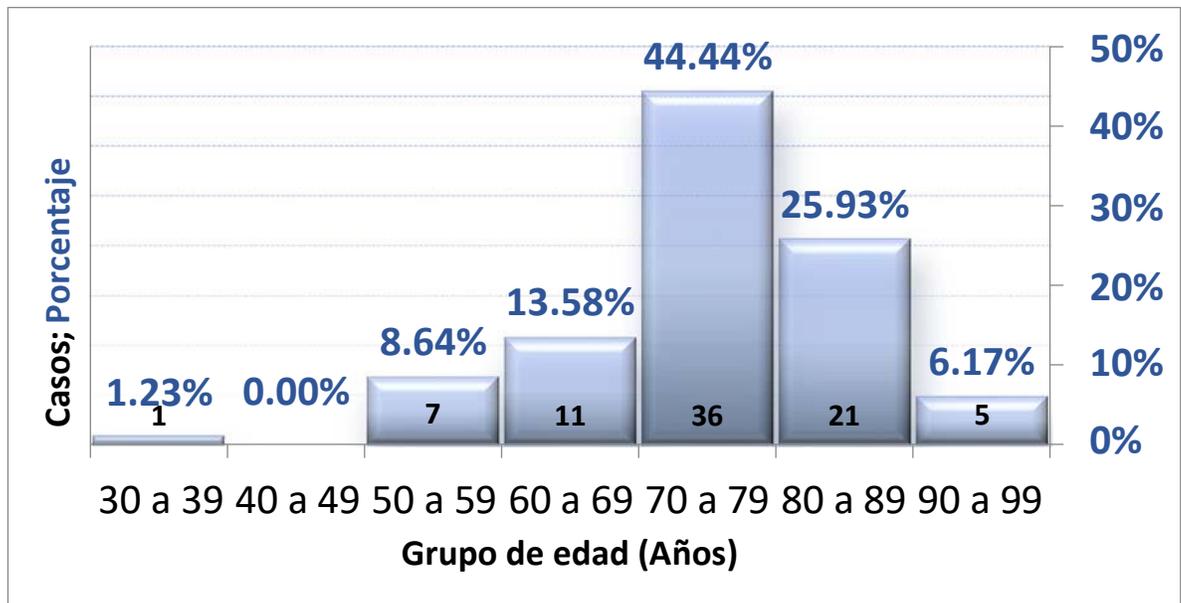
La escolaridad y la ocupación tuvieron más del 50% de datos faltantes y las frecuencias más reportadas se encuentran en la tabla 10.

**Grafica 1.** Características sociodemográficas



La edad tuvo un rango entre 32 y 104 años al momento del diagnóstico, con una mediana de 76 (RIQ 70 a 82). Solamente 8 pacientes (9,88%) eran menores de 60 años. La distribución etaria se observa en la gráfica 1

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

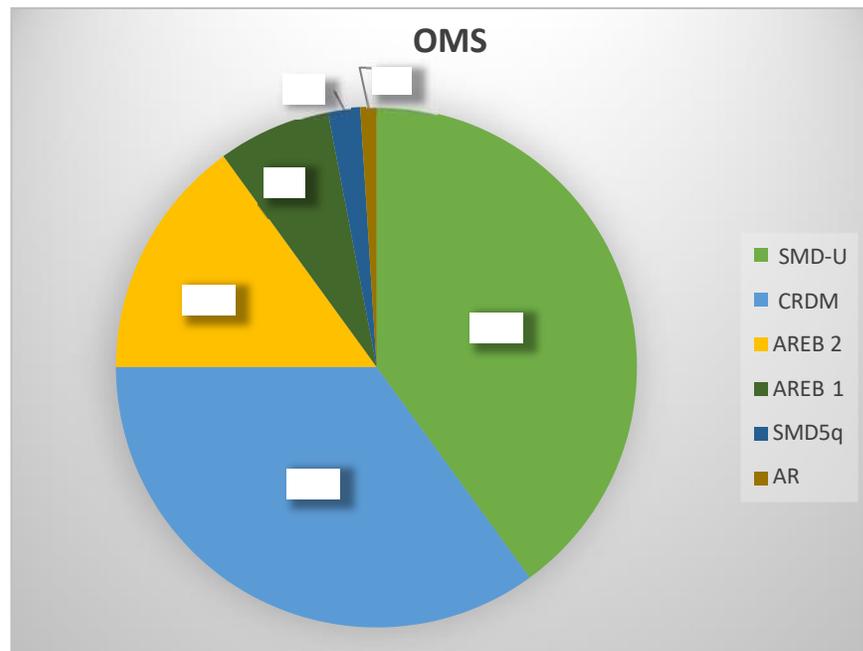


La clasificación OMS más frecuente correspondió al SMD-U (39,51 %) seguido por CRDM (34,57 %) y AREB-2 (14,81%) (Tabla 11), el tipo de sangre más común fue

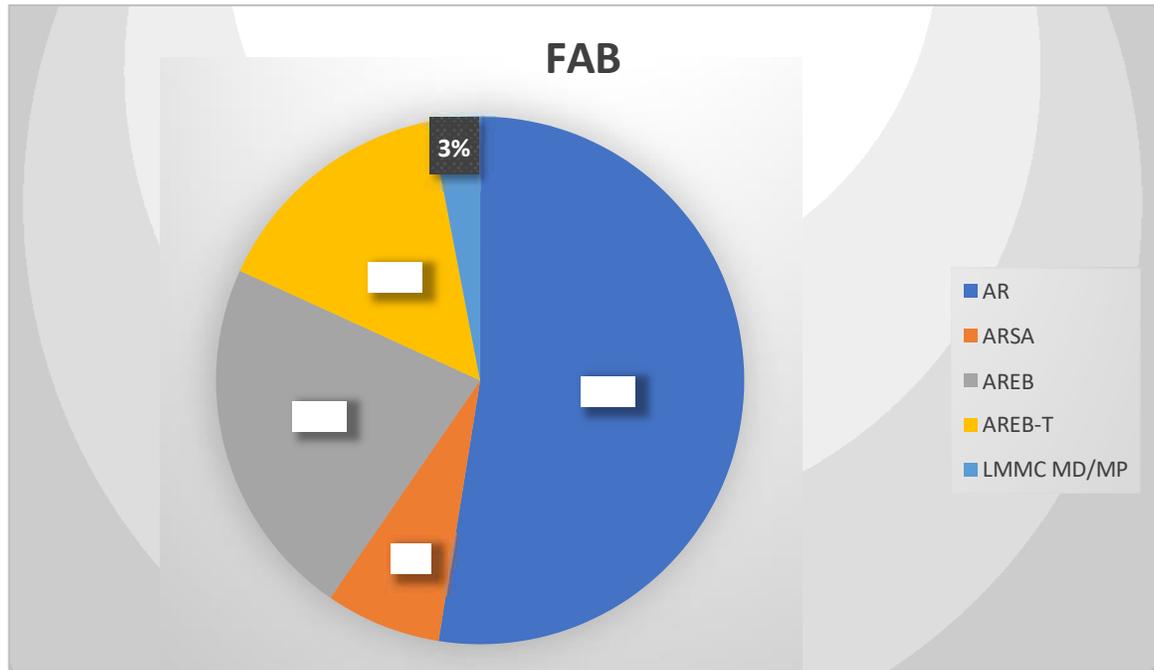
el O y A Rh + y conforme la clasificación FAB encontramos la AR 44,4% y el 33,3% AREB. Es de resaltar la baja incidencia que se obtiene con la AR con sideroblastos 7%.

El peso y la talla no aparecen registrados en el 60% de los pacientes. El índice de masa corporal tuvo una mediana de 23,61 (RIQ 22,31 a 23,60) pero solo estuvo disponible para 25 pacientes

**Grafica 3.** Clasificación OMS del SMD

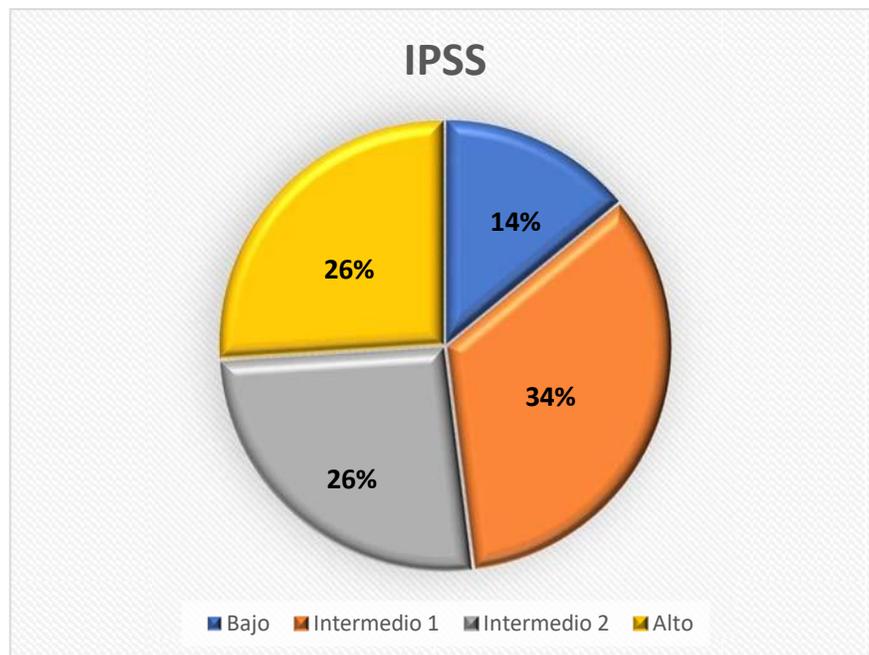


**Grafica 4.** Clasificación FAB del SMD

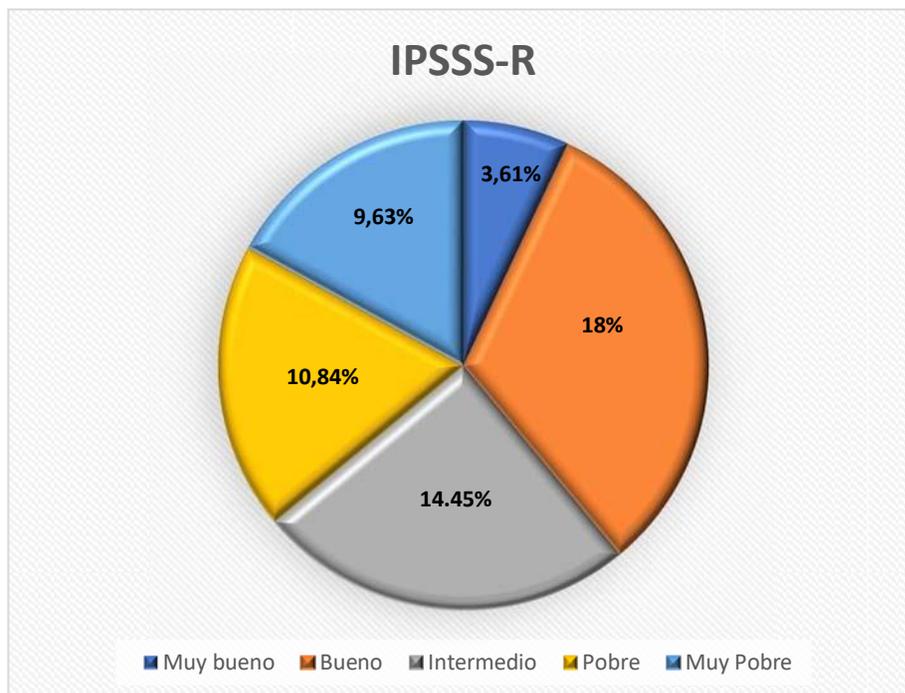


La estratificación pronóstica del SMD se realizó utilizando el Índice de Pronóstico Internacional – IPSS, hallando que la mayor cantidad de pacientes se encontraban dentro del IPSS de riesgo intermedio-2 y alto (52%) y de acuerdo con el IPPS-R el 36% se encontraban en riesgo alto (pobre y muy pobre). En ambos sistemas el pronóstico en el riesgo intermedio fue similar. El 32% de los pacientes conforme el IPSS-R tenía un riesgo citogenético bueno.

**Grafica 5.** Clasificación del riesgo en los pacientes del registro según criterios del IPSS

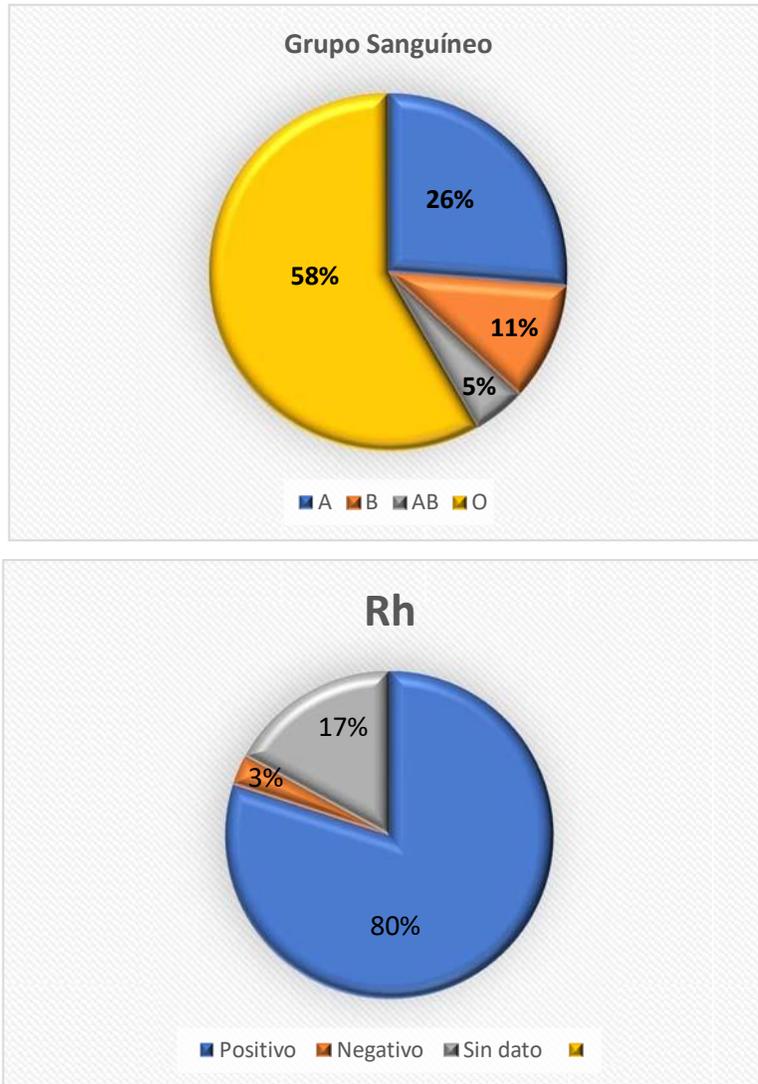


**Grafica 6.** Clasificación del riesgo en los pacientes del registro según criterios del IPSS-R



El tipo sanguíneo más hallado fue A y O Rh positivo, llama la atención que el 20% de los pacientes no tenía registrado la hemoclasificación.

**Grafica 7. Tipo Sanguíneo**



A continuación, se denotan las características clínicas de los pacientes al momento del diagnóstico y el tipo de tratamiento específico utilizado. El 70 % de los pacientes presentaba alguna comorbilidad, dentro de las cuales el 33% eran Diabéticos y el 11% presentaban enfermedad cardiovascular.

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

Características diagnósticas	Clínicas	Azacitidina al Decitabina n= 27 (32,5%)	o Ambos* n= 3 (3,6%)	Otro Tratamiento n= 53 (63,9%)	Valor P
<b>IPSS</b>					
Bajo		0	0	7 (13,1)	
Intermedio-1		5 (18,5)	1 (33,3)	10 (18,9)	<0,001
Intermedio-2		7 (25,9)	1 (33,3)	4 (7,6)	
Alto		10 (37,0)	1 (33,4)	1 (1,9)	
<b>Comorbilidades</b>					
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	0,523
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)	0,454
Enfermedad Cerebro Vascular		0	0	4 (4,8)	0,454
Enfermedad Reumatológica		0	0	2 (3,8)	0,666
Enfermedad Pulmonar moderada		1 (3,7)	0	5 (9,4)	0,666
Enfermedad Pulmonar severa		1 (3,7)	0	0	0,523
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)	0,779
VHB		3 (11,1)	0	1 (1,9)	0,134

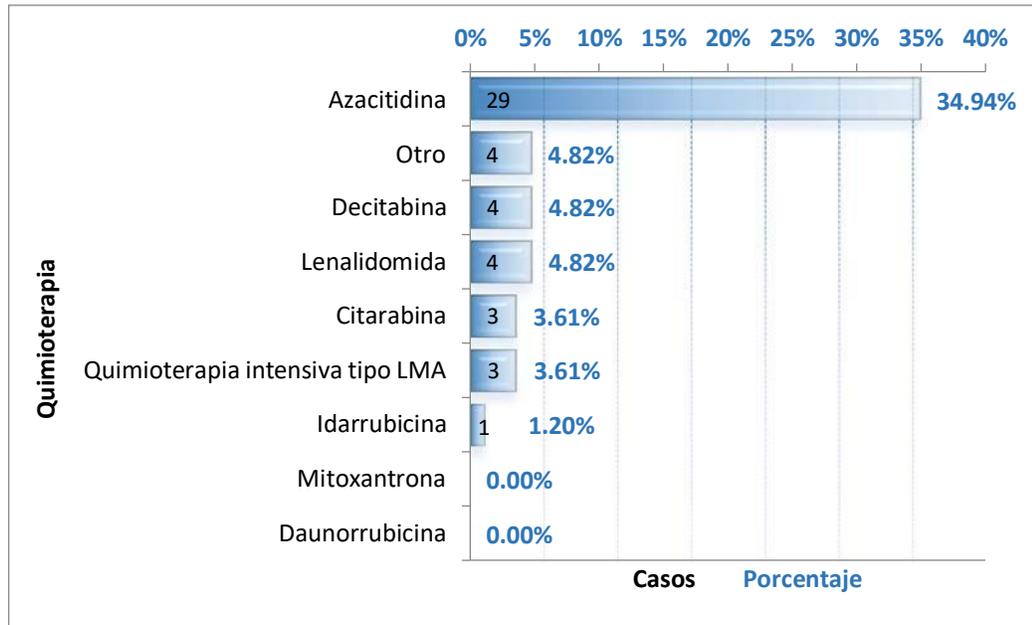
\*secuencial

### Tratamientos Recibidos

Se encontró que, en el registro, casi el 35% de los pacientes incluidos habían recibido como parte de sus líneas de tratamiento Azacitidina, en tanto que 4 pacientes (4,8%) habían recibido Decitabina, de estos que recibieron decitabina; **este** grupo 3 de ellos (75%) también recibió Azacitidina.

La gráfica a continuación detalla los diferentes tratamientos que recibieron los pacientes registrados

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



**Objetivo Específico 2. Identificar y corroborar los factores de riesgo para la transformación del SMD tratados en la FOSCAL.**

Dentro de esta población, los pacientes con mayor riesgo de transformación obedecen a los grupos citogenéticos de alto riesgo. Otra de las variables que permite establecer factores de riesgo, corresponde a la clasificación del tipo de SMD, conforme la OMS la mayoría de los pacientes fueron clasificados al diagnóstico como SMD-U (39,51 %) y CRDM (34.57%).

Se encontró un gradiente biológico para la mediana de supervivencia según, el IPSS-R, los blastos, las plaquetas, la hemoglobina, la edad y la LDH, sin embargo, no fue estadísticamente significativo para estos tres últimos factores. La frecuencia de transformación a LMA mostró diferencias estadísticamente significativas según los PMN y los blastos. (tabla

**Tabla 11.** Impacto de las variables para sobrevida y evolución a LMA

	Pacientes	Sobrevida		Transformación a LMA*	
		Mediana (Mes)	Valor p	n (%)	Valor p
<b>Genero</b>	83				
Mujer	38	21	0,83	7 (24,14%)	0,54
Hombre	45	23		11 (26,19%)	
<b>Edad</b>	81				
< 60 años	10	30	0,72	2 (22,22%)	0,57
≥ 60 años	71	21		16 (26,67%)	
<b>Ipss_R</b>	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%)	
<b>Blastos Mo (%)</b>	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%)	
<b>Plaquetas</b>	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%)	
<b>Hemoglobina</b>	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%)	
<b>PMN</b>	83				
<800	24	18	0,33	10 (47,62%)	0,005
≥ 800	59	24,5		8 (16,00%)	
<b>LDH</b>	65				
Normal	7	30	0,17	1 (14,29%)	0,36
Elevada	58	16		15 (30,00%)	
<b>Fibrosis</b>	53				
No	27	21	0,92	8 (33,33%)	0,41
Si	26	18		6 (26,09%)	

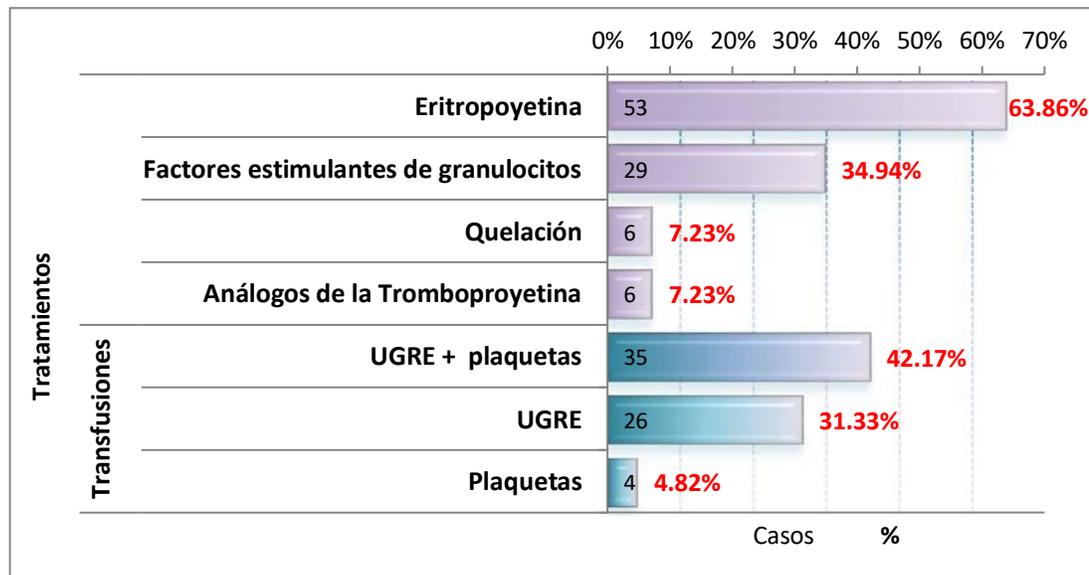
Ocho registros sin dato de transformación a LMA.

## Tratamientos

La eritropoyetina y los factores estimulantes de los granulocitos fueron terapias de soporte con mayor frecuencia de administración; con respecto a las transfusiones, 7 de cada 10 pacientes recibieron UGRE, y el 42% de los pacientes recibió UGRE y plaquetas simultáneamente.(Gráfica 9). Las moléculas mas utilizadas en la

quimioterapia fueron en su orden la Azacitidina, seguida de lejos por la Lenalidomida y Decitabina, y otras combinaciones. (Gráfica 8 ).

**Gráfica 9.** Tratamiento de soporte



En los pacientes con 5-AZA se logró respuesta hematológica en 20,83% y se presentó progresión de la enfermedad en 33,3% de los pacientes. El 66,67% de la población atendida no obtuvieron respuesta con Análogos de trombopoyetina.

**Tabla 12.** Comparación Respuestas a tratamiento

<b>Rta Análogos trombopoyetina</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Progresión	1	33,33
No respuesta	2	66,67
Total	3	100
<b>Rta Quelación</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
No respuesta	2	100
Total	2	100
<b>Rta lenalidomida</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Progresión	3	75
No respuesta	1	25
Total	4	100
<b>Rta Azacitidina</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Completa	5	20,83
Recaída	1	4,17
Progresión	8	33,33
No respuesta	10	41,67
Total	24	100
<b>Rta Decitabina</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Completa	3	100

Total	3	100
<b>Rta Quimioterapia intensiva tipo LMA</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
No respuesta	3	100
Total	3	100

Los Hipometilantes (Azacitidina y Decitabina) de acuerdo con las características demográficas se encontró que, por género, recibieron tratamiento solo con Azacitidina 16 hombres (61,5%), 1 recibió ambos tratamientos (2,2%) y en igual proporción uno recibió solo Decitabina.

Ahora bien, en cuanto a la edad de los pacientes se halló que quienes han recibido tratamiento con solo Azacitidina, se encontraban en un rango entre 54 y 84 años, con un promedio de edad de 69,5 años y entre quienes recibieron otro tratamiento existe un paciente con edad avanzada de 104 años que marca un valor atípico y se resalta entonces que la mediana de la edad para este grupo estuvo en 79 años. El paciente con esta edad extrema recibió como tratamiento Eritropoyetina (Tabla 1).

**Tabla 13.** Características demográficas de los pacientes al momento del diagnóstico, de acuerdo con el tratamiento de quimioterapia recibido

Características diagnóstico	al	Azacitidina	Decitabina	Ambos	Otro Tratamiento
		n= 29 (34,9%)	4 (4,8%)	n= 3 (6,8%)	n= 53 (63,9%)
<b>De los pacientes</b>					
Género Masculino		17 (58,6)	2 (50)	1 (33,3)	27 (50,9)
Edad (años)*		70 [32 - 84]	72 [65 - 76]	74,3 [71 - 76]	75,2 [52 - 104]

### **Objetivo Específico 3. Correlacionar las características clínico-biológicas con las tasas de respuesta y evolución de los pacientes.**

El impacto de las variables en la supervivencia de los pacientes se analiza a través de las variables clínicas del estudio y el sistema de predicción de pronóstico internacional utilizado en la institución. La citopenia más característica fue la anemia con una mediana de Hemoglobina de 9,25gr/. La segunda citopenia presentada fue la neutropenia. Nuestra mayor población de acuerdo con score pronostico IPSS se encuentra en riesgo intermedio con 33.7%

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

<b>Características Clínicas al diagnóstico</b>	<b>Pacientes n= 83</b>	<b>Sobrevida Mediana (meses)</b>	<b>Valor P</b>
<b>Género</b>			
Femenino	36	40,0	0,3711
Masculino	43	30,5	
<b>IPSS</b>			
Bajo	7	39,8	0,6425
Intermedio-1	16	30,0	
Intermedio-2	12	33,5	
Alto	12	16,9	
<b>TPH</b>			
No	77	40,0	0,035
Si	2	-	
<b>Transfusiones</b>		0	
UGRE	24	33,5	
Plaquetas	4	-	
UGRE y Plaquetas	9	-	
No requirió	35	12,6	
<b>Citopenia autoinmune</b>			
No	68	40,4	0,539
Desconocido	11	33,5	
<b>ANAS</b>			
Negativo	14	39,8	0,588
Positivo	9	26,5	
<b>Blastos MO (%)</b>			
0-2	52	20,1	0,008
>2-<5	1		
5-10	2	2,3	
>10	24		
<b>Hemoglobina (g/dL)</b>			
≥10	33		0,0006
8-9,9	24	23,4	
≤8	2	8,8	
<b>Hemoglobina (g/dL)†</b>			
Hombres≥8 Mujeres≥9	53	30,0	0,0027
Hombres<8 Mujeres<9	26	11,2	
<b>Plaquetas (μL)</b>			
≥100,000	34		0,0029
50-99,000	19	14,7	
<50,000	26	23,6	
<b>Neutrofilos (μL)</b>			
≥800	11		0,013
<800	68	23,4	

La dependencia transfusional fue evidente, 7 de cada 10 pacientes requirieron soporte con UGRE, siendo este dato consecuente con la mayor citopenia demostrada al momento del diagnóstico en nuestra población. Así mismo en el cuadro siguiente se ilustra un gradiente biológico como los es el IPPS-R, riesgo citogenético pobre y muy pobre donde la mayor dependencia fue evidente con 88,89% y 100% respectivamente.

**Tabla 15.** Impacto del IPPS-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%)	
<b>TOTAL</b>	<b>10</b>	<b>36</b>	

En los pacientes tratados con eritropoyetina, predominaban los riesgos intermedio y alto. El riesgo bajo tenía una mayor proporción en los no tratados con eritropoyetina, sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa (tabla)

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

	Eritropoyetina			p
	No (%)	Si (%)	Total (%)	
<b>IPSS</b>				0,3
Bajo	4 (23,53%)	2 (6,25%)	6 (12,24%)	
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%)	
<b>IPSS-R</b>				0,74
Muy Bueno	2 (66,67%)	1 (33,33%)	3 (100%)	
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%)	
<b>WPSS</b>				0,31
Bajo	4 (33,33%)	3 (11,11%)	7 (17,95%)	

<b>Intermedio 1</b>	<b>2 (16,67%)</b>	<b>10 (37,04%)</b>	<b>12 (30,77%)</b>
<b>Intermedio 2</b>	<b>2 (16,67%)</b>	<b>7 (25,93%)</b>	<b>9 (23,08%)</b>
<b>Alto</b>	<b>4 (33,33%)</b>	<b>7 (25,93%)</b>	<b>11 (28,21%)</b>
<b>Total</b>	<b>12 (100%)</b>	<b>27 (100%)</b>	<b>39 (100%)</b>

### Respuesta a los tratamientos de acuerdo con score pronóstico.

La Azacitidina predominó en los scores intermedios y altos. El uso de inmunomoduladores como Lenalidomida se utilizó en paciente con riesgo citogenético bajo.

**Tabla 17.** Respuesta al tratamiento de acuerdo con score pronóstico IPSS

<b>Lenalidomida</b>	<b>No</b>	<b>Si</b>	<b>Total</b>	<b>p</b>
<b>IPSS</b>				
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%)	
<b>Azacitidina</b>	<b>No</b>	<b>Si</b>		
<b>IPSS</b>				
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%)	
<b>Decitabina</b>	<b>No</b>	<b>Si</b>		
<b>IPSS</b>				
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%)	
<b>Quimioterapia intensiva tipo LMA</b>	<b>No</b>	<b>Si</b>		
<b>IPSS</b>				
<b>Bajo</b>	6 (100%)	0 (0%)	6 (100%)	-
<b>Intermedio 1</b>	18 (94,74%)	1 (5,26%)	19 (100%)	
<b>Intermedio 2</b>	11 (100%)	0 (0%)	11 (100%)	
<b>Alto</b>	13 (92,86%)	1 (7,14%)	14 (100%)	
<b>Total</b>	48 (96%)	2 (4%)	50 (100%)	

**Tabla 18.** Tratamiento recibidos conforme riesgo pronóstico IPSS-R

<b>Lenalidomida</b>	<b>No</b>	<b>Si</b>	<b>Total</b>	<b>p</b>
<b>IPSS-R</b>				
Muy pobre	8 (100%)	0 (0%)	8 (100%)	-
Pobre	9 (100%)	0 (0%)	9 (100%)	

Caracterización de la Población de Pacientes con Síndrome Mielodisplásico atendidos en la Foscal de 2013 a 2019”, Fecha: 11/06/2021, Version:01

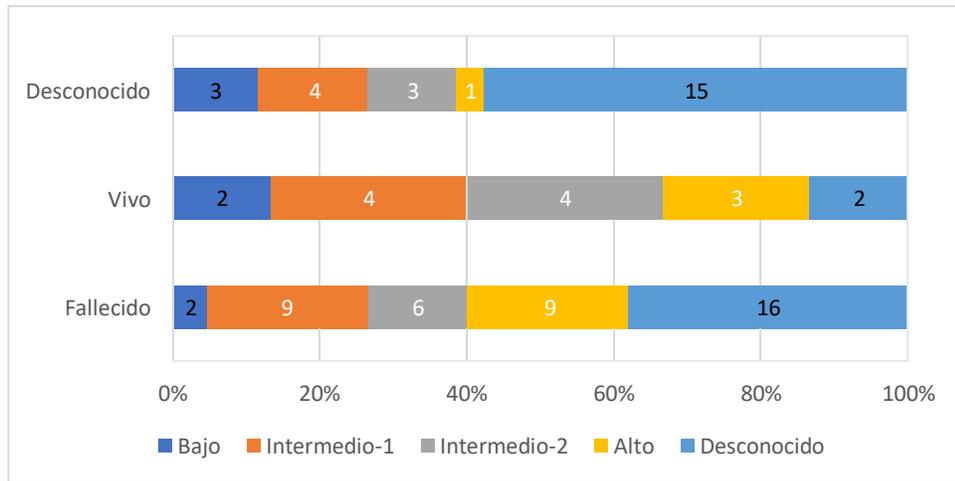
Intermedio	11 (91,67%)	1 (8,33%)	12 (100%)	
Bueno	14 (93,33%)	1 (6,67%)	15 (100%)	
Muy bueno	2 (66,67%)	1 (33,33%)	3 (100%)	
Total	78 (95,12%)	4 (4,88%)	82 (100%)	
<b>Azacitidina</b>	<b>No</b>	<b>Si</b>	<b>Total</b>	<b>p</b>
IPSS-R				0,24
Muy pobre	1 (12,5%)	7 (87,5%)	8 (100%)	
Pobre	3 (33,33%)	6 (66,67%)	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%)	
<b>Decitabina</b>	<b>No</b>	<b>Si</b>	<b>Total</b>	<b>p</b>
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%)	
<b>Quimioterapia intensiva tipo LMA</b>	<b>No</b>	<b>Si</b>	<b>Total</b>	<b>p</b>
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%)	

**Objetivo Específico 4. Estimar la sobrevida global, libre de evento, mortalidad atribuible al tratamiento, frecuencia de abandono del tratamiento de los pacientes con SMD tratados en la Foscal.**

#### **Estado vital de los pacientes del estudio**

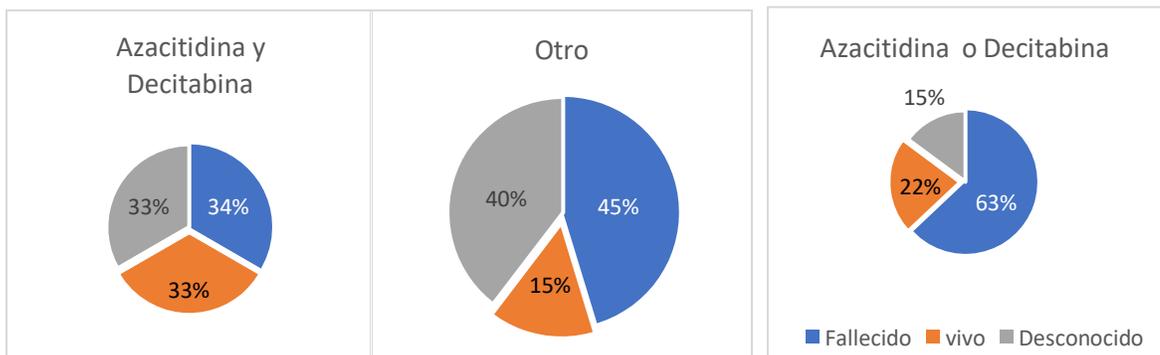
Conforme el estado vital de los pacientes se encontró que 42 pacientes (52,5%) habían fallecido, mientras que para 26 (32%) de ellos no es conocido su estado vital en la información recopilada. En la gráfica a continuación se observa que para la mayoría de los fallecidos no fue posible obtener su nivel de riesgo para los pacientes. (Gráfica 10)

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



Realizando una mirada con los tratamientos recibidos, las gráficas a continuación muestran el estado vital en el momento de seguimiento, de acuerdo con la combinación de AZA o DECI recibida como parte de su tratamiento, en ella se observa cómo la porción de pacientes que se encuentran vivos es mayor para aquellos en los cuales ha sido incluida una o las dos moléculas en estudio

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

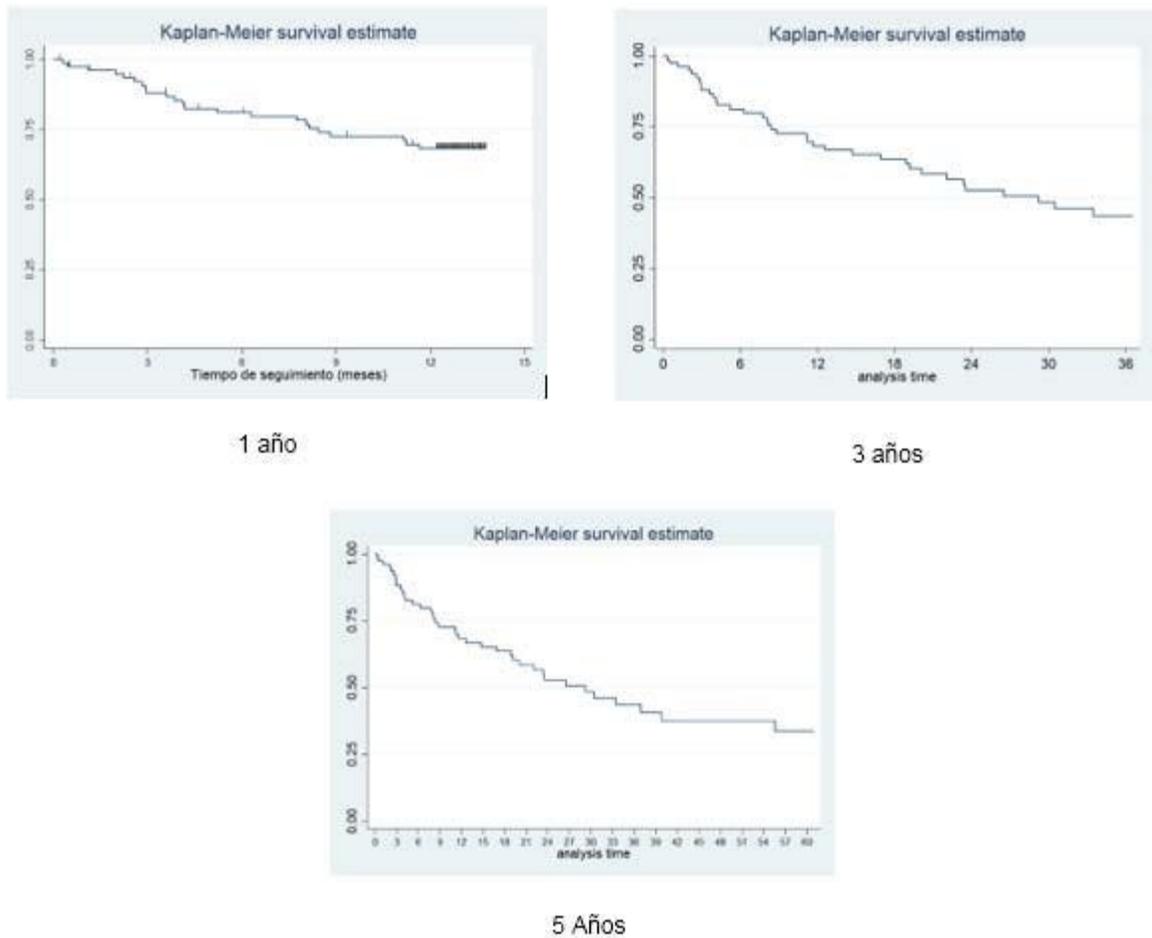


## Supervivencia Global

Se realizaron análisis por Kaplan-Meier para mortalidad teniendo en cuenta diferentes variables relacionadas con el tipo de tratamiento recibido por los pacientes, en períodos de seguimiento de 1, 3 y 5 años.

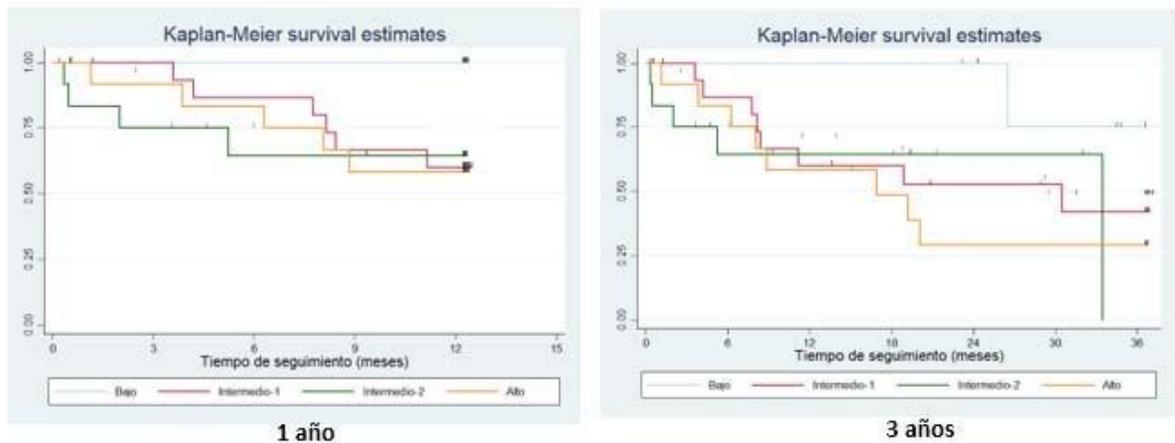
En primer término, la supervivencia global de los pacientes, establecida para 23 pacientes, muestra para el primer año 68,2% (IC95% 56,1% – 77,6%), para tres años 43,5% (IC95% 30,3% – 55,9%) y para los cinco años de 33,7% (IC95% 20,2% - 47,7%).

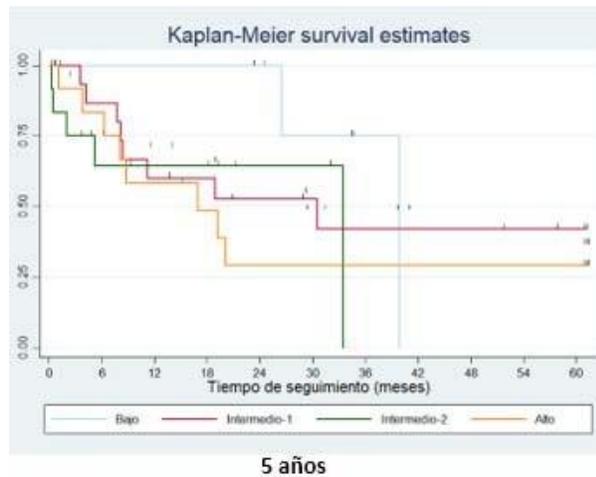
**Grafica 12.** Supervivencia global a uno, tres y cinco años



La supervivencia global de los pacientes del registro de acuerdo con el nivel de riesgo mostró para los pacientes con riesgo bajo y riesgo intermedio-2 la supervivencia a los 5 años es del 0%. Para los pacientes con bajo riesgo la supervivencia para el primer año fue del 100%, para tres años 75% (IC95% 12,8% – 96,0%). Para los pacientes en riesgo Intermedio-1, la supervivencia para el primer año 60% (IC95% 31,8% – 79,7%), para tres y cinco años 42% (IC95% 15,7% – 66,6%). Para los pacientes en riesgo Intermedio-2, la supervivencia para el primer año 64,3% (IC95% 29,8% – 85,1%), para tres años 0% y para los pacientes en riesgo alto, la supervivencia para el primer año 58,3% (IC95% 27,0% – 80,1%), para tres años 29,1% (IC95% 7,2% – 56,1%) y para los cinco años de 29,2% (IC95% 7,2% - 56,1%)

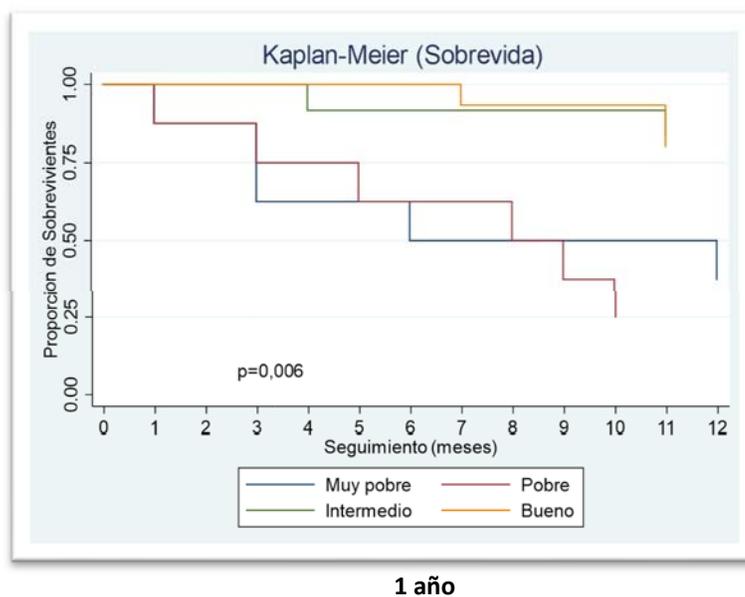
**Grafica 13.** Supervivencia global según nivel de riesgo IPSS para el SMD a uno, tres y cinco años





En la grafica siguiente la relación de la sobrevida global a 1 año en función del IPPS-R fue significativamente mayor en el en el grupo citogenético de riesgo intermedio y bueno . La mediana de sobrevida global fue de 22 meses. La supervivencia global de los pacientes atendidos con riesgo citogenético bueno para el primer año fue del 78%, para el grupo con riesgo intermedio 90%, la supervivencia para grupo citogenético pobre 25% y muy pobre 35%.

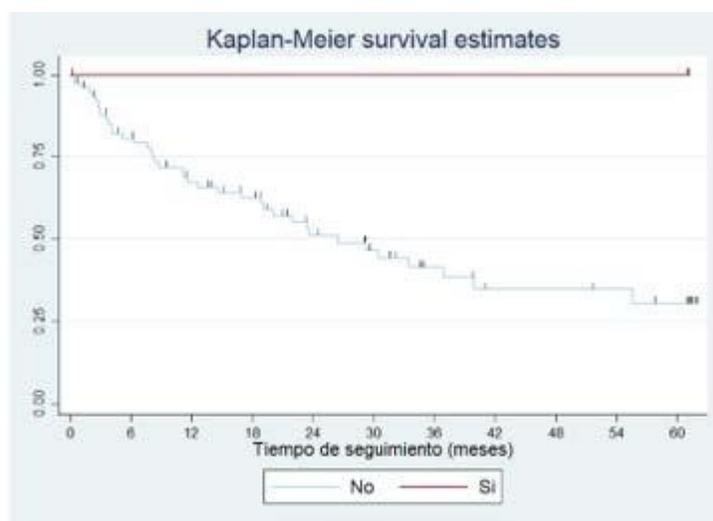
**Grafica 14.** Supervivencia global según nivel de riesgo IPSS-R para el SMD a un año.



Caracterización de la Población de Pacientes con Síndrome Mielodisplásico atendidos en la Foscal de 2013 a 2019”, Fecha: 11/06/2021, Version:01

Tan solo dos pacientes recibieron como parte de su tratamiento un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), con resultados de supervivencia del 100% hasta el momento para ambos casos, mientras que para quienes no recibieron TPH la supervivencia a un año fue de 67,3% (IC95% 54,9% - 76,9%), a tres años fue de 41,4% (IC95% 28,0% - 54,2%) y para 5 años de 30,4% (IC95% 16,8% - 45,1%), la siguiente gráfica muestra este resultado para un período de 5 años.

**Gráfica 15.** Supervivencia global según recepción TPH cinco años

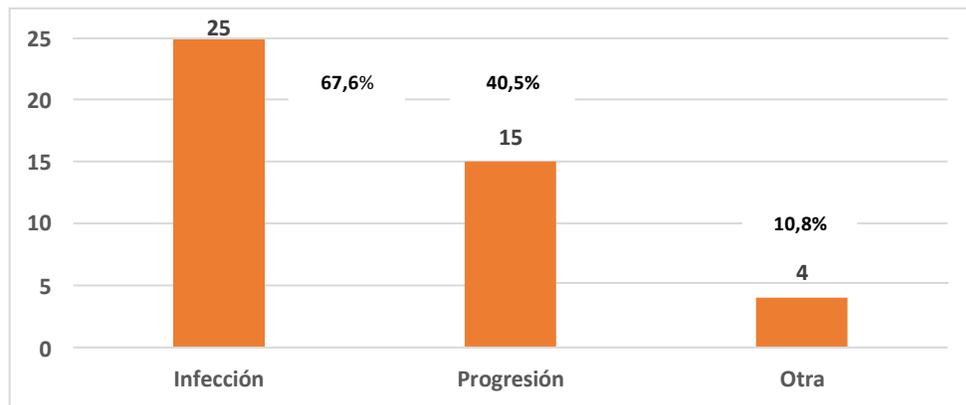


5 años

## MORTALIDAD ATRIBUIBLE AL TRATAMIENTO

La mayoría de los pacientes fallecidos ha sido a causa de una infección (67,6%), y en algunos de estos casos simultáneamente se ha identificado también progresión de la enfermedad. La progresión de la enfermedad se ha presentado en (40,5%) y en algunos de estos casos ha incluido también infección (6 pacientes) u otra enfermedad (1 paciente)

**Grafica 16.** Causa de muerte de los pacientes



**Objetivo Específico 5. Determinar las respuestas alcanzadas con Hipometilantes (Azacitidina o Decitabina), efectos adversos y riesgo de transformar a Leucemia Aguda.**

En relación con la tasa de transformación a leucemia aguda, solo un paciente presentó esta evolución y su tratamiento no correspondió a Hipometilantes (Azacitidina /Decitabina).

En cuanto a eventos adversos, no existe reporte alguno en el registro acerca de esta expresión posterior al tratamiento.

**Tabla 19.** Tipos de repuesta de acuerdo con el tratamiento recibido por los pacientes

	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)		

Los pacientes de IPPS- R que correspondieron al grupo de riesgo bajo utilizaron Lenalidomida como inmunomodulador alrededor del 39%.

## 9. DISCUSIÓN

Los SMD son un grupo de enfermedades clonales de las células progenitoras de médula ósea de gran heterogenicidad que afectan principalmente a la población de mayor edad. Se caracterizan por una hematopoyesis ineficaz que se traduce en una médula ósea normo o hiperclular, citopenias en sangre periférica, alteraciones morfológicas (dishemopoyesis) con riesgo aumentado de evolución a LMA. (2)

En Colombia no disponemos de información de la incidencia, características clínicas, patrones de diagnóstico y dificultades de tratamiento del SMD. Contamos con información proveniente de estudios de uno o varios centros, en una sola ciudad; registros poblacionales de cáncer como el de Cali, Manizales, Pasto y Área Metropolitana de Bucaramanga, que reflejan la realidad de esa ciudad en datos recopilados para todos los tipos de cáncer conocidos, así mismo los registros del Instituto Nacional de Cancerología que solo incluyen pacientes atendidos en esa institución, los informes de RIPS o la Cuenta de Alto Costo a nivel nacional que en sus informes reporta datos para SMD, en un apartado general de otras neoplasias hematológicas que describe en su reporte del año 2018, el SMD con 179 casos y 2,4% del total de estas otras neoplasias.

Los resultados sociodemográficos encontrados en nuestra población nos muestran que la mayor afectación es en pacientes mayores de 60 años (88%), con una edad media de 77 años. Estos resultados son similares a los presentados en el registro Argentino de SMD donde la media al diagnóstico fue de 72 años, el 75% eran mayores de 60 años, así mismo resultado muy similar mostró este año el registro danés con una media de 76 años al diagnóstico. En cuanto al género, nuestra población obtiene el 54,22 % de incidencia en sexo masculino siendo la distribución similar a las publicadas por Flores G et al. con una incidencia del 56.2% y Lauritsen et al. con el 62%. (20,21).

**Tabla 20. Edad al diagnóstico..**

	FOSCAL	 Flores G et al	 Lauritsen et al
<b>Edad</b>	77 años	72 años	76 años
<b>Género M</b>	54,22%	56,2%	62%

El 70 % de los pacientes presentaba alguna comorbilidad, dentro de las cuales el 33% eran Diabéticos, el 14,7% presentaban enfermedad cardiovascular, 7,2% patología renal y el 25,9% tumores sólidos, estos hallazgos van en consonancia y similares con los casos de una cohorte poblacional publicada este año por Rozema et al, dentro de los hallazgos encontraron el 17,2% Diabetes, 30% enfermedad cardiovascular, 6,9% enfermedad renal y 24,4 % tumor sólido previo. (25). Tabla 20.

**Tabla 21. Comorbilidades en pacientes con SMD**

Comorbilidad	Foscal n=83	Rozema J et al (2021)  n=291
<b>Diabetes</b>	33.3%%	17,2%
<b>Enfermedad cardiovascular</b>	14.7%	30,9%
<b>Enfermedad Pulmonar</b>	7.%	17,2%
<b>Enfermedad renal</b>	7.4%	6,9%
<b>Tumor sólido previo</b>	25,9%	24,4%

En nuestra población de acuerdo con la clasificación FAB encontramos que la AR corresponde al 53,13% y la AREB con el 22,2%, como se muestra en la tabla 21.

En cuanto a la clasificación del SMD, conforme la clasificación de la Organización Mundial de la Salud, se encontró que la mayor parte de los pacientes se encontraban en el grupo SMD-U (39%), es decir no había sido posible de clasificar, seguido por 26 pacientes (34,5%) definidos como Citopenia refractaria con displasia multilineal y SMD sin sideroblastos anillados (RCMDRS), estos resultados contrastan a los publicados en el registro argentino Flores G et al, donde tanto solo el registraron el 7% de casos de SMD-U, y el registro Danés con Lauritsen et al, reportó el 11%, esta diferencia probablemente se deba a la mejor caracterización de los pacientes por acceso a nuevas tecnologías, apoyo citogenético y molecular. Tabla 21. (20,21)

La coloración de hierro es fundamental para realizar diagnóstico de SMD con sideroblastos en anillo, en nuestro estudio fue realizada en menos del 15% de los pacientes lo que podría significar un subregistro y la representación comentada con el 7% de los casos. (5)

**Tabla 20.** Comparativo Subgrupos diagnósticos OMS 2008 y FAB

	Foscal	Registro 	Registro 
<b>FAB</b>			
AR	53,13 %	53 %	-
AR con sideroblastos	7,40 %	7 %	-
AREB	22,2 %	18 %	-
AREB-T	14,81 %	6 %	-
LMMC MD: <13x10 <sup>9</sup> leucócitos/L	2,46 %	16 %	-
MP: >13x10 <sup>9</sup> leucócitos/L	1,23 %	-	-
<b>OMS</b>			
SMD-U	<b>39,51 %</b>	<b>7 %</b>	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 %

## **Estratificación Pronóstica**

### **IPSS de nuestra población con SMD.**

En relación con la estratificación pronóstica, el IPSS aplicado a los pacientes atendidos se encontró el 34% para el grupo Intermedio 1 y 26% para el riesgo intermedio 2, estos resultados son similares a los publicados por Flores G et al, donde el riesgo intermedio 1 y 2 correspondieron al 39% y 13% respectivamente. Si analizamos el grupo intermedio 2 y Alto riesgo de nuestra población corresponden al 48%, datos bastantes similares con los hallados por Flores et al con 52%. No existieron diferencias con respecto a la distribución en los diferentes grupos de riesgo conforme el IPSS. (20)

### **IPSS-R de nuestra población con SMD.**

Nuestra población de estudio muestra los siguientes valores para cada una de las variables incluidas en el IPSS-R. La caracterización citogenética fue una limitante dado que no se encontró en los registros clínicos o datos fueron incompletos. Conforme el riesgo citogenético basado en este sistema se encontró en nuestro estudio que el riesgo intermedio 14,45% y muy pobre 9,63 %, son resultados similares a los informados por el grupo argentino Flores G et al con el 11%y 8% respectivamente. De la población estudiada Diecinueve (22,9%) pacientes se les realizó estudios citogenéticos con la detección de del(5q) como la anormalidad más común en 4 pacientes (4.8%), seguido por la del(7q) in 2 pacientes (2,4%). Estos datos mantienen una discrepancia dado en parte a la limitante de información registrada. (20)

Teniendo en cuenta la alta frecuencia de la anemia como principal citopenia manifiesta en este grupo poblacional con niveles de Hemoglobina promedio 9,2 gr/dl muy similar a los hallazgos del grupo de Flores G et al. 9,0gr/dl. El requerimiento transfusional del grupo analizado encontramos que 7 de cada 10 pacientes recibieron UGRE, y el 42% de los pacientes recibió UGRE y plaquetas

simultáneamente. El 42% de los pacientes se observó plaquetas menores a 50.000 plaquetas y el 22% publicado por Flores G et al.(20)

De acuerdo con el recuento de neutrófilos según el IPSS-R la frecuencia de transformación a LMA mostró diferencias estadísticamente significativas según los PMN y los blastos. En conclusión, nuestra población de SMD, es equivalente para las variables contempladas en el IPSS-R (grupos citogenéticos, hemoglobina, plaquetas, neutrófilos y blastos), con la población del grupo de Flores G et al. (20)

### **Tratamientos**

En Colombia, los esquemas de tratamiento específicos aprobados son los Hipometilantes (Azacitidina y Decitabina). El 35% del grupo en estudio recibió Azacitidina, y 4,8% recibió Decitabina. Con Azacitidina se lograron respuesta en torno al 20.83%, progresión del 33,3% y el 41,67% de los pacientes no respondieron. Claramente la implementación en nuestro medio, a pesar de las dificultades, se debe insistir en la búsqueda de mutaciones como *DNMT3A* y *TET2* que podría ayudar en la predicción de respuesta a los Hipometilantes. Sin embargo, este análisis es limitado dado que no se dispuso de información completa en los registros. La terapia de soporte más prescrita fue la EPO en 64%% de los pacientes, el grupo Argentino fue del 44.4%; En nuestro análisis no se logró estimar el grado de respuesta a la Eritropoyetina por no tener poder estadístico. La falta de información en algunos datos imposibilita estimar la tasa de respuesta. Tan solo el 7.23% se le indicó terapia quelante lo que nos debe llevar a la solicitud constante de niveles de ferritina para evaluar la sobrecarga de hierro. Dado que es conocido el impacto en la supervivencia. (20,21)

### **Supervivencia**

La supervivencia global fue del 68,2% (IC95% 56,1 – 77,6), al año y del 33,7% (IC95% 20,2 - 47,7) a los cinco años. Esta supervivencia global también mostró que para los pacientes que recibieron Azacitidina en su tratamiento fue 68% (IC95%

47,4 – 81,9) el primer año y 21,3% (IC95% 6,1 - 41,4) para los cinco años. Finalmente, esta supervivencia ha sido del 100% para los pacientes los dos pacientes que recientemente recibieron TPH, mientras que para los otros tratamientos a un año fue de 67,3% (IC95% 54,9 - 76,9) y para 5 años de 30,4% (IC95% 16,8 - 45,1)..

Estos resultados confirman la viabilidad, en términos de supervivencia para una cohorte colombiana, ahora bien, una de nuestras limitaciones es la imposibilidad de realizar comparaciones directas con otros registros nacionales o internacionales según el diagnóstico y el estado de la enfermedad debido al tamaño de la muestra y tiempo de seguimiento y posible sobrestimación de la supervivencia libre de enfermedad en el tiempo, pues no se puede descartar con certeza la presencia o ausencia de recaída en los pacientes fallecidos por otras causas no relacionadas al tratamiento o perdidos del seguimiento. La principal causa de muerte fueron las infecciones, seguidas de la progresión de la enfermedad primaria, presentando el 40,5% de las causas de mortalidad.

### **Transformación a LMA**

En nuestra población de estudio de SMD, la aplicación del IPSS-R muestra una mayor capacidad discriminativa del riesgo de transformación a LMA que el IPSS. Identifica a un nuevo grupo, el intermedio según el IPSS-R, con una alta tasa de transformación a LMA, que antes no era diferenciado por IPSS. El tiempo de transformación a LMA en el 25% de los pacientes y la tasa de incidencia anual de LMA para cada grupo, tanto para el IPSS y del IPSS-R corresponde a los pacientes de riesgo citogenético

## **Análisis de Mortalidad**

Cuando comparamos la mortalidad en nuestra población clasificada en grupos de riesgo según el IPSS y el IPSS-R (con / sin transformación a LMA) observamos que el IPSS-R clasifica a los pacientes con más precisión.

Al analizar la mortalidad de los pacientes de nuestra población y compararla con la publicada por el grupo de Greenberg et al., tanto globalmente como por grupos de riesgo según el IPSS-R, y tanto, con transformación o no a LMA, ambas poblaciones son similares excepto en el grupo de muy alto riesgo. En nuestra población, en este grupo de muy alto riesgo, la mortalidad con transformación a LMA es superior, aunque la comparación es difícil debido al pequeño número de pacientes en nuestra muestra. Los datos se muestran en la A diferencia del grupo de Greenberg et al., con los datos obtenidos de nuestra población no podemos concluir que el grupo de riesgo intermedio tenga una supervivencia más próxima a los grupos de riesgo bajo y una mortalidad con transformación a LMA similar a los grupos de riesgo alto. (8)

La mayor causa de decesos ha sido secundaria a causas infecciosas (67,6%), y en algunos de estos casos simultáneamente se ha identificado también progresión de la enfermedad. La progresión de la enfermedad se ha presentado en (40,5%) y en algunos de estos casos ha incluido también infección (6 pacientes) u otra enfermedad (1 paciente). Resultados distintos a los publicados por Flores G et al, donde la principal causa de fallecimiento lo relacionaron a transformación a LMA (38%), y otras complicaciones derivadas como sangrado, infección o mortalidad por trasplante) (38%), a comorbilidades cardiovasculares u otras neoplasias 7% y 7% a causas desconocidas .(8)

## 10. FORTALEZAS Y LIMITACIONES

Nuestro estudio es uno de los pocos en el país que describe las características de los pacientes con SMD, y el más completo de la región. Los resultados obtenidos son similares a los hallados en la literatura. Además los datos obtenidos serán factor decisivo para optimizar el manejo desafiante de esta Neoplasia tan heterogénea.

Dentro de nuestras limitaciones, se encuentra el número de pacientes evaluados, al igual que la ausencia de algunos reportes tomados de la base de datos, considero probablemente sea a la falta de información en los registros clínicos. El trabajo cooperativo en nuestras instituciones permitiría un gran registro nacional, que nos lleve a aumentar la población a estudio y en consecuencia una mejor caracterización de nuestros pacientes.

De tal forma que se hace necesario establecer un formato con variables mínimas necesarias de obligatorio cumplimiento para el registro de pacientes con SMD.

## 11. 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 pronósticos 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.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

(1) Cancer TIAfRo. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue (IARC WHO Classification of Tumours). Swerdlow S, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. Editors: World Health Organization. 2008 2008-10. 441 p.

(2) P. Fenaux, D. Haase, V. Santini, G. F. Sanz, U. Platzbecker & U. Mey, on behalf of the ESMO Guidelines Committee Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Volume 32 - Issue 2 – 2021

(3) Eva Hellström-Lindberg, Magnus Tobiasson and Peter Greenberg Myelodysplastic syndromes: moving towards personalized management, Haematologica 2020 Volume 105(7):1765-1779

(4) Mekinian A, Grignano E, Braun T, et al Systemic inflammatory and autoimmune manifestations associated with myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukaemia: a French multicentre retrospective study, Rheumatology. 2016;55(2): 291-300.

(5) Guías Españolas de SMD y LMMC, 2ª ed (2020) Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos (GESMD) Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH)

(6) Guidelines for standardized diagnostic and prognostic procedures in adult myelodysplastic syndromes, LeukemiaNetWP8MDS. Version 09 02 19

(7) Saumell S, Sole F, Arenillas L, Montoro J, Valcarcel D, Pedro C, et al. Trisomy 8, a Cytogenetic Abnormality in Myelodysplastic Syndromes, Is Constitutional or Not? 2015;10: e0129375.

(8) Greenberg, P, Revised International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes, Blood, 2012, 120: 2454-2465.

(9) MG Della Porta et al, Prognostic Scoring Systems in MDS, Leukemia (2015) 1502 – 1513)

(10) Bejar R, Stevenson k, Abdel-Wahab O, et al. Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes. N Engl J Med. 2011;364(26):2496-2506.

(11) Erica M. Wood and Zoe K. McQuilten Outpatient transfusions for myelodysplastic syndromes, Hematology 2020

(12) Hellstrom-Lindberg E, Gulbrandsen N, " Lindberg G, et al; Scandinavian MDS Group. A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin 1 granulocyte colonystimulating factor: significant effects on quality of life. Br J Haematol. 2003;120(6):1037-1046

(13) Park S, Hamel JF, Toma A, et al. Outcome of lower-risk patients with myelodysplastic syndromes without 5q deletion after failure of erythropoiesis-stimulating agents. J Clin Oncol. 2017;35(14):1591-1597.

(14) Mossner M, Jann JC, Nowak D, et al. Prevalence, clonal dynamics, and clinical impact of TP53 mutations in patients with myelodysplastic syndrome with isolated deletion (5q) treated with lenalidomide: results from a prospective multicenter study of the german MDS study group (GMDS). Leukemia. 2016;30(9):1956-1959

(15) Scharenberg C, Giai V, Pellagatti A, et al. Progression in patients with low- and intermediate-1-risk del(5q) myelodysplastic syndromes is predicted by a limited subset of mutations. *Haematologica*. 2017;102(3): 498-508.

(16) Gotze KS, Platzbecker U. Old Dogs, new tricks " revisiting immune modulatory approaches for myelodysplastic syndromes. *HemaSphere*. 2018;2(6):162. 32.

(17) Parikh AR, Olnes MJ, Barrett AJ. Immunomodulatory treatment of myelodysplastic syndromes: antithymocyte globulin, cyclosporine, and alemtuzumab. *Semin Hematol*. 2012;49(4):304-311.

(18) Mies A, Platzbecker U. Increasing the effectiveness of hematopoiesis in myelodysplastic syndromes: erythropoiesis-stimulating agents and transforming growth factor- $\beta$  superfamily inhibitors. *Semin Hematol*. 2017;54(3): 141-146. 4

(19) Platzbecker U, Germing U, Gotze KS, et al. " Luspatercept for the treatment of anaemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes (PACE-MDS): a multicentre, open-label phase 2 dose-finding study with long-term extension study. *Lancet Oncol*. 2017;18(10):1338-1347.

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

(21) Lauritsen et al, The Danish Myelodysplastic Syndromes Database: Patient Characteristics and Validity of Data Records, *Clinical Epidemiology* 2021:13, DovePress.

(22) D. Moreno Berggren et al, Prognostic scoring systems for myelodysplastic syndromes (MDS) in a population-based setting: a report from the Swedish MDS register, 2018 John Wiley & Sons Ltd, British Journal of Haematology

(23) J. Neukirchen et al. Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: Data from the Düsseldorf MDS-registry, Leukemia Research 35 (2011) 1591– 1596

(24) Mikkael A. Sekeres et al, Characteristics of US Patients with Myelodysplastic Syndromes: Results of Six Cross-sectional Physician Surveys, J Natl Cancer Inst 2008;100: 1542 – 1551

(25) Rozema J et al, Comorbidities and malignancies negatively affect survival in myelodysplastic syndromes: a population-based study, 9 March 2021 volume 5, number 5