

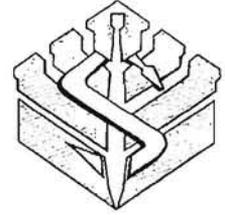
**UNIVERSIDAD DE CARABOBO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS AVANZADOS DE POSTGRADO  
DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS**

**VALORACIÓN DEL TRATAMIENTO  
DE LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS  
CON TRASPLANTE DE  
CÉLULAS PROGENITORAS HEMOPOYÉTICAS**

**DOCTORANDA: Aura Niño Brito  
TUTOR: Prof. Dr. Abraham Sumoza**

**Valencia, Mayo 2007**

*Sangre Neoplasias ; Mielodisplasias, Mieloma Crónico  
Hematología - enfermedades - tratamientos*



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS AVANZADOS DE POSTGRADO  
DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS**

**VALORACIÓN DEL TRATAMIENTO  
DE LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS  
CON TRASPLANTE DE  
CÉLULAS PROGENITORAS HEMOPOYÉTICAS.**

**Doctoranda: Aura Niño Brito  
Tutor: Dr. Abraham Sumoza**

Trabajo que se presenta ante la Dirección de Estudios Avanzados de Postgrado de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Carabobo para optar al Título de

**DOCTORA EN CIENCIAS MÉDICAS**

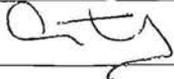
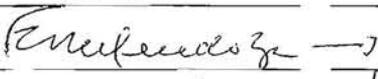
Valencia, Mayo, 2007

**UNIVERSIDAD DE CARABOBO**  
**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**  
**DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**  
**DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS**

**VEREDICTO**

Nosotros, Miembros del Jurado designado para la Evaluación de la Tesis Doctoral Titulada **“VALORACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS CON TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMOPOYÉTICAS”**; presentada por la Ciudadana **AURA NIÑO BRITO, C.I. 430.634**, para optar al Título de **DOCTORA EN CIENCIAS MÉDICAS**, acordamos que la misma reúne los requisitos para ser considerado: APROBADO.

RECOMENDAMOS AGRACIAS

<i>Nombre y Apellido</i>	<i>C.I.</i>	<i>Firma del Jurado</i>
Wladimir Ochoa		2572578
Ana. C. Contreras	3493930	
Francisco J. Mendoza	 1972528	—

En Valencia a los Diez (10) día del mes de Agosto del año 2007



## AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi agradecimiento al Dr. Abraham Sumoza por aceptar la tutoría de la tesis y cuya experiencia fue de invaluable ayuda; al igual que a todo el personal médico del servicio de Hematología y Unidad de Transplante de la ciudad hospitalaria Dr. Enrique Tejera por su gran ayuda y colaboración, en especial a los Drs. Marta Mújica, Marcos Hernández, Marisol Costa y Sandra González.

También quiero expresar mi agradecimiento al cuerpo de Bioanalistas quienes en todo momento dedicaron parte de su tiempo para orientarme y darme a conocer novedosas técnicas para el desarrollo de este trabajo.

A todo el personal de la Unidad de Transplante, siempre presente para la ayuda oportuna, entre ellos al cuerpo de secretarias quienes en todo momento prestaron apoyo incondicional.

A la Universidad de Carabobo a través de su Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico por su aporte económico.

Mis más sinceras gracias a Alexandra González por su gentil colaboración y atención.

Finalmente al Dr. José Ramón López Gómez por su constante apoyo, útiles sugerencias y gran entusiasmo que me brindó durante todo el periodo de estudio, desarrollo y elaboración de esta tesis.



## INDICE

	Pág.
<b>RESUMEN</b> .....	<b>X</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>1</b>
<b>CAPÍTULO I EL PROBLEMA</b> .....	<b>3</b>
1.1 Planteamiento del problema.....	3
1.2 Formulación del problema.....	5
1.3 Objetivos de la investigación.....	7
1.3.1 Objetivo general.....	7
1.3.2 Objetivos específicos.....	7
1.4 Justificación de la investigación.....	8
1.4.1 Trascendencia teórica.....	8
1.4.2 Trascendencia práctica.....	8
1.4.3 Relevancia metodológica.....	9
1.4.4 Factibilidad.....	10
1.5 Delimitación del problema.....	10
<b>CAPÍTULO II MARCO TEÓRICO</b> .....	<b>11</b>
2.1 Antecedentes históricos de los Síndromes Mielodisplásicos.....	11
2.1.1 Antecedentes mundiales.....	11
2.1.2 Antecedentes nacionales (Transplantes de médula ósea en Venezuela).....	13
2.2 Definición actualizada del SMD.....	14
2.3 Etiología.....	15
2.4 Epidemiología de los SMD.....	17
2.4.1 A nivel mundial.....	17
2.4.2 A nivel de Venezuela.....	19
2.5 Patogénia.....	19
2.6 Tipos de alteraciones patogénicas.....	21
2.6.1 Hallazgos citogenéticos.....	21
2.6.2 Alteraciones moleculares.....	23
2.6.3 Alteraciones inmunológicas.....	25
2.7 Clasificación de los SMD.....	27
2.8 Manifestaciones clínicas.....	31
2.9 Características de laboratorio de los SMD.....	33
2.10 Tipos de diagnóstico de los SMD.....	35

2.10.1 Estudios radioisótopos.....	39
2.10.2 Cultivos de médula ósea.....	39
2.10.3 Estudios enzimáticos.....	40
2.11 Factores pronósticos del Síndrome Mielodisplásico.....	40
2.12 Tratamiento de los SMD.....	43
2.12.1 Transplante de médula ósea.....	44
2.12.2 Transplante de sangre periférica.....	51
2.12.3 Transplante de sangre de cordón umbilical.....	52
2.12.4 Mini trasplantes.....	54
2.12.5 Quimioterapia.....	55
2.12.6 Terapia Epigenética.....	57
2.12.7 Factores de crecimiento hemopoyético.....	59
2.12.8 Terapia inmunosupresora e inmunomoduladora.....	61
2.12.9 Terapia de Diferenciación.....	65
2.12.10 Terapia Antiapoptosica.....	67
2.12.11 Tratamiento de soporte.....	68
2.12.12 Terapias emergentes.....	69
2.13 Complicaciones del transplante de células progenitoras hemopoyéticas.....	70
2.13.1 La enfermedad de injerto contra huésped (EICH).....	70
2.13.2 Complicaciones infecciosas.....	72
2.13.3 Complicaciones por toxicidad derivada de los tratamientos	74
2.14 Sistema de Hipótesis.....	76
<b>CAPÍTULO III <u>METODOLOGÍA</u>.....</b>	<b>78</b>
3.1 Tipo de investigación.....	78
3.2 Diseño de la investigación.....	79
3.3 Universo y muestra.....	80
3.4 Técnicas e instrumentos de la recolección de la información.....	81
3.5 Técnicas de análisis de la información.....	82
<b>IV <u>CAPÍTULO PRESENTACIÓN DE RESULTADOS</u>.....</b>	<b>85</b>
4.1 Evaluación de los resultados.....	85
4.2 Presentación de tablas y gráficas.....	87
<b>CAPÍTULO V <u>ASPECTOS ADMINISTRATIVOS</u>.....</b>	<b>123</b>
5.1 Recursos humanos.....	123
5.2 Recursos materiales.....	123
5.3 Recursos institucionales.....	124
5.4 Recursos financieros.....	124

<b>CAPÍTULO VI <u>CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</u>.....</b>	<b>125</b>
Conclusiones.....	125
Recomendaciones.....	128
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>129</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>141</b>

## INDICE DE TABLAS

	Pág.
<b>Tabla 1.</b> Aberraciones cromosómicas en pacientes con SMD.....	21
<b>Tabla 2.</b> Alteraciones citogenéticas más frecuentes en los SMD.....	22
<b>Tabla 3.</b> Criterios FAB para los SMD.....	28
<b>Tabla 4.</b> Criterios OMS para los SMD.....	29
<b>Tabla 5.</b> Clasificación de los SMD pediátricos.....	30
<b>Tabla 6.</b> Anomalías morfológicas en los SMD.....	34
<b>Tabla 7.</b> Niveles en plasma de los factores angiogénicos en diferentes hemopatías.....	38
<b>Tabla 8.</b> Pronóstico según criterio de FAB.....	40
<b>Tabla 9.</b> IPSS (International Prognostic Scoring System).....	42
<b>Tabla 10.</b> Grupos de riesgo según IPSS.....	42
<b>Tabla 11.</b> Distribución de los pacientes según edad y sexo.....	87
<b>Tabla 12.</b> Distribución de los pacientes según procedencia geográfica.....	90
<b>Tabla 13.</b> Distribución de los pacientes según tipo de SMD.....	92
<b>Tabla 14.</b> Distribución de los pacientes según tipo de SMD y edad.....	94
<b>Tabla 15.</b> Distribución de los pacientes según tipo de SMD y sexo.....	97
<b>Tabla 16.</b> Valores medios (X) y desviación estándar (S) de aspectos antropométricos.....	99
<b>Tabla 17.</b> Valores medios (X) y desviación estándar (S) de aspectos hematológicos.....	101
<b>Tabla 18.</b> Distribución de los pacientes según grupo sanguíneo	103
<b>Tabla 19.</b> Distribución de los pacientes según subtipo de SMD y porcentaje de alteraciones citogenéticas.....	105
<b>Tabla 20.</b> Distribución de los pacientes según tipo de acondicionamiento..	107
<b>Tabla 21.</b> Valores medios (X) y desviación estándar (S) de aspectos hematológicos durante el acondicionamiento.....	109
<b>Tabla 22.</b> Tipos de trasplantes realizados según subtipos de SMD.....	111
<b>Tabla 23.</b> Valores medios (X) y desviación estándar (S) de cantidades y celularidad infundidas.....	113
<b>Tabla 24.</b> Valores medios (X) y desviación estándar (S) del tiempo (días) según evolución de los pacientes.....	115
<b>Tabla 25.</b> Valores medios (X) y desviación estándar (S) en días para evidencia de prendida del injerto.....	117
<b>Tabla 26.</b> Distribución de los pacientes según subtipo de SMD y evolución post trasplante.....	119
<b>Tabla 27.</b> Distribución de los pacientes transplantados fallecidos según causa de muerte y subtipo de SMS.....	121

## INDICE DE GRÁFICOS

	Pág.
<b>Gráfico 1.</b> Distribución según la edad y sexo de los SMD.....	89
<b>Gráfico 2.</b> Distribución de los pacientes según procedencia geográfica...	91
<b>Gráfico 3.</b> Distribución de los pacientes según subtipo de SMD.....	93
<b>Gráfico 4.</b> Distribución de los pacientes según subtipo de SMD y edad...	96
<b>Gráfico 5.</b> Distribución de los pacientes según subtipo de SMD y sexo...	98
<b>Gráfico 6.</b> Valores mínimos y máximos de aspectos antropométricos.....	100
<b>Gráfico 7.</b> Valores mínimos y máximos de aspecto hematológico.....	102
<b>Gráfico 8.</b> Distribución de los pacientes según subtipo de SMD y grupo sanguíneo.....	104
<b>Gráfico 9.</b> Distribución de los pacientes según subtipo de SMD y Porcentaje de alteraciones citogenéticas.....	106
<b>Gráfico 10.</b> Distribución de pacientes según tipo de acondicionamiento....	108
<b>Gráfico 11.</b> Valores mínimos y máximos de los aspectos hematológicos durante el período de acondicionamiento.....	110
<b>Gráfico 12.</b> Tipos de trasplantes realizados según subtipos de SMD.....	112
<b>Gráfico 13.</b> Rangos, valores medios (X)y desviación estándar (S) de cantidades y celularidad infundida.....	114
<b>Gráfico 14.</b> Rangos, valores medios (X)y desviación estándar (S) del tiempo (días) según evolución de los pacientes.....	116
<b>Gráfico 15.</b> Valores medios (X) y desviación estándar (S) en días para evidencia de prendida del injerto.....	118
<b>Gráfico 16.</b> Distribución de los pacientes según subtipo de SMD y evolución post trasplante.....	120

# VALORACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS CON TRASPLANTE DE CÉLULAS HEMOPOYÉTICAS

**Autora: Aura Niño Brito**

**Tutor: Dr. Abraham Sumoza**

## RESUMEN

Los Síndromes Mielodisplásicos (SMD) son un grupo de enfermedades donde hay una alteración de la función de las células hemopoyéticas (dishemopoyesis), y disminución de la cantidad de estas células (citopenia); estas alteraciones pueden ocurrir en una, dos o en las tres líneas hematopoyéticas. Estos síndromes, con frecuencia, pueden dar origen a una Leucemia Mieloide Aguda (LMA). En los actuales momentos para los SMD el único tratamiento curativo consiste en el trasplante de células troncales o células madres (stem cells), las cuales pueden ser obtenidas de la médula ósea, sangre periférica y más recientemente del cordón umbilical. El fundamento de este trabajo es el positivismo lógico, su enfoque es empírico-analítico y el paradigma relacionado es cuantitativo; todo esto con la finalidad de alcanzar un mayor control de los procesos clínicos, establecer pautas para el diagnóstico precoz de los SMD y mejorar los registros de estas patologías así como sus correspondientes tratamientos. En el presente trabajo se realizó un estudio retrospectivo de 22 pacientes diagnosticados el Servicio de Hemayología y UTMO del Hospital Central “Dr. Enrique Tejera” con SMD en el período comprendido entre Octubre de 1988 y Diciembre del 2005 y a los cuales se les realizó un trasplante de células progenitoras hemopoyéticas (TCPH) con el fin de evitar el progreso de la enfermedad a un proceso mieloproliferativo. Según el estudio morfológico de sangre periférica (SP) 12 pacientes (pts) fueron diagnosticados con SMD hipoplásicos no clasificables (3 de ellos asociados a Hemoglobinuria paroxística nocturna), 2 pts con anemia refractaria AR, 2 AR con exceso de blastos (AREB), 3 AREB en transformación (AREBt), 1 pt con leucemia mielomonocítica crónica (LMMC), 1 SMD con del 5q y 1 con citopenia refractaria con displasia multilineal (CRDM). 10 pts (45,45%) viven en remisión completa (RC) y 12 fallecieron. Predominancia del sexo femenino (63,6%), incidencia en menores de edad (22,72%) y en mayores de 60 años (9,09%). En este estudio la tasa de sobrevida esta dentro del rango porcentual reportado por otros centros; sin embargo, es necesario investigar y evaluar las razones por las cuales los parámetros obtenidos en relación a la edad y el sexo difieren significativamente a los reportados por otros investigadores.

**Palabras Claves: Síndrome mielodisplásico, trasplante de células progenitoras hemopoyéticas, mielodisplasia, anemia refractaria.**

## SUMMARY

Myelodysplastic syndrome (MDS) is a heterogeneous clonal, mostly acquired, hematopoietic stem cell disorder, characterized by ineffective and dysplastic hematopoiesis. Patients with MDS have widely variable cellular hematopoietic features, chromosomal abnormalities, clinical manifestations and prognosis. The disease course may be indolent or aggressive. Overall, progression to acute myeloid leukemia (AML) occurs in approximately one third of patients and is associated with poor prognosis. This is a retrospective-prospective study of 22 patients with MDS who underwent hemopoietic stem cell transplantation (HSCT) in order to try to achieve remission of the disease and avoid its probable progression into a myeloproliferative process. The study reviews all data from the bone marrow transplant unit at "Dr. Enrique Tejera" hospital in Valencia, Venezuela where these proceedings took place; from October 1988 to December 2005. Morphological assessment of peripheral blood and Bone marrow showed that 3 patients had refractory anemia with excess blasts in transformation (RAEBt), 2 patients had refractory anemia (RA), one of the cases was associated with myelofibrosis, 2 patients with refractory anemia with excess blasts (RAEB), one patient diagnosed with each of the following subtypes: refractory cytopenia with multilineage dysplasia (RCMD), refractory anemia with ringed sideroblasts (RARS), one with del 5q, and one chronic myelomonocytic leukemia; 11 patients had hypoplastic unclassified MDS., three of these cases associated with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). Survival rate was 45.45%, all ten surviving patients achieved complete remission of the disease, the median age was 31.2 years with female predominance (63.3%); out of 22 cases 5 compromised children (22.7%) whereas only two patients were over sixty years old (9.9%). In this study the survival rate fell within the percentage range reported by other centers worldwide; however, it will be necessary further studies and evaluation of the reasons why the parameters obtained as related to sex and age differ greatly from those reported by other centers worldwide.

**Keywords: Myelodysplastic syndromes, myelodysplasia, refractory anemia, hemopoietic stem cell transplant.**

## INTRODUCCIÓN

Los Síndromes Mielodisplásicos (SMD) son un grupo de enfermedades hematológicas de origen clonal, donde hay una alteración de las capacidades de proliferación de las células progenitoras o células madres llamadas también troncales, caracterizados por una ineficiencia de la hematopoyesis; en la mayoría de los pacientes se presenta citopenia de sangre periférica lineal o multilíneal, displasia morfológica en una o múltiples series y anomalías citogenéticas clonales (1).

La displasia puede reflejar deterioro de la maduración y fragmentación de las estructuras, estos signos corresponden a una apoptosis aumentada. Los conocimientos actuales sostienen que para el desarrollo de los SMD es necesaria la existencia de varias alteraciones genómicas, las cuales se suceden unas a otras (2).

A través del tiempo, los SMD han recibido diferentes denominaciones, las más conocidas son: Síndromes Preleucémicos, Anemia Sideroblástica, Síndromes Dismielopoyéticos, Anemias Refractarias y Leucemias Sub-Agudas, entre otros (3).

Los elementos anteriores dieron base a la necesidad de realizar el presente trabajo, que tiene por objetivo evaluar los resultados del trasplante de células progenitoras hemopoyéticas (TCPH) en el tratamiento de los Síndromes Mielodisplásicos realizados en la Unidad de Trasplante de Médula Ósea (UTMO) de

la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”, desde el año 1988 hasta el año 2005. En la UTMO de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”; se diagnosticaron 22 casos de SMD desde 1988 hasta Diciembre del 2005, fecha de corte del presente trabajo.

# CAPÍTULO I

## EL PROBLEMA

### 1.1 Planteamiento del Problema

La Unidad de Transplante de Médula Ósea de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” del Estado Carabobo ha venido trabajando estos síndromes hematológicos con transplantes de células progenitoras hemopoyéticas desde 1988. Dichos estudios se intensificarán en los próximos años; sin embargo hasta ahora no se ha completado la evaluación para su caracterización clínico-hematológica y epidemiológica; ni se ha determinado la incidencia de ellos según sus características.

La creciente complejidad diagnóstica y terapéutica demanda ahondar en la semiología clínica del paciente y en los estudios hematológicos pertinentes, con la finalidad de establecer los lineamientos básicos para la atención de los pacientes con SMD en nuestro medio, especialmente en relación con el transplante de células progenitoras hemopoyéticas de médula ósea (TCPH-MO), de sangre periférica (TCPH-SP) o de sangre del cordón umbilical (TCPH-CU).

En relación al diagnóstico de estos síndromes hematológicos es necesario el examen exhaustivo del paciente, enfocado en la búsqueda de signos y síntomas

dados por el grado de disfunción y citopenia de las tres líneas hematopoyéticas, vale decir: serie eritroide, serie mielomonocítica y megacariocítica, de las cuales resultan los síndromes: anémico, infeccioso y hemorrágico respectivamente. El grado de anemia, infección y hemorragia dependerá de la intensidad de la disfunción y citopenia de las líneas hematológicas anteriormente señaladas.

En mayo de 1993, los Drs. Abraham Sumoza y Renate Sala de Bisotti publicaron los resultados de los diez primeros trasplantes de médula ósea realizados en Venezuela; uno de estos pacientes padecía SMD en el sub-tipo anemia refractaria con exceso de blastos en transformación (AREBt), y el resto padecían diferentes hemopatías primarias.

Es imperativo que los profesionales de la salud estén actualizados con esta patología hematológica, la cual debido a su heterogeneidad y difícil diagnóstico, podría ser tratada equivocadamente en algunas ocasiones como un síndrome anémico. El esfuerzo debe encaminarse al logro de un diagnóstico preciso de estos síndromes para tratarlos adecuadamente con el fin de evitar su transformación en un proceso mieloproliferativo. En consecuencia, se plantea: ¿Cuáles deben ser los criterios básicos para el diagnóstico y tratamiento de los SMD? Estos interrogantes surgen como corolario de la diversidad de maneras como abordar y tratar a estos complejos síndromes. La respuesta a la interrogante anterior permitirá:

- Un diagnóstico precoz y certero.
- Un tratamiento adecuado y oportuno.
- Una mejor respuesta del paciente al tratamiento recibido que le permita una supervivencia de mejor calidad.
- Tratamientos menos costosos para el paciente y para el Estado.

Así, este trabajo está encaminado a lograr una exhaustiva evaluación de los resultados del trasplante de células progenitoras hemopoyéticas en los SMD, y estos conocimientos actualizarán este tema en nuestros ambientes hospitalarios.

## **1.2 Formulación del Problema.**

Como se ha mencionado antes, el TCPH es un procedimiento que consiste en la transferencia de células progenitoras hemopoyéticas de un individuo llamado donante, a otro llamado receptor, quien debido al padecimiento de enfermedades tales como leucemias, linfomas, tumores sólidos malignos y de algunos procesos no malignos, entre ellos: aplasia medular severa, inmunodeficiencias congénitas, talasemia mayor, enfermedades metabólicas, SMD y otras secundarias a la irradiación requiere de la puesta en marcha de un proceso de formación de células hematopoyéticas normales, que le restituyan a su organismo las funciones hematológicas para una vida normal. Sin embargo, en nuestro país este procedimiento es relativamente nuevo, y no se tiene hasta el momento información precisa y sistematizada de los resultados obtenidos con los trasplantes realizados, que

propicien un conocimiento científico de las bondades del trasplante de células madre de médula ósea o de sangre periférica y mas recientemente sangre del cordón umbilical en los SMD.

El TCPH, es un procedimiento para el cual se requiere de un equipo de personas especializado y entrenado, además de ser muy costoso y representar un alto riesgo para el paciente por las complicaciones severas que se presentan luego del mismo; éstas pueden ser: infecciones graves debido a bacterias, virus, hongos, protozoarios, enfermedad injerto contra huésped (EICH), enfermedad veno-oclusiva hepática (EVO) y neumonía intersticial entre otras. A pesar de éstas complicaciones, cuyo manejo ha mejorado con el avance avasallante de la medicina contemporánea, el TCPH cada día tiene mas aplicabilidad y, por consiguiente es necesaria su evaluación en el ámbito de nuestro medio sanitario, pues así, se podrá saber si han logrado las metas previstas desde que se inició la Unidad de Trasplante de Médula Ósea (UTMO) de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”. Es oportuno mencionar que hay otra Unidad de Trasplante de Médula Ósea en el Hospital de Clínicas Caracas, en la ciudad de Caracas, Venezuela.

Por lo tanto, el problema que ocupa este trabajo está formulado en términos de establecer la evolución de los SMD en los pacientes que han sido sometidos a este procedimiento clínico-terapéutico, puesto en práctica en las últimas décadas en la

Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”, en sus Servicios de Hematología y Unidad de Transplante de Médula Ósea de Valencia.

### **1.3. Objetivos de la Investigación**

#### **1.3.1 Objetivo general:**

Evaluar los resultados del transplante de células progenitoras hemopoyéticas en el tratamiento de los Síndromes Mielodisplásicos, realizados en la UTMO de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”, desde el año 1988 hasta el año 2005.

#### **1.3.2 Objetivos específicos:**

- Describir: edad, sexo y procedencia de los pacientes estudiados con SMD.
- Caracterizar los criterios básicos utilizados en la UTMO para el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con SMD.
- Categorizar y tipificar las alteraciones hematológicas de los pacientes con SMD atendidas en la UTMO para el TCHP.
- Establecer el tipo de SMD predominante en el grupo de estudio.
- Evaluar el resultado final del transplante de los pacientes con SMD sometida al transplante de células progenitoras hemopoyéticas en la UTMO de la CHET.

## **1.4. Justificación de la Investigación**

### **1.4.1 Trascendencia Teórica.**

En virtud de los diferentes aportes teóricos de numerosos investigadores a nivel mundial, se trata de encontrar una teoría común que abarque los diferentes aspectos teóricos y prácticos hasta ahora propuestos por diferentes grupos de investigación tales como: el grupo franco-americano-británico (FAB), la Organización Mundial de la Salud (OMS) entre otros. Entre los avances teóricos hasta ahora logrados, cabe destacar las implicaciones citogenéticas e inmunológicas implicadas en algunos subgrupos de estos complejos síndromes. Así mismo, es de suma importancia el hecho de que los SMD han recientemente evolucionado desde una enfermedad que no tenía opciones de tratamiento para la gran mayoría de los pacientes a una enfermedad manejable con tratamientos de soporte y potencialmente curables con los TCPH, lo cual ha cambiado el curso inevitable que tenían estos síndromes.

Los resultados de la presente investigación contribuirán a enriquecer el conocimiento teórico de los SMD y TCPH con referencia a nuestro medio, facilitando así la posibilidad de su comparación con los criterios de las organizaciones mencionadas.

### **1.4.2 Trascendencia Práctica.**

La incidencia cada vez mayor de los SMD tal como refieren numerosos estudios, oscila de 2 a 16 casos por cada 100.000 habitantes/año y puede llegar hasta 30 x 100.000 en los individuos mayores de 70 años (4) (5), estas cifras varían considerablemente de un estudio a otro. Un estudio inglés encontró que la incidencia incrementa de 0,5 por 100.000 habitantes menores de 50 años y 89 por 100,000 habitantes de 80 años o más (5). Es posible que la incidencia anual, sea más alta, dada la frecuencia de enfermedad sub-clínica. Su estudio en nuestra población es de especial interés por tratarse de un problema de salud pública, no tanto por su alta incidencia sino por su mal pronóstico. Con los resultados obtenidos en el presente estudio se espera ampliar el conocimiento de estos complejos síndromes a la comunidad profesional de la salud y por ende proveer al paciente con un tratamiento oportuno y eficaz.

### **1.4.3 Relevancia Metodológica**

Los SMD, presentan su mayor incidencia en adultos mayores de 60 años (6), cuando las alteraciones clínicas de disfunción y citopenias de las tres líneas hematológicas son evidentes; es por ello, de gran importancia establecer criterios mínimos de dishemopoyesis para un diagnóstico precoz. El predominio en el sexo masculino (6) nos obliga a profundizar una vez más el estudio de los factores genéticos, y debido a que los factores ambientales intervienen en la patogénesis de

estos procesos es indispensable profundizar en la epidemiología de estos síndromes en nuestro medio.

#### **1.4.4 Factibilidad**

El estudio de investigación es factible gracias a la accesibilidad y disponibilidad de los recursos de laboratorio, biblioteca y base de datos de la UTMO de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” y a la valiosa colaboración del eficiente y eficaz personal que en ella labora.

#### **1.5. Delimitación del Problema**

Este trabajo de investigación, sobre los Síndromes Mielodisplásicos y la evaluación de los mismos, mediante el trasplante de médula ósea con células progenitoras de sangre periférica o sangre del cordón umbilical se realizó en la UTMO del Servicio de Hematología de la Ciudad Hospital “Dr. Enrique Tejera” en la ciudad de Valencia, Estado Carabobo. Se incluyeron en el estudio a todos los pacientes con SMD, transplantados desde 1988 hasta el año 2005 inclusive.

El presente trabajo cuenta con la aprobación del Jefe del Servicio de Hematología y de la Unidad de Trasplante de Médula Ósea de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”, en Valencia, Estado Carabobo.

## **CAPÍTULO II**

### **MARCO TEÓRICO**

#### **2.1 Antecedentes históricos de los Transplantes de Médula Ósea**

##### **2.1.1 Antecedentes mundiales.**

Los Síndromes Mielodisplásicos (SMD), son un grupo de enfermedades hematológicas conocidas ya hace medio siglo. A través del tiempo han recibido varias denominaciones, entre ellas: Anemia Refractaria (AR), porque los signos clínicos de anemia, no respondían a ningún tratamiento conocido; preleucemia o leucemia quiescente por su conversión a leucemia mieloide aguda (LMA) en un alto porcentaje (30%) de los casos (1).

Desde mediados de 1800 y debido al descubrimiento de que unas células podían generar otras células, los médicos comenzaron a administrar médula ósea por vía oral a pacientes con anemia aplásica y leucemia, aunque esta terapia no fue exitosa, abrió el camino para continuar este tipo de investigación. Así, en 1939, Osgood et al. (7) infundieron unos pocos milímetros de médula ósea a pacientes con anemia aplásica sin obtener ningún beneficio.

A partir de la Segunda Guerra Mundial y con la llegada de la era atómica, los estudios sobre los efectos de la irradiación corporal toman un nuevo auge. En 1949, Jacobson et al. (7) descubrieron que ratones expuestos a dosis de irradiación letal sobrevivían si su bazo estaba protegido con plomo, se pensó que esto era debido a secreciones humorales provenientes del bazo protegido. Sin embargo, poco tiempo después, Lorenz et al (7) demostraron que una protección similar ocurría en ratones igualmente irradiados, sin protección del bazo, a los cuales luego eran infundidos intravenosamente con médula ósea de otro ratón de la misma estirpe no irradiado. Este nuevo descubrimiento, más investigaciones de otros científicos demostraron que un factor celular en vez de uno humoral jugaba un rol en la sobrevivencia de los ratones. Otros estudios in vitro también soportaron estos resultados (8). Esto causó que tanto médicos como investigadores especularan si era posible el trasplante de médula ósea (TMO) de un ser humano a otro.

A finales de los años 1950, se realizaron TMO alogénicos en seres humanos, entre ellos destacaron los reportados en Yugoslavia luego de un accidente nuclear ocurrido en 1959. De estos pacientes, sólo uno sobrevivió al trasplante para luego morir de EICH crónica (7).

En este mismo período, Jean Dausset, un investigador médico francés premio Nóbel de Medicina, hizo un descubrimiento médico fundamental acerca del sistema inmunológico humano HLA, en 1958 identificó el primero de los muchos antígenos

de histocompatibilidad humanos (llamado en la literatura médica HLA). Este descubrimiento abrió la puerta a otros científicos en este campo de investigación, quienes se concentraron en determinar qué grado de histocompatibilidad es requerido para asegurar el éxito de los trasplantes. El trabajo investigativo de muchos científicos finalmente hizo posible el primer TMO exitoso, el cual fue realizado por el Dr. Robert Good en 1968. Hoy en día, este tipo de trasplante se realiza no solamente con células progenitoras hemopoyéticas de médula ósea, sino también con células troncales obtenidas de sangre periférica y del cordón umbilical, gracias a este procedimiento ya se dispone de un tratamiento potencialmente curativo para un grupo de enfermedades malignas o no.

Actualmente, los trasplantes de células progenitoras hemopoyéticas se realizan en más de 200 centros del mundo y el número de enfermedades para las cuales es el tratamiento de elección continua incrementándose (ver anexo A).

#### **2.1.2. Antecedentes nacionales (Trasplantes de Células Progenitoras Hemopoyéticas en Venezuela).**

Los antecedentes nacionales se inician con el primer Programa Nacional de TMO a nivel del Hospital Central de Valencia, hoy Ciudad Hospitalaria Enrique Tejera, en 1987 con el aval de la Universidad de Carabobo y de la Sociedad Venezolana de Hematología. El primer trasplante se realizó el 4-10-87 y durante los primeros 5 años se realizaron 15 trasplantes alogénicos de médula ósea (AlloMO);

en los siguientes 5 años se realizaron 36 trasplantes, entre ellos el primer trasplante autólogo de médula ósea (AutoMO) y el primer trasplante alogénico de sangre periférica (AlloSP); en el tercer quinquenio de la Unidad el número de trasplantes realizados alcanzó 63 casos. Luego se realizó el primer trasplante autólogo de sangre periférica (AutoSP), el primer mini trasplante de sangre periférica (MiniAlloSP), 17 AlloMO y 38 AlloSP, del 2002 al cierre del año 2005 se realizaron 48 trasplantes adicionales, incluyendo el primer trasplante alogénico de sangre de cordón umbilical no relacionado (AlloCU/NR, total 2); 30 AutoSP, 7 AlloSP, 7 MiniAlloSP y 2 AlloMO. En total, en la Unidad de Trasplante de Médula Ósea del Hospital “Dr. Enrique Tejera.” se han realizado 162 TCPH.

A partir del año 2000 entra en actividad una segunda unidad de trasplante en el Hospital de Clínicas Caracas, de Caracas, quienes han realizado un total de 55 trasplantes de células progenitoras hemopoyéticas hasta finales del año 2005.

## **2.2 Definición Actualizada del SMD**

Los Síndromes Mielodisplásicos (SMD) comprenden un grupo heterogéneo de hemopatías de carácter clonal, caracterizados por diferentes grados de desajuste en la capacidad de proliferación y diferenciación de la célula progenitora hematopoyética, que se expresa con citopenias progresivas, anormalidades cualitativas en las 3 líneas de estirpe eritroide, mielomonocítica y megacariocítica, y con tendencia a transformación en leucemia mielocítica aguda.

### 2.3 Etiología

El proceso mediante el cual se inicia el desarrollo de los SMD es aún desconocido. Entre las posibles causas están los virus ARN, los mecanismos auto inmunitarios, el hábito de fumar y las toxinas ambientales (9). Actualmente se ha logrado acumular una cantidad importante de evidencias las cuales indican que tanto la exposición al benceno (y otros derivados del petróleo) así como la irradiación, son factores conducentes al desarrollo de los SMD. Hoy en día de los agentes médicos – farmacológicos sólo se ha podido determinar que la exposición a agentes alquilantes como factores etiológicos de estos síndromes (10).

Se cree que estos síndromes se originan a partir de una alteración citopatológica indefinida de la célula madre hematopoyética pluripotencial, evolucionando de la expansión clonal de una única célula madre o un número muy pequeño de éstas. De alguna manera, estas células defectuosas tienen una ventaja sobre el resto de las células madres presentes en la médula, lo cual conlleva a una hematopoyesis ineficaz, la proliferación de estas células anormales suele ser regular o está potenciada, dando origen de esta manera a una médula hiper celular; sin embargo, las células maduras circulantes son deficientes y tienen una vida más corta, debido a una apoptosis excesiva, comparada con las células normales, esto contribuye a la citopenia periférica.

Los SMD primarios o *de novo* son de carácter idiopático. La etiología viral no ha sido comprobada; sin embargo la exposición a los virus ARN, los cuales debido a su alta tasa de mutación, son considerados como un factor de riesgo. La asociación de los SMD con síndromes paraneoplásicos relacionados con los procesos auto inmunes (11) (12) son también referidos como causales de los SMD. La capacidad de cualquiera de estos factores para inducir una mielodisplasia es potenciada por el envejecimiento; las mutaciones genéticas acumuladas, producidas por diferentes causas, tienen más probabilidad de desembocar en cambios displásicos y malignos que las agresiones genéticas aisladas. Los casos familiares de síndromes mielodisplásicos son muy raros.

Los SMD secundarios, es decir, aquellos que pueden llegar a desarrollarse debido a la exposición a agentes citotóxicos o inducidos por tratamientos quimio y/o radio terapéuticos; la exposición a altos niveles de toxinas ambientales y el hábito de fumar son considerados como factores de alto riesgo, hay estudios cuyos resultados muestran una mayor incidencia de SMD en personas fumadoras o ex-fumadoras que en las no fumadoras y los mismos resultados se obtuvieron en personas expuestas a ciertos químicos en comparación a otras no expuestas a estas sustancias (13). Agentes leucemogénicos como el benceno, quimio y radio terapia, debido a su hemotoxicidad, la cual es mediada a través de mecanismos tanto genotóxicos como no genotóxicos, conducen a la aplasia, y a mayor apoptosis y a la iniciación a través de mutaciones genéticas, de desórdenes clónales tales como los SMD.

Los agentes alquilantes al actuar directamente sobre el ADN y por sus efectos altamente mutagénicos, carcinogénicos y citotóxicos son los únicos entes reconocidos como causa directa de los SMD.

## **2.4. Epidemiología de los SMD**

### **2.4.1 A Nivel Mundial**

Los SMD son enfermedades cuya frecuencia aumenta en las personas de mayor edad y se caracterizan por la disminución del número de células hematopoyéticas (citopenia) y disfunción de las mismas (dishemopoyesis). La anemia está presente en todos los casos y la MO es habitualmente hipercelular. La dishemopoyesis está presente en una o más líneas celulares hematopoyéticas.

Los SMD se inician como un defecto adquirido de ADN probablemente de uno o más cromosomas de los progenitores hemopoyéticos, es decir, las células madres o células troncales. Los sitios del defecto cromosómico son muy variables y en consecuencia estos síndromes presentan una alta diversidad clínica.

La distribución por edad es mas alta en las personas de mayor edad y en cuanto al sexo, en la mayoría de las series estudiadas predomina en el sexo masculino.

No hay diferencia en la incidencia de estos síndromes en los distintos grupos étnicos. Un estudio realizado en California (EEUU), entre 1990 y 1999 en adultos y

niños, los adultos caucásicos, afroamericanos e irlandeses tenían riesgo más alto de complicación de enfermedad injerto contra huésped agudo (EICHa), que los japoneses y escandinavos y aquellos también tenían más alto riesgo de mortalidad después del trasplante de MO relacionado comparado con los escandinavos y japoneses. No se observó diferencias en relación a los EICH crónicos entre los grupos. En la cohorte de niños limitada solo a japoneses y caucásicos americanos, éstos últimos presentaron un riesgo más alto de EICH agudo y crónico que los japoneses. Estos hallazgos sugieren que la etnicidad puede influir en el riesgo de EICH, aunque la supervivencia global después del trasplante sea similar (9).

La incidencia anual de los SMD en el mundo está dentro del rango de 2,1 a 12,6 casos por 100.000 habitantes/año, incidencia superior a la Leucemia Mieloide Aguda (LMA) y con predominio en el grupo de edad mayor de 60 años; otros estudios estiman que la incidencia de SMD es de 4 a 12 por 100.000 habitantes/año, y puede llegar a 30 por 100.000 en los individuos mayores de 70 años (10).

En Estados Unidos no se sabe con exactitud el número de casos de SMD, porque no se realiza un registro continuo. Se estima que hay un aumento de 10.000 a 20.000 nuevos casos por año, número que parece incrementarse, probablemente por el envejecimiento de la población, ya que más de la mitad de los pacientes con SMD son mayores de 70 años. La aparición en la edad pediátrica y en el adulto joven es rara y con poca frecuencia se han descrito algunos casos de SMD familiar.

En estudios realizados en ese mismo país el porcentaje de los diferentes subtipos de SMD, son los siguientes según la clasificación FAB (11): anemia refractaria (AR)= 30 a 40%, AR con sideroblastos en anillo (ARSA) = 5% a 15%; AR con exceso de blastos (AREB) = 20% a 30%; AREB en transformación (AREBt) = 5% a 15% y la leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) = 5% a 10% (5).

#### **2.4.2 A nivel de Venezuela**

En Venezuela la incidencia de estos síndromes aún no ha sido reportada por ningún grupo de investigación. En la Unidad de Transplante de Médula Ósea de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”, desde 1985 hasta 2004, se han realizado 22 trasplantes de médula ósea (MO) y trasplantes de células progenitoras de sangre periférica (TPSC) en pacientes con Síndrome Mielodisplásico.

#### **2.5 Patogenia.**

El mecanismo de la patogénesis en los SMD hoy en día es aun desconocido. Hasta el momento es ampliamente reconocido que detrás del fallo de la médula ósea y de las citopenias periféricas comunes en los SMD hay una proliferación clonal alterada de las células progenitoras hemopoyéticas, con una mutación genética bien sea heredada o adquirida (14). Aunque esta hipótesis es controversial, la clonalidad de los SMD ha sido probada mediante estudios citogenéticos como el de hibridación in situ por fluorescencia FISH (siglas en inglés de fluorescence in situ hybridization),

el SSCP (siglas en inglés de single-strand confirmation polymorphism), Southern blot análisis e Inactivación del cromosoma X.

Se teoriza que los SMD se desarrollan en varias etapas evolutivas (15). El evento genético inicial de la patogénesis evolucionaria en los SMD es un defecto en una célula totipotente hemopoyética, la cual es genéticamente inestable y por consiguiente susceptible a este tipo de lesiones genéticas (15), este proceso es disparado por factores de índole ambiental, ocupacional o exposición a tóxicos en individuos genéticamente susceptibles. Esta primera fase conlleva a la emergencia de una clona aberrante, la cual exhibe displasia morfológica, disfunción celular y una ventaja proliferativa dispareja debido a esta mutación somática. Es probable que una vez ocurrida la mutación inicial, esta promueva inestabilidad genómica y por ende una mayor susceptibilidad para adquirir lesiones genéticas adicionales (16). La evolución subsecuente de esta clona mutante es asociada con una disfunción celular progresiva, una hematopoyesis no efectiva y esta caracterizada por una apoptosis excesiva. Esta maduración y diferenciación celular defectuosa acompañada de una apoptosis descontrolada contribuyen a las citopenias características de los SMD. Como resultado potencial etapa final de esta patogénesis ocurre la expansión continua de esta clona anormal junto al daño genético acumulado, lo cual puede resultar en una transformación neoplásica a leucemia mieloide aguda (LMA).

## 2.6 Tipos de alteraciones patogénicas.

### 2.6.1. Hallazgos citogenéticos

Aproximadamente 40 a 60% de todos los pacientes tienen aberraciones cromosómicas identificables al momento del diagnóstico, proporcionando no solamente evidencia de la clona natural de la enfermedad, sino también de la condición o estado de la célula involucrada en el clon (ver tabla 1).

**TABLA 1**

### **ABERRACIONES CROMOSOMICAS EN PACIENTES CON SMD**

<b>NUMERICAS</b>	<b>TRANSLOCACIONES</b>	<b>DELECCIONES</b>
+8 (19%)	inv 3 (7%)	del 5q (27%)
-7 (15%)	t (1;7) (2%)	del 11q (7%)
+21 (7%)	t (1;3) (1%)	del 12q (5%)
-5 (7%)	t (3;3) (1%)	del 20q (5%)
	t (6; 9) (<1%)	del 7q (4%)
	t (5;12) (<1%)	del 13q (2%)

Fuente: Síndromes Mielodisplásicos de G.F. Sanz y T. Vallespi.

Las alteraciones del cariotipo, consideradas marcadores clónales de malignidad, están presentes en 30-50% de los SMD primarios y en 80% de los secundarios, sin que ninguna de estas sea específica de estos síndromes (17).

Se ha observado una mayor incidencia de la pérdida total o parcial de un cromosoma, seguida de la existencia de trisomías. Las traslocaciones son menos frecuentes y afectan fundamentalmente los cromosomas 1-3-5-7-17 (17). Las alteraciones complejas, denominadas así porque incluyen mas de 3 cromosomas, ocurren en el 15% de los SMD primarios y en el 50% de los secundarios. Son mas frecuentes la afectación de los cromosomas 5 y 7 (ver tabla 2).

**TABLA 2**

**ALTERACIONES CITOGENETICAS MÁS FRECUENTES EN LOS SMD**

<b>Tipo de Alteración</b>	<b>Localización</b>
Delección parcial de un cromosoma	5q, 20q, 7q, 11q, 12q, 13q
Pérdida de un cromosoma	Monosomía 7 y 17, pérdida del Y
Ganancia de un cromosoma	Trisomías 8, 11, 21
Traslocaciones	t (3; 3) (q21; q26) t (1; 7) (p11; p11) t (5; 17) (p11; p11) t (5; 7) (q11; p11)
Alteraciones complejas	Involucran mas de 2 cromosomas
Otras	iso (17q) inv (3) (q21 ; q26)

Fuente: [http://bvs.sld.cu/revistas/hjh/vol16\\_1\\_00/hjh01100.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/hjh/vol16_1_00/hjh01100.htm)

En diferentes estudios clínicos el cariotipo se asocia con el riesgo de transformación leucémica y algunas anomalías cromosómicas han sido propuestas

como factores pronósticos independientes. Tal es el caso de las alteraciones complejas, como la trisomía 8 y la monosomía 7.

En la Anemia Refractaria (AR) y en la Anemia Refractaria con Sideroblastos en anillo (ARSA), la incidencia de las alteraciones cromosómicas es baja, a diferencia de los restantes subgrupos donde predominan las alteraciones complejas.

Recientemente se ha comunicado que el acortamiento en la longitud de los telómeros en el momento del diagnóstico indica un peor pronóstico. No obstante, otros reportes acerca de esta alteración indican gran variabilidad en diferentes fases de la enfermedad. También se ha informado un discreto incremento en la actividad de la Telomerasa en 60% de los pacientes (18). Estos aspectos requieren de investigaciones futuras más profundas para poder establecer su posible relación o no con la patogénesis de los SMD.

#### **2.6.2. Alteraciones Moleculares.**

Tienen valor en relación con el potencial leucemogénico, ya que en muchas ocasiones, las alteraciones citogenéticas ocurren en áreas donde existen protooncógenos, oncogenes y genes de supresión tumoral. En los pacientes con SMD se han descrito mutaciones generalmente puntiformes y aumento en la expresión de algunos oncogenes o ambos.

Las mutaciones más frecuentes son las que comprometen a la familia RAS, que han sido identificadas hasta en 40% de los pacientes estudiados. La más común es la de los N-RAS, que se asocia con una alta incidencia de transformación a Leucemia Aguda (LA) (19) y le siguen en orden de frecuencia las mutaciones del FMS que se han encontrado en 10% de los pacientes. Ambas mutaciones son más frecuentes en la LMMC. Con cierta frecuencia se ha observado mutación puntiforme del gen p53.

Otro dato interesante es que la expresión de la glicoproteína P-170 en blastos con fenotipo mieloide inmaduro o temprano está incrementada en 50% de los pacientes con SMD de alto riesgo, contra 20-30% en los pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) al inicio. Esta proteína representa la expresión del gen de resistencia multidroga (MDR -1), lo que pudiera explicar la pobre respuesta al tratamiento quimioterápico en los SMD (20).

También se ha señalado sobre expresión de proteínas sin existencia de alteraciones estructurales de los genes bcl2 y MDM2. Se ha observado que 2 genes importantes, bcl 2 y p53, están afectados en el mecanismo de regulación de la muerte celular programada (apoptosis). Así en esta entidad, es donde se ha encontrado la existencia de una apoptosis excesiva y prematura. Además, se ha informado que el gen original de la p53 induce apoptosis, mientras que el p53 mutado falla en su inducción. Las mutaciones de la p53 son más comunes en los SMD avanzados y en las LMA secundarias a SMD (21).

Recientemente, se ha comunicado que la inestabilidad microsatélite es un evento genético temprano que resulta de una desproporción en el mecanismo restaurador de ácido desoxirribonucleico (ADN). Esto ha sido observado en pequeñas series de pacientes con SMD, lo que le confiere una posible participación en la patogénesis de esta entidad (22).

La expresión citogenética y molecular de la traslocación t(9;22) ha sido observada en casos aislados de anemia refractaria con exceso de blastos (AREB), con la característica de que la proteína quimérica bcr-abl tiene 190 KDa y no 210kDa como sucede en la LMC (23).

### **2.6.3 Alteraciones Inmunológicas**

Muy pocos estudios inmuno-hematológicos han sido realizados en los SMD. Sin embargo, en los pacientes con SMD se ha observado gran variedad de alteraciones que afectan la inmunidad celular como linfopenia absoluta, con disminución en el número de células NK funcionalmente inmaduras, células T con disminución de la respuesta a la acción de mitógenos y una deficiencia significativa en la producción de interferón Gamma (INF- $\gamma$ ) (24) (25).

Los estudios de inmunofenotipo han mostrado una disminución significativa de las células CD4+ y un aumento en células CD8+. Recientemente, se ha señalado que la presencia en sangre periférica de células CD 34+ se asocia significativamente con

progresión a LMA y menor supervivencia. Además, en el momento del diagnóstico, se han encontrado niveles elevados de interleucina 2 (IL-2) y de factor de necrosis tumoral alfa (FNT $\alpha$ ) (25).

Pocos trabajos se refieren a las alteraciones de la inmunidad humoral en pacientes con SMD, pero se ha señalado que un tercio de los pacientes con SMD tienen aumentos policlonales de las inmunoglobulinas (Ig) séricas, con valores incrementados de IgG e IgA. En una pequeña serie estudiada se encontraron cifras elevadas de IgA en pacientes de alto riesgo (AREB y AREB-t), en los que se evidenció un incremento de las infecciones a nivel de las mucosas, una disminución significativa de la actividad hemolítica de la vía alterna del complemento, el factor B y la concentración de C3, lo que sugiere la posibilidad de la existencia de infecciones subclínicas en estos pacientes (26). La incidencia de anticuerpos en este tipo de pacientes se ha visto incrementada; se ha señalado la existencia de hemólisis autoinmune (27) y trombocitopenia inmune con presencia de anticuerpos antiplaquetarios circulantes hasta en 55% de los pacientes con SMD, así como también vasculitis y artropatías (28).

También se ha descrito en los neutrófilos una disminución de la capacidad de adhesión fagocítica, la quimiotaxis y de la acción bactericida, que se relaciona con las alteraciones funcionales de estas células, todo lo cual favorece el riesgo de infecciones.

### **2.7. Clasificación FAB de los SMD.**

En 1982, el grupo cooperativo franco-americano-británico (FAB), las denominó: Síndromes Mielodisplásicos y los clasificó en cinco sub-grupos o sub-tipos (ver tabla 3).

Esta clasificación según algunos investigadores distingue entre los anteriores subtipos o subdivisiones de acuerdo algunas características hematológicas. La clasificación, ha sido criticada debido a que no se tomó en consideración los otros elementos hematológicos importantes como megacariocitos y las plaquetas, ya que existen dismielopoyesis con distrombopoyesis; tampoco incluyeron otras citopenias refractarias. Otro aspecto criticable fué la carencia de criterios mínimos de dishemopoyesis (29).

TABLA 3

## CRITERIOS FAB PARA LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

Sub-tipo	Sangre Periférica	Médula Ósea
AR	Blastos <1% Monocitos $\leq 1 \times 10^9/l$	Blastos <5% Sideroblastos en anillo <15%
ARSA	Blastos $\leq 1\%$ Monocitos $\leq 1 \times 10^9/l$	Blastos <5% y Sideroblastos en anillo >15%
AREB	Blastos >1% pero <5% Monocitos $\leq 1 \times 10^9/l$	o Blastos >5% pero $\leq 20\%$
AREBt	Blastos $\leq 5\%$ y/o bastones de Auer	y/o Blastos > 20% pero < 30%
LMMC	Monocitos $> 1 \times 10^9/l$ Blastos <5%	y Blastos $\leq 20\%$

Fuente: Grupo Franco-Americano-Británico (FAB)

En 2002 se presenta la clasificación de los SMD según la Organización Mundial de la Salud (OMS) (30) (ver tabla 4).

**SMD Primarios:**

- Anemia refractaria (AR).
- Anemia refractaria con sideroblastos en anillo (ARSA).
- Anemia refractaria con exceso de blastos (AREB).
- Anemia refractaria con exceso de blastos: Tipo 1 y Tipo 2.
- Citopenia refractaria con displasia multilineal (CRDM).
- Citopenia refractaria con displasia multilineal y sideroblastos en anillo (CRDM-SA).
- Síndrome del 5q- .
- SMD no clasificables.

TABLA 4

## CRITERIOS OMS PARA LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

Sub-tipo SMD	SP Blastos	MO Blastos	MO Sideroblastos	Displasia
Anemia refractaria (AR)	<1%	<5%	<15%	Solo diseritropoyesis (>10% células diseritropoyéticas)
Anemia refractaria con sideroblastos en anillos (ARSA)	<1%	<5%	≥15%	Solo diseritropoyesis (>10% células diseritropoyéticas)
Citopenia refractaria con displasia multilineal (CRDM)	<1%	<5%	<15%	>10% células displásicas /línea en ≥2 líneas hematopoyéticas
Citopenia refractaria con displasia multilineal y sideroblastos en anillo (CRDM-SA)	<1%	<5%	≥15%	>10% células displásicas línea en ≥2 líneas hematopoyéticas
Anemia refractaria con exceso de blastos (AREB)	1-4%	5-9%	*	>10% displasia cualquier línea; no Cuerpos Auer.
AREB tipo 1	<5%	5-9%	*	No Cuerpos Auer.
AREB tipo 2	5-19%	10-19%	*	± Cuerpos Auer.
5q- Síndrome	<5%	<5%	*	Displasia en cualquier línea
SMD no clasificables	<1%	<5%	0%	Una línea (no eritroide); ≥10% disgranulopoyesis o ≥10% de dismegacarocitosis

Fuente: O.M.S. SP: Sangre periférica. MO: Médula ósea.

\*: Presencia de sideroblastos en anillos no tiene influencia en la clasificación de este subtipo de SMD.

Los SMD representan hasta el 15% de las enfermedades neoplásicas mieloides en niños y son altamente relacionados a un subtipo de LMA. Los SMD pediátricos son esencialmente los mismos subconjuntos de SMD que en los adultos

debido a mutaciones fenotípicas, con la excepción, de que un gran porcentaje de los SMD pediátricos ocurre en un conjunto de condiciones predispuestas.

Las formas no severas de SMD en adultos (las cuales son minimamente progresivas o no progresivas) son muy raras o no existen en los niños: el síndrome del 5q- no ocurre, ARSA es poco común, y muchos supuestos casos pueden ser anomalías congénitas tales como el síndrome de Pearson o anemia sideroblástica congénita en vez de SMD (31).

Una clasificación modificada de SMD pediátricos ha sido propuesta, haciendo énfasis en las enfermedades que ocurren en los niños, pero al mismo tiempo manteniendo un paralelo a la clasificación WHO para los SMD en adultos (tabla 5).

**TABLA 5**  
**CLASIFICACION DE LOS SMD PEDIATRICOS**

	<b>DESCRIPCION</b>
Enfermedades	Leucemia mielomonocítica juvenil.
Mielodisplasias/Mieloproliferativas	Leucemia mielomonocítica crónica. BCR/ABL-negativo leucemia mieloide crónica.
Enfermedad del Síndrome de Down	Mielopoyesis anormal transitoria. SMD/LMA.
SMD	CR: <2% blastos SP, <5% blastos MO. AREB: 2 a 19% blastos SP, 5 a 19% blastos MO. AREBt: Blastos en SP o MO de 20 a 29%.

**Fuente:** Sakamoto, K. A pediatric approach to classification of MDS.  
American Society of Pediatric Hematology/Oncology 17<sup>th</sup> annual meeting.  
Disponible en línea: [www.medscape.com/viewarticle/484173](http://www.medscape.com/viewarticle/484173)

## **2.8 Manifestaciones clínicas**

Los MSD presentan una amplia variabilidad clínica, inmunofenotípica y citogenética, aunado a lo anterior en un 20 a 30% hacen progresión a Leucemia Aguda. Debido a esa variabilidad clínica y evolutiva se han planteado controversias en cuanto a su clasificación y sobre todo en su tratamiento, ya que, muchos casos se prolongan por largos períodos sin progresión a la malignidad. (6).

Es importante precisar en cada caso de SMD las características diagnósticas, evolutivas con el objeto de definir las distintas formas clínicas de presentación, conocer los mecanismos fisiopatológicos que expliquen las diferencias entre ellas y justifiquen la elección de tratamientos adecuados y oportunos.

Las manifestaciones clínicas en los pacientes afectados por estos síndromes, generalmente son consecuencia del grado de citopenia existente; por lo tanto los síntomas más frecuentes corresponden al síndrome infeccioso, síndrome hemorrágico y al síndrome anémico.

El elemento fundamental en el diagnóstico son las alteraciones morfológicas cualitativas en una o más series hematopoyéticas tanto en sangre periférica como en médula ósea; alteraciones que deben estar presentes como mínimo en el 10% de las células de cada una de las series.

Para establecer comparación entre los ensayos clínicos en pacientes con SMD, es necesario fijar criterios estandarizados. Actualmente, un grupo británico de científicos, de gran experiencia en su manejo reseñó una guía informativa que pretende servir de referencia uniforme y esta relacionado con los rasgos clínicos presentes en dichas patologías (37).

Estos síndromes difieren mucho de otros procesos hematológicos malignos, tanto en su cronicidad, morbilidad, mortalidad; causadas por citopenias crónicas, a menudo con progresión a leucemia mieloide aguda (LMA).

A continuación se presenta un esquema de las principales características clínicas de los SMD:

- La mayor característica de los SMD, es la anemia sintomática, con fatiga asociada, la cual ocurre en la mayoría de los pacientes entre 60 y 100% de los casos.
- Infecciones recurrentes debido a la citopenia, especialmente de neutrófilos.
- Hemorragia secundaria a trombocitopenia y trombocitopatía en los casos avanzados.
- Artralgias: son el síntoma inicial de algunos pacientes
- Algunos desarrollan diabetes insípida asociada a insuficiencia hipotalámica posterior, y relacionada a la monosomía 7 (34) (35).

- Dermatitis aguda neutrofilica, debida a infiltración densa de neutrófilos en la piel, cuya clínica está dada por una enfermedad aguda febril, placas eritromatosas en cara, brazos y lengua con producción de grandes lesiones necróticas en la piel.

## **2.9 Características de laboratorio de los SMD**

Seguidamente se muestra, en la Tabla 6, los diferentes cambios que se presentan en los elementos figurados de la sangre periférica y médula ósea de las series Eritroide, Mieloide y Megacariocítica.

**TABLA 6**  
**ANOMALÍAS MORFOLÓGICAS EN LOS SMD**

SERIE ERITRIODE	SERIE MIELIODE	SERIE MEGACARIOCITICA
<b>Sangre Periférica</b> Anisocitosis, Poiquilocitosis	<b>Sangre Periférica</b> Anomalías de Pelger- Huët	<b>Sangre Periférica</b> Plaquetas gigantes agranulares o con gránulos gigantes Micromegacariocitos
Precusores Nucleados con Diseritropoyesis	Neutrófilos hipersegmentados	
Punteado Basófilo	Alteración Cromatínica de Neutrófilos Neutrófilos hiper o hipogranulados Cuerpos de Dohle Basofilia Citoplasmática Monocitos anormales * Blastos ** Eosinofilia (rara) Basofilia (rara)	
<b>Médula Ósea</b> Hiperplasia o Hipoplasia	<b>Médula Ósea</b> Hiper o hipoplasia granulocítica	<b>Médula Ósea</b> Disminución o aumento de megacariocitos
Megaloblastosis con bi o multinuclearidad	Aumento de Blastos *** con o sin bastones de Auer ****	Megacariocitos mono o binucleares
Lobulación, Pigmentación y Picnosis Nuclear Puentes Internucleares	Promielocitos hiper o hipogranulados Aumento de Promonocitos *	Megacariocitos grandes o con núcleo no lobulado Megacariocitos multinucleares
Cuerpos de Howell-Jolly	Disminución de Neutrófilos	
Sideroblastos en anillo	Eosinofilia (rara) Basofilia (rara)	

\* En LMMC.

\*\* Utilizados para definir ARSA.

\*\*\* En AREB, AREBT y LMMC.

\*\*\*\* Solo en AREBT

Tomado de: Síndromes Mielodisplásicos de G.F. Sanz y T. Vallespi.

## 2.10 Tipos de diagnósticos de los SMD

El elemento fundamental en el diagnóstico son las alteraciones morfológicas cualitativas en una o más series hematopoyéticas tanto en sangre periférica como en médula ósea; alteraciones que deben estar presentes como mínimo en el 10% de las células de cada una de las series.

Estos síndromes difieren mucho de otros procesos hematológicos malignos, tanto en su cronicidad, morbilidad, mortalidad; causadas por citopenias crónicas, a menudo sin progresión a leucemia mieloide aguda (LMA).

El diagnóstico de los SMD se basa en la presencia de alteraciones cualitativas y cuantitativas en una o varias líneas hematopoyéticas (36); por lo cual, es fundamental llevar a cabo un cuidadoso examen morfológico de sangre periférica y de médula ósea, en ésta última mediante aspirado medular o biopsia de médula ósea. En casos con displasia mínima de una única línea hematopoyética y cariotipo normal es preciso descartar procesos, en los que ocasionalmente pueden observarse rasgos dishemopoyéticos leves tales como: déficit de hierro, vitamina B12, piridoxina, inflamaciones crónicas, infección por VIH, neoplasias ocultas, hipotiroidismo, enfermedad renal crónica y citopenias inmunes.

Además, el diagnóstico por biopsia de médula ósea que aporta una información valiosa, ya que permite una evaluación mas precisa de la celularidad, identificar los SMD hipoplásicos, la presencia de precursores inmaduros de localización anómala (ALIP) y una mejor evaluación del número, distribución y morfología de los precursores megacariocíticos (37).

Recientemente, un grupo de investigadores realizó un estudio para evaluar la vascularidad y los niveles de los factores angiogénicos en pacientes con leucemias crónicas, agudas y SMD; el estudio se realizó en 145 biopsias de médula ósea, a fin de determinar el número de vasos, y los factores angiogénicos en el plasma de 417 pacientes. Los resultados obtenidos fueron los siguientes: la vascularidad fue significativamente mas alta en todas las leucemias y en los SMD, comparada con las médulas óseas de control, a excepción de la leucemia linfocítica crónica (LLC) (36).

Los niveles en plasma de los factores angiogénicos: factor de crecimiento endotelial de los vasos (FCEV), factor de crecimiento de los fibroblastos básicos (FCF-b) y el factor de crecimiento hepático (FCH), estaban significativamente aumentados en: leucemia mieloide aguda (LMA), LMC, LLC, leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) y en los SMD. El factor de necrosis tumoral alfa (FNT-alfa) y el FCFb estaban aumentados en la LMA. Los niveles de FNTA-alfa, estaban significativamente aumentados en todas la enfermedades, excepto en LMA y SMD, (36) (38). Los niveles más altos en el plasma de FCEV se encontraron en

LMC y los niveles plasmáticos más altos de FCF-b en LLC. Los niveles de FCH se encontraron más altos en la LMMC. (33) (38).

Estos datos sugieren que la vascularidad y los factores angiogénicos en las leucemias y en los SMD, pueden jugar un rol importante en los procesos leucemogénicos.

Posteriormente, otro grupo de investigación informó que la producción autocrina de FCEV puede contribuir sobre progenitores de leucemia que se renueva por si misma y la elaboración de citoquinas inflamatorias en LMMC y SMD. De esta manera proporciona una relación biológica para un precursor mielóide inmaduro y localizado ALIP (por sus siglas en inglés, células progenitoras inmaduras de localización anómala) (34) (37). Un número de estudios ha reportado sobre el valor de diagnóstico y pronóstico de los ALIP en los SMD, sin embargo, en la última conferencia mundial acerca de los SMD, realizada en Viena, en Julio del 2006, se recomienda cambiar el termino ALIP por “acumulaciones multifocales de células progenitoras CD 34+, ya que la definición original del termino ALIP (no cercanas a superficies de los vasos o superficie endotelial) no es correcta ya que la vecindad de estos precursoras a estas superficies usualmente no puede ser excluida (39).

A continuación se muestra los niveles en plasma de los factores angiogénicos en diferentes hemopatías (ver Tabla 7).

**TABLA 7**  
**NIVELES EN PLASMA DE LOS FACTORES**  
**ANGIOGÉNICOS EN DIFERENTES HEMOPATÍAS**

	LMA	LMC	LMMC	LLC	LLA	SMD
<b>FCEv</b>	↑↑↑	↑↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑		↑↑↑
<b>FCFb</b>	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑↑	↑↑	↑↑↑
<b>FNT-alfa</b>		↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑	
<b>FCH</b>			↑↑↑		↑↑	
<b>FNT-beta</b>					↑↑	

**Clave:**

↑↑↑↑: Niveles significativamente mas altos

↑↑↑ : Niveles altos

↑↑ : Niveles menos altos

**Fuente: Adaptado de Sanz, Vallespi. Blood 1989.****Conclusión:** En los SMD están altos solamente los niveles de FCEV y FCFb

FCEv: Factor de Crecimiento Endovascular.

FCFb: Factor de Crecimiento de los Fibroblastos básicos

FMNT-alfa: Factor de Necrosis Tumoral Alfa.

FCH: Factor de Crecimiento Hepático

FNT-beta: Factor de Necrosis Tumoral Beta.

### **2.10.1 Estudios radioisótopos**

Los estudios ferrocinéticos demuestran con frecuencia la existencia de eritropoyesis ineficaz que puede ser un evento precoz en los SMD, que con frecuencia antecede al desarrollo de la anemia.

Los estudios de supervivencia plaquetaria muestran un acortamiento marcado de la vida media de las mismas, originada posiblemente por un defecto intracorpúscular (36).

### **2.10.2. Cultivos de Médula Ósea (CMO)**

Es usual encontrar un crecimiento normal de unidades formadoras de colonias gránulocíticas-monocitarias (CFU-GM ) en los pacientes con AR y ARSA y disminución del número de colonias con predominio de agregados pequeños en los pacientes con AREB y AREB-t, lo que implica una inversión del índice agregados / colonias. También se ha observado una disminución marcada de las unidades de formadoras de blastos eritroides (BFU-E) y las unidades formadoras de colonias eritroides (CFU-E) excepto en la LMMC, donde estas son normales, pero en esta entidad se encuentra un incremento marcado y en ocasiones espontáneo de las CFU-GM. Las colonias megacariocíticas se han encontrado reducidas en algunos estudios (39).

### 2.10.3 Estudios enzimáticos.

Los niveles séricos de deshidrogenasa láctica (LDH) usualmente están elevados y algunos autores le han conferido valor pronóstico independiente (40).

Se ha comunicado un incremento 4 veces mayor de lo habitual del riesgo de adquirir SMD en pacientes con ausencia del gen para la enzima glutatión – transferasa–theta 1, la cual participa en la desintoxicación de cancerígenos ambientales. (41).

### 2.11 Factores pronósticos del síndrome mielodisplásico.

Con el fin de predecir el pronóstico de supervivencia de un paciente y determinar el mejor tratamiento que satisfaga las necesidades de cada paciente; además del valor pronóstico inicial de la clasificación FAB (ver tabla 8), se han desarrollado otros sistemas de evaluación que valoran casi siempre las citopenias y el porcentaje de blastos en la médula ósea.

**TABLA 8**

<b>Pronóstico según criterio de FAB</b>		
<b>Tipos de SMD</b>	<b>Mediante supervivencia (meses)</b>	<b>Transformación a leucemia ( % )</b>
<b>AR</b>	<b>43</b>	<b>15</b>
<b>ARSA</b>	<b>73</b>	<b>5</b>
<b>AREB</b>	<b>12</b>	<b>40</b>
<b>AREBt</b>	<b>5</b>	<b>50</b>
<b>LMMC</b>	<b>20</b>	<b>35</b>

Fuente: Grupo Franco-Americano-Británico (FAB)

La supervivencia media de todos los SMD es de 20 meses (1.6 años), aunque puede presentar oscilaciones de acuerdo al tipo en la clasificación FAB. Cuando la displasia es trilineal el riesgo de transformación en leucemia es mayor.

En 1997 surgió el Sistema de Puntaje de Pronóstico Internacional (IPSS por sus siglas en inglés). Este sistema da un estimado del tiempo de supervivencia de los pacientes con SMD, tomando en cuenta 3 factores de la enfermedad: el porcentaje de blastos en la médula ósea; si hay anomalías cromosómicas y, de haberlas, cuales; y qué tan bajos son los recuentos sanguíneos (ver tabla 9). A todo esto se le asigna una puntuación y, donde las puntuaciones más bajas tienen mejor pronóstico de supervivencia. Como ventaja es que parece tener un mayor valor discriminatorio del riesgo entre los diferentes grupos y porque considera las citopenias en sangre periférica y la citogenética, cuyo valor pronóstico es muy importante.

Para resumir la importancia de estos factores, el sistema IPSS agrupa a las personas con síndromes mielodisplásicos en 4 categorías de pronósticos en orden de gravedad: bajo riesgo (puntaje = 0), riesgo intermedio INT-1 (puntaje = 0.5-1), riesgo intermedio INT-2 (puntaje 1.5 -2) y alto riesgo (puntaje = 2.5 o mayor) (ver tabla 10).

TABLA 9

<b>IPSS (International Prognostic Scoring System)</b>					
Valor del Score	0	0.5	1	1.5	2
Blastos MO	<5%	5-10%		11-20%	21-30%
Citopenias (1)	0-1	2-3			
Cariotipo (2)	<i>Bueno</i>	<i>Intermedio</i>	<i>Malo</i>		

Fuente: IPSS (International Prognostic Scoring System)

(1) Citopenias: Hb<10g/dl, Neutrófilos<1500/mcl, Plaquetas<100000/mcl

(2) Cariotipo. Bueno: normal, delección 5q aislada, delección 20q aislada. Intermedio: trisomía 8, otras anomalías, 2 anomalías. Malo: anomalías complejas ( $\geq 3$  anomalías) o anomalías del cromosoma 7.

TABLA 10

## GRUPOS DE RIESGO SEGÚN IPSS

Grupo de riesgo	Puntuación	Supervivencia
<b>Bajo</b>	0	5.7 años
<b>Intermedio -1</b>	0.5-1	3.5 años
<b>Intermedio -2</b>	1.5-2	1.4 años
<b>Alto</b>	2.5-3	0.4 años

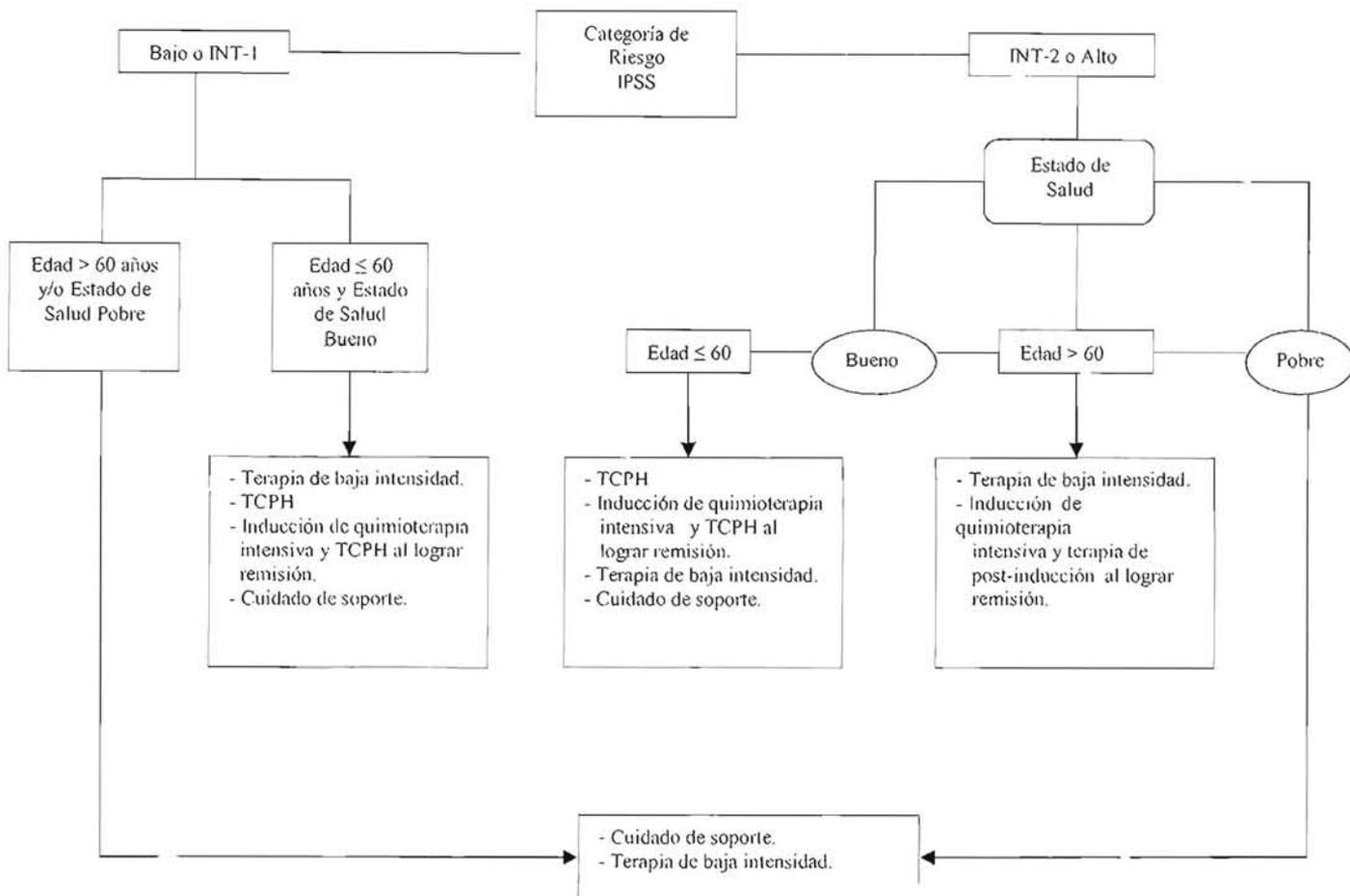
Fuente: IPSS (International Prognostic Scoring System)

En resumen, las enfermedades mieloproliferativas/mielodisplásicas no son clasificadas por etapas como las enfermedades neoplásicas, con la excepción de la LMMC. Los diferentes estudios encontraron que los pacientes con un recuento alto de glóbulos blancos, bajo nivel de hemoglobina o altos números de blastos tienen una

supervivencia más corta y dependiendo de cuántos de estos factores son anormales, la supervivencia varía de 4 meses a 5,7 años.

## **2.12 Tratamiento de los SMD**

Los SMD solo pueden ser potencialmente curados con un trasplante de células progenitoras hemopoyéticas. En este procedimiento hay una alta toxicidad producida por el régimen de acondicionamiento para lograr la aplasia medular en los pacientes de edad avanzada y se estima que solo puede ser aplicado a 5-10% de los pacientes diagnosticados con SMD (42). De esta manera, la mayoría de los tratamientos están dirigidos a aliviar los síntomas, reducir los requerimientos de transfusión y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Las opciones de tratamiento varían desde la terapia de soporte (la cual incluye transfusiones de productos sanguíneos y el uso de factores de crecimiento) hasta la terapia intensiva con trasplante de células madres hemopoyéticas (ver fig. 1).



**Figura 1. Propuesta de opciones terapéuticas para el tratamiento de SMD, basado en la categoría IPSS, edad y estado de salud; los tratamientos están listados en orden de preferencia según los seguimientos propuestos por el NCCN (siglas en Inglés de la Red Nacional Comprensiva de Cáncer).**

Fuente: adaptado de Henderson, E., Lister, TA., Greaves, M. Leukemia, 7th Edition, Elsevier Science; Philadelphia, PA: 2002-562.

### 2.12.1 Transplante de Médula Ósea

El transplante de médula ósea (TMO) es un procedimiento terapéutico que consiste en la transferencia de células progenitoras hemopoyéticas adquiridas de la médula ósea, a un individuo receptor con falla medular debido a diversas

enfermedades constitucionales o por efectos de una quimio-radioterapia recibida con fines curativos. La aplicabilidad de este procedimiento incluye a enfermedades tales como: leucemias, linfomas, tumores sólidos malignos y algunos procesos no malignos, entre ellos aplasia medular severa, inmunodeficiencias congénitas, talasemia mayor, enfermedades metabólicas y por efecto radiante. Más recientemente están en fase de experimentación, en enfermedades autoinmunes: lupus eritema toso sistémico, artritis reumatoidea y otras. El trasplante de médula ósea, (TMO), es un procedimiento para el cual se requiere un equipo de personas especializado y entrenado, además de ser muy costoso y representar un alto riesgo para el paciente por las complicaciones severas que se presentan. Estas pueden ser: infecciones graves a bacterias, virus, hongos, protozoarios, enfermedad injerto contra huésped (EICH), enfermedad veno-oclusiva hepática (EVO) y neumonía intersticial. A pesar de éstas complicaciones, cuyo manejo ha mejorado con el avance avasallante de la medicina contemporánea, el TMO cada día tiene más aplicabilidad.

Cuando la médula ósea es donada a un receptor HLA idéntico, el trasplante es de tipo alogénico; si el donante es un hermano gemelo idéntico, el trasplante es de tipo singénico. Finalmente es autólogo cuando el receptor recibe su propia médula ósea previamente extraída y criopreservada. El donante debe ser compatible en el sistema HLA (A, B, C, D y DR) (44), por ello siempre es necesario realizar un estudio de histocompatibilidad para asegurar la misma entre donante y receptor.

El TMO es usado en pacientes con un pronóstico pobre y con un puntaje IPSS INT-1, INT-2 o de alto riesgo y que sean menores de 60 años, esta edad límite para realizar los trasplantes es controversial y varía de los 50 y 65 años según el protocolo usado en los diferentes centros de trasplante. Por lo tanto, se recomienda, cuando sea posible, que la decisión del tratamiento se base en el puntaje IPSS del paciente; calculado en un estado clínico estable y no en la presentación inicial.

En los pacientes de mayor edad, Deeg et al, investigaron que los trasplantes de células troncales hematopoyéticas, pueden ser aplicados a los pacientes entre 55 a 66 años de edad (45). En este trabajo, las estimaciones según la curva Kaplan-Meier para la sobrevida libre de recaída durante 3 años de pacientes con SMD primarios, (AR, AREB, AREBt), fué de 57%-52%-43% respectivamente. Si se usan los criterios IPSS las estimaciones de sobrevida son 3 años para los pacientes de bajo riesgo, los de riesgo intermedio 1, riesgos intermedio 2 y alto riesgo son 100%, 54%, 44% y 30% respectivamente.

Si se toma en cuenta la edad y la disponibilidad de un donante compatible, este tratamiento es una opción solo para un pequeño grupo de pacientes; sin embargo, para este pequeño porcentaje de pacientes elegibles para recibir un TCPH alogénico los resultados son alentadores, ya que, 32-54% de los pacientes sometidos a dicha terapia viven en remisión completa por un largo periodo de tiempo. La mayoría de los estudios a nivel mundial reportan una mortalidad de hasta 40% relacionada con los

transplantes ablativos alogénicos (46), es muy probable que este porcentaje disminuya considerablemente a medida que se estandarice el uso de los transplantes no ablativos también llamados “mini-transplante”. Los TCPH autólogos luego de recibir quimioterapia intensiva también han demostrado algunos beneficios para tratar algunos pacientes seleccionados con SMD; sin embargo, hay indicadores que sugieren que aunque este tipo de transplante puede prolongar la supervivencia, la movilización de las CPH es problemática en muchos casos (47); y aunque la mortalidad relacionada con este tipo de transplante es relativamente baja esto es contrarrestado por un alto índice de recaídas.

Para los pacientes calificados de bajo riesgo (IPSS) actualmente no es recomendado someterlos a quimioterapia intensiva o TCPH, ya que, la mediana de supervivencia para este grupo es 4,8 años (> 60 años) y 11,8 años (< 60 años) (37) (48).

Todos los pacientes con un puntaje IPSS INT-1 y menores de 60 años, con un buen estatus deben ser evaluados para recibir un TCPH alogénico lo antes posible, después del diagnóstico, de esta forma las posibilidades de éxito del transplante en estos pacientes son mayores (49). Si son elegibles y con un donante relacionado, se recomienda que los pacientes < 50 años reciban un TCPH alogénico ablativo y pacientes > 50 < 60 años sean considerados para un TCPH alogénico no ablativo. Los pacientes con un donante no relacionado deben ser considerados para un TCPH ablativo si son < 40 años y si mayores de esta edad para un TCPH no ablativo,

aunque la mortalidad relacionada con este tipo de trasplante de donante no relacionado es todavía alta.

Los pacientes con un puntaje IPSS INT-2 o alto y menores de 60 años deben ser considerados para TCPH lo más pronto posible luego del diagnóstico y solamente para aquellos pacientes que respondan a la quimioterapia de inducción de remisión (una respuesta parcial completa/buena) ya que los resultados para los pacientes que no responden a la terapia son muy pobres (50).

La aplicación de este procedimiento (TCPH) se ha incrementado en los últimos años (ver anexo A). Básicamente las indicaciones pueden ser divididas en los siguientes grupos:

#### **1. Enfermedades Malignas:**

- Leucemias agudas y mieloide crónica
- Linfomas
- Algunos tumores sólidos: Neuroblastoma, Ca de pulmón de células pequeñas, Ca de mama.
- Mieloma múltiple
- Mielofibrosis
- Trombocitosis Esencial

**2. Hemopatías benignas:**

- Aplasia medular severa.
- Talasemia mayor
- Hemoglobinuria paroxística nocturna.
- Drepanocitosis.
- Neutropenia congénita.
- Anemia de Fanconi.
- Osteopetrosis
- Enfermedad granulomatosa crónica.

**3. Inmunodeficiencias y enfermedades metabólicas:**

- Mucopolisacaridosis
- Mucopolipidosis
- Enfermedad de Gaucher
- Agammaglobulinemia de Bruton
- Síndrome de linfocito desnudo
- Inmunodeficiencia combinada severa.
- Adrenoleucodistrofia

**4. Accidentes Nucleares.****5. Experimentalmente en enfermedades autoinmunes.****6. Amiloidosis.**

En conclusión, la terapia debe ser individualizada según la edad del paciente y el estatus del proceso. El trasplante alogénico de MO (alloMO) representa el único tratamiento potencialmente curativo de SMD, además de dicho trasplante se pueden realizar trasplantes de células progenitoras hemopoyéticas de sangre periférica (TCPH-SP) y del cordón umbilical (TCPH-CU). Varios estudios a larga escala realizados en Estados Unidos y Europa estiman la media total de sobrevida libre de enfermedad (SLE) en 40%, la mortalidad relacionada con el trasplante (MRT) de 17-41% y tasa de recaída de 34-39 % (43). Los factores predictivos importantes para una sobrevida larga son: la edad, la morfología y la citogenética; la mortalidad relacionada al trasplante también esta independientemente asociada con la edad del donante, grado de histocompatibilidad y seropositividad CMV del recipiente.

En la actualidad se están logrando grandes progresos en la biología del trasplante y en el enfoque clínico de los SMD, Estos avances permitirán usar nuevas y mejoradas opciones terapéuticas con las cuales tratar y curar a estos pacientes en un futuro no muy lejano.

#### **- Esquemas de Acondicionamientos del TMO en la UTMO de la “CHET”.**

Al ingresar el paciente a la UTMO, se inicia el período de acondicionamiento, (ver anexos B, C, D) donde el receptor es sometido a la terapia pre TMO, que presenta modificaciones en función del diagnóstico. Generalmente, en su totalidad, corresponde a los siete días anteriores al TMO. En los dos días previos al

acondicionamiento, se implanta un catéter de Hickman y se inicia antibiòticoterapia, (Norfloxacin, Nistatina, Trimetoprin-Sulfametoxazol, Aciclovir, ademàs el paciente recibe radioterapia corporal total y quimioterapia (Ciclofosfamida y Busulfan).

Al terminar, se realiza el TMO, (día cero). A partir de este día se inicia un segundo período de acondicionamiento post-TMO, durante el cual el paciente continúa en aislamiento y mantiene la profilaxia injerto contra huésped iniciada el día anterior al trasplante. En este período el paciente es tratado de acuerdo a protocolos realizados a nivel mundial por los diferentes grupos de científicos. Se realizan evaluaciones hematológicas diariamente a fin de obtener la primera evidencia de injerto, dada por: neutrófilos  $> 500/\text{mm}^3$ , reticulocitos  $> 0.5 \%$  y plaquetas  $> 25000/\text{mm}^3$  por tres días consecutivos.

### **2.12.2 Transplantes de Sangre Periférica**

Las CPH también pueden ser recolectadas de la sangre periférica (SP). Un grupo de investigación español comparó la sangre periférica con la médula ósea como fuente de células progenitoras; los pacientes que recibieron un trasplante de CPH de sangre periférica mostraron una recuperación más rápida y un significativo descenso en su tasa de mortalidad (TRM) y por lo tanto más larga sobrevida (51). También se puede indicar que estudios realizados por De Witte et al. mostraron que de 79 pacientes sometidos a un trasplante autólogo de células hemopoyéticas de sangre periférica, 32 de ellos (41%), estuvieron libres de enfermedad; 40 pacientes (51%),

presentaron recaídas 2 años después, y solo 7 ( 7% ) pacientes murieron. La tasa de mortalidad relacionada con el transplante de menos de 10% mantiene el punto de vista que hay un número suficiente de CPH en los pacientes con SMD que permiten una repoblación adecuada después del TCPH-SP autólogo (47).

Estos y otros estudios han demostrado que los pacientes que reciben un TCPH-SP experimentan una recuperación más rápida del tratamiento que los pacientes que reciben un TCPH-MO. El conteo de células blancas y plaquetas es recuperado más temprano en un promedio de 5 días y 8 días respectivamente. Hay más muertes en pacientes que reciben TCPH-MO debido a complicaciones pulmonares, infecciones y recaídas, esto ocurre en pacientes con mayor puntaje IPSS. La incidencia de la enfermedad injerto contra huésped aguda (EICH-a) es igual para ambos tipos de transplante, pero si hay un incremento del 10 % de la EICH crónica en pacientes que recibieron un TCPH-SP. Estos resultados han llevado a la conclusión de que las CPH obtenidas de sangre periférica son superiores a las obtenidas de la médula ósea.

### **2.12.3 Transplantes de Sangre de Cordón Umbilical**

Los transplantes en pacientes sometidos a tratamientos mielo-ablativos, por enfermedades hematológicas malignas o no, pueden ser realizadas con sangre del cordón umbilical (SCU) por ser una rica fuente de células progenitoras hematopoyéticas. Esta capacidad progenitora de la SCU es reconocida desde 1970 cuando ocurrió el primer intento de realizar un TSCU; sin embargo, fué en 1988,

cuando la Dra. Eliane Gluckman, realizó el primer trasplante exitoso, en un niño de 6 años, con anemia de Fanconi.

El uso de SCU esta en expansión, hasta muy recientemente el uso de los trasplantes de SCU era restringido a niños pequeños ya que la celularidad en la sangre fetal es muy baja como para poder restablecer la hematopoyesis en adultos de cualquier tamaño.

En recientes estudios, Ooi et al. reportaron que pacientes adultos con SMD avanzados a los que no convenía realizarles TMO relacionado o no relacionado, podrían ser considerados como candidatos a trasplante no relacionado de sangre de cordón umbilical ya que su probabilidad de SLE a los 2 años es de 76.2% (52).

Una de las características de las CPH de la SCU es la aloreactividad disminuida por su actividad citotóxica basal menor en los linfocitos T, niveles inferiores de citoquinas, inmadurez funcional de las células dendríticas y es probable una menor actividad celular NK. (53). Además, existen diferencias fenotípicas entre las CPH primitivas de la SCU y MO: las CPH primitivas de la SCU contienen mayor cantidad de CD34+, que en su mayoría corresponden al compartimiento más inmaduro: rh123 (Rodamina) baja y CD38-, o bien CD34 + y CD33. Por lo tanto, tienen mayor capacidad de replicación y mayor sobrevivencia de los cultivos. Las características anteriores explicarían la menor intensidad de la reacción injerto contra

huésped (EICH) observadas en los pacientes transfundidos con SCU y que permiten emplear unidades con diferencias entre 1 o hasta 2 antígenos en el complejo de histocompatibilidad mayor (53) (54).

En la actualidad se realizan gran cantidad de esfuerzos para tratar de juntar los productos sanguíneos provenientes de cordones umbilicales y también se trata de expandir la población de CPH en cultivos de la SCU en cultivos para que de esta manera puedan ser utilizados en una mayor variedad de pacientes.

#### **2.12.4 Mini transplantes**

Se conocen también como transplantes no ablativos o livianos. En este procedimiento las CPH del donante pueden prender en los receptores con el uso de regímenes de acondicionamiento menos intensivos, pero lo suficientemente inmunosupresivos que permitan una tolerancia injerto-huésped resultando en una mezcla estable de quimerismo hematopoyético donante-receptor (55), una vez desarrollado el quimerismo, éste eventual y espontáneamente restablece la hematopoyesis o el paciente puede recibir de una manera segura infusiones linfocitarias del donante como terapia adoptiva subsecuente contra la malignidad que lo afecta. Hipotéticamente, al inducir el quimerismo podría reducirse la incidencia de la EICH en cualquiera de sus fases pero mientras tanto, la data disponible no es suficiente para establecer conclusiones (56). Se utiliza en pacientes mayores y

jóvenes que no eran elegibles o que no hayan respondido a las formas tradicionales de tratamiento. Los mini-transplantes aun son considerados experimentales y hasta el momento los regímenes protocolares no han sido definidos.

### **2.12.5 Quimioterapia**

La *quimioterapia intensiva* se refiere a tratamientos similares a los usados para el tratamiento de la Leucemia Mieloide Aguda (LMA), esto es debido a que los SMD de alto riesgo y un con un alto contaje de blastos son similares a la LMA. Sólo se puede usar en pacientes con un puntaje IPSS INT-2 o de alto riesgo, menores de 60 años. El régimen óptimo de quimioterapia para pacientes con SMD no esta establecido, no se ha probado la superioridad de uno sobre otro, pero los regímenes más usados contienen citosina arabinósido con cualquiera de las antraciclinas, etoposido y/o fludarabina; normalmente, se aplica un curso de inducción y uno de consolidación. Aproximadamente 40-55 % de los pacientes que responden a corto plazo a esta terapia son los más jóvenes, con un cariotipo diploide y con SMD subtipo AREBt (57) (58); sin embargo, casi todos vuelven a experimentar una recaída en un corto periodo de tiempo a pesar de la continuación de una terapia intensiva post-remisión. La posibilidad de curación a largo plazo libre de enfermedad es pésima, solamente 5% de los pacientes alcanzan una sobrevida de tres años (58).

El papel de la quimioterapia intensiva en el manejo de los SMD permanece controversial. Actualmente, es más que todo utilizada para saber como responde el paciente a esta terapia y para disminuir el número de blastos antes del TCPH. Normalmente si el paciente no responde a la quimioterapia lo más probable es que el trasplante falle, y sin la opción del trasplante los beneficios tangibles de la quimioterapia de alta intensidad son marginales para el paciente (58).

La *quimioterapia no intensiva* o de *baja intensidad* no es recomendada ya que no existe evidencia que tenga beneficios claros en términos de supervivencia o calidad de vida del paciente. Estudios realizados con bajas dosis de melfalan, muestran que esta terapia puede ser solo un paliativo a corto plazo, todos los pacientes recaen, presentan resistencia al medicamento y algunos pacientes desarrollan una delección del 17p lo que representa un indicio de neoplasia agresiva (59) (60). Ensayos clínicos con citarabina no mostraron mayores beneficios para el paciente que no ofrezca la administración de terapia de soporte (61).

Entre los regímenes más utilizados de quimioterapia citotóxica podemos mencionar:

- “7+3” régimen, igual al utilizado para la inducción en las leucemias. Idarubicin, 12 mg/m<sup>2</sup> por día, IV q3d, y citarabina (Ara-C), 100 mg/m<sup>2</sup> por día, IV diariamente por 7 días; 1 ciclo.

- “FLAG” régimen: fosfato de fludarabina, 30 mg/m<sup>2</sup> por día IV en días 2-6, citarabina, 2 mg/m<sup>2</sup> por día IV en días 2-6, Neupogen® (filgrastim, G-CSF), 10 µg/kg

por día subcutáneo en días 1-6 y gotas oftálmicas de acetato de prednisolona 1% diariamente por 12 días; 1 ciclo.

- Hycantin® (topotecan), 1,25 mg/m<sup>2</sup> mediante infusión continua diaria por 5 días, mas citarabina, 1 g/m<sup>2</sup> administrado en un periodo de 2 h IV diariamente por 5 días; 1 ciclo.

- “Alta-dosis Ara-C”: citarabina, 3 g/m<sup>2</sup> IV por un total de 12 dosis y gotas oftálmicas de acetato de prednisolona 1% por 12 días; 1 ciclo.

- “Baja-dosis Ara-C”: citarabina, 20 mg/kg por día subcutáneo una vez al día por 14 días.

- Alkeran® (melfalan), oralmente 2 mg/d por 28 días.

### **2.12.6 Terapia Epigenética.**

Muchos pacientes con SMD u otras enfermedades clónales neoplásicas presentan hipermetilización de residuos de citoquinas en genes promotores, con el subsiguiente silenciamiento de la expresión de genes claves de supresión tumoral. Estas modificaciones genómicas son conocidas como epigenéticas porque no alteran la secuencia primaria del ADN. Los agentes demetilizantes pueden revertir estas formas de trasgresión epigenética, restaurando nuevamente la expresión normal de los genes de supresión tumoral (62).

La *5-azacitidina (AzaC) (Vidaza®)* y *decitabine (Dacogen®)* son dos agentes demetilantes antineoplásicos que ejercen un efecto anticanceroso mediante la

demetilación o hipometilación de células hemopoyéticas anormales en la médula ósea, a través de su incorporación al ADN y posterior inhibición de la enzima ADN-metiltransferasa.

La azacitidina fue la primera droga aprobada (Mayo 2004) por la FDA (Food and Drug Administration) departamento federal regulador de drogas y alimentos de los Estados Unidos para el tratamiento de los 5 subtipos (FAB) de SMD. Hasta los momentos la dosis recomendada para adultos es de  $75 \text{ mg/m}^2$  SC cada día por 7 días, repetir el ciclo cada 4 semanas; se puede incrementar a  $100 \text{ mg/m}^2$  si no se notan los beneficios después de 2 ciclos; tratar por un mínimo de 4 ciclos; el tratamiento puede ser continuado mientras el paciente se mantenga respondiendo y lo tolere. El tratamiento con Aza C provee a los pacientes con una alta tasa de respuesta, una mejor calidad de vida, riesgo reducido de transformación a leucemia, y una sobrevivencia mas larga en comparación con el tratamiento de cuidado de soporte (63).

La decitabina, recientemente aprobada (Mayo 2006) por la FDA, es también indicada para el tratamiento de todos los subtipos (FAB) de SDM en las categorías IPSS INT-1, INT-2 y alto riesgo. El tratamiento con bajas dosis ( $15 \text{ mg/m}^2$ ) de decitabina mejora las citopenias y el exceso de blastos en aproximadamente 50% de los pacientes (64). Un estudio multicéntrico realizado en los Estados Unidos verificó que la terapia con decitabina en una mayor tasa de respuesta, mejora en la calidad de vida y tiene un tiempo prolongado para transformación leucémica y/o muerte (65).

Aunque el protocolo óptimo de la administración de este fármaco esta todavía en estudio, la dosis recomendada para adultos es de 15 mg/m<sup>2</sup> IV cada 8 horas por 3 días, infundir en un periodo de 3 horas; repetir cada 6 semanas por lo menos por 4 ciclos; sin embargo, los ensayos realizados indican que un incremento en la intensidad de la dosis (20mg/m<sup>2</sup>) y ciclos múltiples de administración incrementan substancialmente la tasa de respuesta (66).

#### **2.12.7 Factores de Crecimiento Hematopoyético.**

Los factores de crecimiento hematopoyético (FCH) son químicos, generalmente citoquinas e interleuquinas, que interactúan con células inmaduras y en desarrollo de la médula y generan un mayor número de glóbulos rojos, blancos, plaquetas o una combinación de estas. Los FCH disponibles son: la eritropoyetina recombinante humana (EPO, Procrit® o Epogen®) la cual incrementa la producción de glóbulos rojos, factor estimulador de colonias granulocíticas (filgrastim, FCH-G) (Neupogen®) y factor estimulador de crecimiento de colonias granulocíticas y monocíticas (sargramostim, FCH-GM) (Leukin®) los cuales incrementan la producción de granulocitos, e interleukina-11 (IL-11) que incrementa los números de plaquetas. Otros FCH usados en ensayos clínicos incluyen FCH-macrófagos (FCH-M), IL-3, trombopoyetina, darbepoyetina alfa (Aranesp®).

La mayoría de los pacientes con SMD son anémicos; por lo tanto, mejorar la eritropoyesis es una de las principales metas de los planes de tratamiento. Muchos estudios han demostrado claramente que el tratamiento con EPO y FCH-G puede incrementar la concentración de hemoglobina, reducir y hasta eliminar la necesidad de transfusiones de glóbulos rojos en algunos pacientes con SMD.

El NCCN recomienda el uso de la combinación de agentes de factores de crecimiento en pacientes con SMD de bajo riesgo, con niveles de eritropoyetina sérica  $\leq 500$  mU/ml, hematocrito  $< 30$  o hemoglobina  $< 10,0$  g/dl y que requieran transfusión.

En un estudio prospectivo, pacientes con SMD de bajo riesgo, con un nivel endógeno EPO  $< 500$  IU/L y que requirieron  $< 2$  U de glóbulos rojos por mes, que fueron tratados con Epo a una dosis de 150 u/kg tres veces por semana por un mínimo de 26 semanas. La tasa de respuesta total fue 45,1%; las tasas de respuesta para RA, RARS, RAEB-1, RAEB-2 fueron de 48,3%, 58,4%, 33,38% y 13% respectivamente. Un significativo aumento en la tasa de respuesta fue observado a la semana 26 y fué más alto en un grupo de buen pronóstico citogenético. Estos resultados sugieren que la administración de Epo por un largo período produce una duradera y alta tasa de respuesta eritroide en pacientes con bajo porcentaje de blastos en MO, particularmente en aquellos con niveles de eritropoyetina sérica menor de 150 u/l y con una buena citogenética (67).

Para pacientes que no responden después de 8 semanas de tratamiento, Epo podría ser dada en combinación con FCH-G o FCH-GM. De hecho la tasa de respuesta eritroide es de 38% cuando Epo y FCH-GM se administran juntos. El efecto es más pronunciado en pacientes con ARSA. Sin embargo, aún los pacientes con AREB responden relativamente bien (37%) (68). Con frecuencia, FCH-G o FCH-GM son combinados con EPO, un estudio relativamente reciente demostró una tasa de respuesta de 48% en pacientes tratados con este esquema (69). Sin embargo, las tasas típicas de respuesta varían de 15-25% en la mayoría de otros estudios.

#### **2.12.8 Terapias Inmunosupresora e Inmunomoduladora.**

Algunos pacientes con SMD pueden responder a la inmunosupresión dirigida a las potencialmente autoreactivas células T. Debido al éxito de la *terapia inmunosupresora* en pacientes con Anemia Aplásica, los pacientes con SMD Hipoplásico son asumidos como buenos candidatos para esta terapia. Dentro de esta serie de drogas, está la globulina anti-timocito (GAT) (Atgam®), la globulina antilinfocítica (GAL) y la ciclosporina-A.

La *GAL* y *GAT* han demostrado ser efectivas en aumentar el conteo sanguíneo en una proporción de pacientes con SMD, especialmente con médula hipoplásica (70), pero también induce mejoras significativas en pacientes normo e hiper celulares (71), con SMD de bajo riesgo e INT-1 (IPSS) y subtipo AR. Diferentes estudios

demuestran que 34 hasta 50% de los pacientes responden al tratamiento dentro de los primeros 8 meses, y cuando se logra la respuesta esta es bastante prolongada con un promedio de 15 a 36 meses (72) (73), la respuesta clínicamente más significativa es en la serie eritroide aunque también se dan casos de respuesta bi y trilineal.

Las globulinas para uso terapéutico se obtienen del cultivo del suero en animales, principalmente el caballo y el conejo, y todas son comparables. Debido a su procedencia todos los pacientes desarrollan algún grado de la Enfermedad del Suero (fiebre, erupciones y artralgias) entre los 7 y 14 días después del tratamiento; ésta y otras toxicidades pueden ser problemáticas.

La ciclosporina A (CyA) (Neoral®, Sandimmune®) también ha sido utilizada con cierto éxito en el tratamiento de los SMD tanto sola como en combinación con GAT y GAL, y los resultados son muy similares. Los efectos secundarios de la CyA son suaves y transitorios; sin embargo, hay casos de pacientes que han mostrado un cariotipo anormal y un caso donde hubo una aparente progresión a leucemia la cual fue invertida al discontinuar el tratamiento con CyA (71) (74).

El uso de corticoesteroides como la prednisona no son recomendados, ya que su porcentaje de respuesta es bajo, los efectos transitorios y los riesgos de infección son elevados.

En la *terapia inmunomoduladora* los agentes estimulan las propiedades inmunomodulatorias y antiangiogénicas inhibiendo la secreción de citocinas proinflamatorias e incrementando las citoquinas anti-inflamatorias de las células mononucleares en la sangre periférica.

La *talidomida (Talidomid®)* es una droga inmunomoduladora con una actividad modesta en subtipos histológicos indolentes de SMD. Basado en las propiedades antiangiogénicas de la talidomida, un estudio previo por Raza et al. mostró que 18% de pacientes con SMD sin exceso de blastos experimentan una disminución en los requerimientos de transfusión (75); mientras que en otro estudio, Strupp et al., reportaron que la talidomida ha demostrado una considerable eficacia en los SMD con respuesta en 56% de los pacientes, incluyendo 4% en la 3 series (76).

El mecanismo de acción de la talidomida en los SMD no es aun claro; sin embargo, los efectos de la talidomida son mediados a través de inhibición de FNT- $\alpha$  y FNT- $\beta$  y una disminución en la densidad microvasal, la modificación de la expresión de citoquinas mielosupresivas y probablemente por la supresión de la angiogénesis de la MO.

El tratamiento prolongado parece ser uno de los factores necesarios para maximizar los beneficios hematológicos; desafortunadamente, esta droga es difícil de tolerar para muchos pacientes. Según un estudio el cual tuvo que ser discontinuado,

no se debe administrar talidomida junto con darbopoyetina debido a una alta incidencia de tromboembolismo (77).

Los derivados inmunomodulatorios (IMiD) son análogos estructurales y funcionales de la talidomida. Entre ellos, la *lenalidomida* (Revlimid®) es un derivado más potente, tiene menor toxicidad neurológica y un efecto sedante más reducido que los asociados con la talidomida. Aunque el mecanismo de acción de los IMiD es similar al compuesto original, estos actúan de una forma más selectiva y potente en la supresión de la secreción de citoquinas inflamatorias, modulación de las células T, angiogénesis y abrogación de la respuesta celular a señales de mutación iniciadas por los receptores (78).

Este agente fue aprobado por la DEA (Diciembre, 2005) para el tratamiento de pacientes con anemia y transfusión dependientes debido a SMD (IPSS bajo riesgo e INT-1), subtipo del 5q y sin o con otra anomalía citogenética. Los ensayos clínicos han demostrado una respuesta > 90%, la respuesta es de la serie eritroide y son asociadas con alta respuesta citogenética en > 50% de estos pacientes, de los cuales 36% lograron una remisión citogenética completa (79). Pacientes con otros subtipos de SMD (bajo e INT-1) también transfusión-dependientes tuvieron aproximadamente un 25% de independencia de transfusión luego de la terapia con lenalidomida (80).

Los estudios clínicos también reportaron neutropenia moderada a severa (55%) y trombocitopenia (44%) y fueron las causas más comunes para interrumpir el tratamiento y/o ajustar la dosis, otros efectos secundarios reportados fueron anemia, leucopenia y erupciones.

El CC-4047 es el segundo IMiD con el cual ya comenzaron estudios clínicos, hasta ahora los resultados son alentadores ya que se ha demostrado incrementos significativos en los niveles séricos del receptor Interleukina-2 e Interleukina-12. los cuales son consistentes con la activación de las células T. Estos resultados son consistentes con los ensayos in vitro y demuestran el potencial del CC-4047 como un agente immuno-estimularorio (81).

### **2.12.9 Terapia de Diferenciación**

La diferenciación es el proceso mediante el cual la CPH se desarrolla, va adquiriendo su madurez hasta alcanzarla por completo. Las células neoplásicas en los SMD tienen bloqueado este proceso de desarrollo y no pueden avanzar más allá de una etapa determinada.

Entre estos agentes modificadores se encuentran: la amifostina, pentoxifilina, piridoxina, interferón, butiratos, retinoides, análogos de la vitamina D. Los inductores o agentes de diferenciación intentan reinducir la maduración con la consiguiente diferenciación final de estas células.

El éxito de el *ácido trans-retinoico* (ATRA) en el tratamiento de la leucemia promielocítica aguda (LPA) indujo a los investigadores a llevar ensayos en pacientes con SMD; sin embargo, se ha demostrado que las células anormales de la mayoría de los pacientes con SMD raramente concluyen su diferenciación terminal bien sea in vitro o in vivo con agentes inductores de diferenciación, incluyendo el ATRA (82). Los estudios realizados con ATRA, en muestras pequeñas y seleccionadas de pacientes con SMD mostraron un transitorio bajo índice de respuesta como una baja tolerabilidad en las dosis utilizadas. Lo mismo ocurrió con los ácidos retinoicos 13-cis (Accutane®) y 9-cis, por lo tanto, el uso de estos agentes no es recomendado.

El uso de los agentes: vitamina D3, piridoxina, interferones y la combinación de retinoides con mas baja dosis de CyA no son recomendados, debido a su bajo índice de respuesta, efectos secundarios y alta toxicidad.

La *amifostina* promueve el crecimiento y sobrevivencia de progenitores hemopoyéticos in vitro (83), es un agente cito-protectivo principalmente utilizado en terapias anticancerosas con el propósito de aliviar los efectos tóxicos de la quimioterapia. Aproximadamente una década atrás se realizaron ensayos clínicos en pacientes con SMD, los cuales mostraron como buen indicio una mejoría en los conteos sanguíneos, con respuesta uní o multi lineal y una considerable reducción en las necesidades de transfusión (84); sin embargo, varios estudios subsiguientes no han

logrado mostrar una respuesta significativa en cohortes no seleccionadas de pacientes con SMD. Su uso es recomendado dentro del marco de un estudio clínico.

La terapia de combinación pentoxifilina más ciprofloxacina y dexametasona (PCD) y esta más amifostina han demostrado una respuesta en la serie eritroide de hasta un 30% en varios estudios clínicos, por eso su uso es recomendado solamente en este contexto (85).

#### **2.12.10 Terapia Antiapoptósica.**

La prevención de la muerte celular programada puede mejorar el conteo sanguíneo en la sangre periférica y por ende mejorar la hematopoyesis en los pacientes con SMD. Varios estudios indican que los niveles de FNT en la médula ósea en los SMD son más altos que lo normal (86), lo cual cataliza la apoptosis, de esta manera, al reducir la muerte celular con terapia anti-FNT mejoraría el conteo sanguíneo, por supuesto, que se corre el riesgo de inmortalizar un clon maligno si la apoptosis es también un mecanismo de defensa del organismo.

Terapia anti-FNT con etanercept (Enbrel®) o infliximab (Remicade®) ha sido probada y son muy pocos los pacientes que tienen una respuesta a esta terapia, los resultados son heterogéneos y se ha reportado mielosupresión lineal o multi-lineal (87) (88). Por los momentos no hay reportes acerca de los resultados del la adalimumab (Humira®) en los SMD.

### **2.12.11 Tratamiento de soporte.**

El tratamiento de soporte es el aspecto más importante en el manejo de los pacientes con SMD con buen pronóstico y para aquellos cuya edad y/o estado de salud los excluyen de otras formas de terapia más intensa. La meta es lograr reducir la morbilidad y la mortalidad y al mismo tiempo que proveer una calidad de vida aceptable.

La terapia de soporte consiste en administración de antibióticos de amplio espectro y transfusiones de hematíes leuco-reducidas para el tratamiento de la anemia sintomática, y de plaquetas para el tratamiento de la trombocitopenia severa o sangrado trombocitopenico. Para evitar o reducir la excesiva acumulación de hierro, debido al número recibido de transfusiones de glóbulos rojos, los pacientes deben ser tratados con terapia con agentes quelantes del hierro a fin de evitar la hemosiderosis o la hemacrosis. El momento óptimo de comenzar esta terapia no está establecido, pero frecuentemente es iniciada después de haber recibido de 25 a 30 U de células rojas. La desferrioxamina (Desferal®) es el único agente quelador de hierro aprobado por la FDA, su uso es dificultoso por que se administra vía parenteral, infundido en 8-12 horas, 5-7 días a la semana y es de alta toxicidad ótica y retinal. En el presente dos agentes queladores de hierro, deferiprona (Ferriprox®) y deferasirox (Exjade®), se encuentran en ensayos y su administración por vía oral extendería los beneficios de la

terapia de quelación de hierro a una mayor cantidad de pacientes que no la pueden recibir actualmente (89).

Cuando se desarrollan infecciones en un paciente neutropénico con SMD, este debería ser tratado como cualquier otro paciente con neutropenia febril. Profilaxia antibacteriana en los SMD sólo está indicada en el periodo pre y post trasplante de CPH.

#### **2.12.12 Terapias emergentes**

Ya que múltiples anormalidades biológicas contribuyen a las citopenias en los SMD, se continúa investigando y ensayando con diferentes agentes modificadores de la respuesta biológica. Actualmente, se realizan ensayos clínicos con drogas de las diferentes categorías terapéuticas, las cuáles han mostrado buena potencialidad en otras hemopatías u otros procesos neoplásicos tales como: inhibidores de la enzima farnesil transferasa (IFT), inhibidores de la histona deacetilasa, trióxido arsénico y ácido valproico, entre otros.

## **2.13 Complicaciones del TCPH**

### **2.13.1 La enfermedad injerto contra huésped (EICH)**

El rechazo y la EICH son reacciones inmunológicas mediadas fundamentalmente por linfocitos T. Los linfocitos T del receptor son los responsables del rechazo del injerto, mientras que los del donante son los responsables del EICH. El determinante más importante de ambas reacciones es el grado de disparidad genética entre donante y receptor.

La EICH es la complicación más frecuente y temida del TMO. Las manifestaciones obedecen a las lesiones producidas por los linfocitos T activados por los antígenos de histocompatibilidad del donante presentes en el paciente. Se distinguen dos formas de EICH, la aguda, que normalmente se presenta en los 100 primeros días del TCPH y afecta de 30 a 70% de los TCPH HLA idénticos y puede ser causa indirecta de muerte en una elevada proporción. Aumenta en frecuencia e intensidad con la edad del paciente y el grado de disparidad HLA. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son las cutáneas (exantema máculo-papuloso y eczematoide, hiperpigmentación, alopecia), membranas mucosas (xerostomía, keratoconjuntivitis sicca), tracto GI (anorexia, malabsorción, diarrea, dolor abdominal), sistema GU (vaginitis no infecciosa, atrofia vaginal), hepática (hiperbilirubinemia, transaminitis, colangitis, aumento de las fosfatasas alcalinas), sistema músculo-esquelético (artralgias), hematológico (trombocitopenia, eosinofilia, citopenias autoinmunes), pulmón (bronquiolitis obliterante con neumonía en

organización). Para prevenir la EICH se emplean dos tipos de medidas: 1) Inmunosupresión con metotrexate o ciclosporina, o ambos. El manejo debe ser cuidadoso y vigilante por los efectos tóxicos. 2) Depleción de células T en la MO infundida, en estos casos se debe tomar en cuenta el número de células T, ya que, cuando la disminución es menor de 1%, la incidencia de EICH disminuye, pero aumenta el número de rechazos.

La EICH crónica suele desarrollarse en pacientes que han padecido la forma aguda. Un análisis reciente del Fred Hutchinson Cancer Research Center de pacientes con SMD, quienes recibieron TCPH mostró incidencias acumulativas de EICH agudo y crónico de 80% y 82% respectivamente (90); sin embargo, otros estudios reportan incidencias mucho mas bajas, alrededor de 35% y 52% respectivamente (91). Las manifestaciones clínicas son polimorfas, con aparición de patología autoinmune afectando fundamentalmente: piel, boca, hígado, ojos, tracto respiratorio, sistema neuromuscular y tracto gastrointestinal. Así mismo, se observa una inmunodeficiencia sostenida con aumento de población linfocitaria T supresoras, cociente CD4 y CD8 disminuido (92), más otras anomalías inmunológicas (complejos inmunes circulantes, aloanticuerpos, deficiencia selectiva de inmunoglobulinas, etc. La eosinofilia junto a anemia y trombocitopenia autoinmune son hallazgos frecuentes. No son infrecuentes las secuelas: contracturas musculares y alteraciones de piel y mucosas.

El tratamiento durante un período con ciclosporina A, metotrexate y prednisona suele ser el tratamiento estándar para tratar la EICH. Actualmente, se han desarrollado nuevas esquemas de tratamiento como el trasplante de intensidad reducida y fármacos como el dipropionato de beclometasona los cuales han tenido un éxito mayor en la profilaxis de la EICH (93) (94).

### **2.13.2 Complicaciones infecciosas**

Durante los días que preceden a la restauración de la actividad hematopoyética los pacientes son particularmente susceptibles a infecciones por bacterias, virus y hongos; debido a la pérdida de la integridad de la barrera cutáneo-mucosa (inserción de catéteres venosos centrales, mucositis y otros), así como por la granulocitopenia y la disminución del número y función de los linfocitos que lleva consigo un aumento de la reactivación de gérmenes intracelulares (*Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii*, Citomegalo-virus y Herpes) y facilidad para la infección por gérmenes encapsulados Gram-positivos como el *Streptococcus pneumoniae*. El riesgo de infección se reduce mediante el aislamiento en ambientes estériles, cuidadosa asepsia en el manejo de los pacientes, administración de alimentos pobres en gérmenes y descontaminación intestinal con antibióticos no absorbibles. Ante la sospecha de infección se debe iniciar antibioticoterapia empírica, enérgica y al obtenerse cultivos positivos, iniciar terapia según la sensibilidad del germen aislado.

Se distinguen tres períodos: 1) En la fase inmediatamente posterior a la implantación del injerto (del día 0 al +30) debido a la intensa neutropenia, pasan a primer término las infecciones por bacterias, sobre todo Gram-positivas, relacionadas con el uso de catéter venoso central; otra infección frecuente es la ocasionada por hongos. 2) En la fase intermedia (día +30 hasta el + 100) las infecciones están en relación con el estado de inmunodeficiencia y la presencia de EICH y su tratamiento inmunosupresor. Las infecciones características de este período son las producidas por citomegalovirus (CMV) y *Pneumocistis carinii*. En particular, es temible el CMV, por ser una de las causas más frecuentes de neumonía intersticial con 20% de mortalidad en todas las series. 3) En la fase tardía (después del día + 100), las infecciones están relacionadas con la falta de recuperación de la inmunidad celular y humoral, en particular, los pacientes afectados de EICH crónica están expuestos a la acción patógena de gérmenes oportunistas bacterianos, micóticos y virales, siendo las más frecuentes las producidas por bacterias encapsuladas, así como de la reactividad del virus Varicela zoster (VZV). Por ello se recomienda la administración profiláctica de antivirales como Ganciclovir, antifúngicos como el Fluconazol y antiparasitarios como el Cotrimoxazol.

### **2.13.3 Complicaciones por toxicidad derivada de los tratamientos administrados.**

**Mucositis:** De los efectos secundarios de la irradiación corporal total a corto y medio plazo, se destaca la mucositis, con dolor, vómitos y diarrea que puede confundirse con la manifestación de EICH.

**Neumonitis bilateral.** Es quizás la complicación más grave. En su aparición juega un papel importante la irradiación. El fraccionamiento de la dosis ha contribuido a una disminución en la incidencia. . Otras causas a considerar son las infecciones por CMV y Pneumocistis carinii. En estos casos la mortalidad es elevada.

**Cistitis hemorrágica grave.** Es consecuencia de la Ciclofosfamida a altas dosis. Esta complicación se puede evitar mediante una hidratación adecuada, incrementando la diuresis, alcalinizando la orina y con la acción protectora del MESNA (Uromitexan).

**Cardiotoxicidad y toxicidad renal.** Como efectos secundarios de los fármacos mencionados anteriormente.

**Enfermedad veno-oclusiva hepática (EVO).** Es otra temible complicación en el período post-transplante. Está relacionada con la administración de citostáticos y con la irradiación. Suele presentarse en 25 a 50% de los casos, entre una y tres

semanas del TCPH y se caracteriza por: ictericia, aumento de peso, hepatomegalia y ascitis, acompañados por elevación de las cifras de bilirrubina y de transaminasas; puede complicarse con insuficiencia cardíaca y encefalopatía. Es debida al daño endotelial producido por el acondicionamiento y la liberación del factor de necrosis tumoral alfa, que determina una coagulación intravascular localizada produciendo microtrombos y obstrucción de vénulas y sinusoides hepáticos. La obstrucción post sinusal produce una hipertensión intra hepática y hepatomegalia. La mortalidad es de 30 a 40%. Se observa más en pacientes con hepatopatía previa, intensidad del acondicionamiento, empleo de fármacos como la Vancomicina, Anfotericina y Aciclovir. La profilaxis consiste en el empleo de heparina en perfusión continua durante el acondicionamiento. El tratamiento se basa en forzar la diuresis, administración de albúmina y asegurar la perfusión renal (95).

**Efectos tardíos:** a) Enfermedad pulmonar: bronquitis obliterante en 10 a 15% de los pacientes con EICH crónica, en los dos primeros años del trasplante. b) alteraciones endocrinas: afectación tiroidea e hipotiroidismo en 12 a 56% de los pacientes que reciben ICT. No se ha descrito deficiencia de hormona de crecimiento en los que se acondicionan sólo con quimioterapia (50-60% con ICT). c) Disfunción gonadal en prepúberes. d) Posibilidad de desarrollar tumores se estima en 0.6/100 personas y año, siendo 6% a los 15 años de los acondicionados con quimioterapia y 20% de los que recibieron ICT.

El rechazo, la EICH, las infecciones y la toxicidad de los tratamientos, son las causas principales de que los trasplantes alogénicos de células hemopoyéticas tengan aún una tasa de mortalidad todavía excesivamente alta, entre 20 y 30% en los primeros tres meses en la mayoría de los estudios.

## 2.14 Hipótesis

El conocimiento actual sobre los SMD es aún incipiente desde el punto de vista etiológico y epidemiológico. La investigación propuesta persigue como fin último, el desarrollo de esta tesis doctoral en bases a las siguientes hipótesis:

**Hipótesis: “Debido a las características demográficas de Venezuela, con una población en su mayoría joven, un bajo porcentaje de personas de tercera edad y una mayoría del sexo femenino, el éxito de los TCPH en los casos de los SMD realizados en la UTMO, es similar y hasta superior a los otros centros de TCPH en el mundo; medido en términos de mortalidad, sobrevida, remisión completa e incidencia de complicaciones”**

Al finalizar la investigación se espera haber logrado la verificación o negación de la hipótesis enunciada anteriormente.

## **CAPÍTULO III**

### **METODOLOGÍA**

#### **3.1 Tipo de investigación**

Por los objetivos que se persiguen en esta investigación, la misma se puede caracterizar como una investigación descriptiva, ya que se centra en la descripción de las características de los SMD tratados con TCPH en la UTMO, pero también presenta las características de una investigación confirmatoria, pues, busca verificar las hipótesis antes enunciadas; la metodología para contrastar las hipótesis ha sido utilizar los casos reportados en otros centros a nivel mundial, con datos cuantitativos y descriptivos.

Por otra parte, la investigación se enmarca dentro del paradigma cuantitativo, ya que, lo que guía al investigador es apreciar la realidad del fenómeno a investigar, a través de las expresiones numéricas que capten la esencia del hecho. Para el caso de los SMD se cuantifica el éxito del tratamiento con TCPH a través de la mortalidad ó evolución del paciente, en términos de remisión parcial o total de la enfermedad, o de la repuesta ineficaz del tratamiento recibido.

La investigación tendrá un enfoque empírico analítico, pues la comprensión del fenómeno a su vez, partirá de la observación y análisis de las características de los SMD ya nombrados, que serán el objeto concreto de la investigación. La metodología comparativa resulta muy adecuada para constatar empíricamente las tres hipótesis generales derivadas del marco teórico. El fenómeno en sí, se manifiesta de tal forma que puede ser observado y evaluado a través de mediciones elaboradas para tal efecto. Por lo tanto está sujeto a confirmación empírica, pues, puede ser definido por características que se pueden medir y a su vez catalogar en atributos específicos sólo para tal fenómeno. Al ser observados, pueden ser por lo tanto analizados analíticamente mediante un proceso hipotético deductivo, sobre la base de sus consecuencias observacionales, que son las referenciadas en la teoría existente acerca de los SMD. El marco que sustenta lo anterior es el enfoque epistemológico llamado positivismo lógico, que se sustenta en el principio básico de que todo conocimiento debe ser verificado empíricamente y analizado en base a la lógica analítica.

### **3.2 Diseño de la investigación**

La investigación es de carácter no experimental, de tipo retrospectivo-prospectivo, en donde los pacientes con SMD serán investigados en base a sus características clínico epidemiológicas y a la evolución que presentaron después de ser sometidos al tratamiento de TCPH.

### **3.3 Universo y muestra.**

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y lineal, en 22 pacientes con Síndromes Mielodisplásicos, intervenidos mediante el trasplante de células progenitoras hemopoyéticas de sangre periférica o de la médula ósea en el servicio de Hematología del Hospital “Dr. Enrique Tejera”, desde Octubre de 1988 a Diciembre de 2005. Se analizaron edad, sexo, cuadro clínico, niveles sanguíneos, complicaciones y evolución post-operatoria. El doble carácter de investigación retrospectiva y prospectiva, se debe a que 3 pacientes ingresaron a la UTMO con SMD para el TCPH durante el proceso de investigación y desarrollo de la Tesis Doctoral, y quienes fueron incluidos en la investigación.

Se consideró como parte de esta muestra a todos los pacientes que cumplieran con los criterios del grupo FAB y/o WHO con respecto a los SMD.

Las variables estudiadas se definieron de la siguiente forma: la edad en años cumplidos, el sexo en femenino o masculino y los diferentes sub-tipos de SMD. La evaluación de los pacientes se realizó mediante técnicas de citometría de flujo, inmunoensayo, biopsia de la MO y análisis del frotis de SP. La evolución post-operatoria se condujo en la consulta de seguimiento y se consideró como remisión completa de la enfermedad: la ausencia de enfermedad extra médular, no blastos en circulación y MO con menos de 5% de blastos.

### **3.4 Técnicas e instrumentos de la recolección de la información**

Los datos se obtuvieron a través de la revisión documental de las historias clínicas de los pacientes constituyentes del universo ya citado. El vaciado de la información se realizó en un protocolo elaborado para tal efecto; en donde se recogió la información pertinente para lograr los objetivos del estudio (ver anexo E) y complementada con la información existente del protocolo de seguimiento de los SMD forma 095 (9/95) del Centro de Referencia Mundial de Enfermedades Mielodisplásicas y Mieloproliferativas de la Universidad de Winsconsin, Estados Unidos.

De los documentos anteriores se obtendrá información sobre los siguientes aspectos: edad, sexo, medidas antropométricas, tipo sanguíneo del paciente, así como las características clínicas de la enfermedad, en donde se incluye el tipo de SMD, biopsia de médula ósea, signos y síntomas asociados al SMD, hallazgos hematológicos al momento del diagnóstico, en la preparación para el trasplante y después de éste, complicaciones por el acondicionamiento durante y después del trasplante. También, se recolectarán resultados del estudio citogenético y de los antígenos eritrocitarios, histocompatibilidad de médula ósea entre el paciente y el donante, características del tipo de trasplante, incluyendo: procedencia, celularidad obtenida e infundida, evolución del paciente después del trasplante, así como las fechas del diagnóstico, trasplante, alta o muerte del paciente.

Cabe agregar que los sobrevivientes al TMO son pacientes que deben controlarse de por vida, lo que asegura en gran medida el poder obtener información de los mismos para cubrir cualquier aspecto que se desee, sobre todo en lo relacionado con su evolución y su influencia en las actividades rutinarias, para conocer de cerca el tipo y calidad de vida que disfrutaban después del tratamiento utilizado. Esta información se recolectará sin seguir objetivos del proyecto, pues sólo tendrá un carácter exploratorio y no concluyente en cuanto a los objetivos planteados.

### **3.5 Técnicas de análisis de la información**

Para el análisis de la información se seguirán dos procedimientos. El primero tiene que ver con la semiología médica de los SMD, tratamiento con TCPH y evolución de los pacientes trasplantados. Es un análisis clínico epidemiológico especializado, en donde no hay una técnica específica sino la conjunción de diferentes conocimientos, para poder luego realizar el análisis de la enfermedad y su evolución después del TCPH.

El análisis anterior se complementará con el análisis cuantitativo de tipo estadístico, para lo cual se emplearán técnicas estadísticas de análisis de información dentro del contexto de la investigación. Es decir, los datos serán analizados en relación a la especificidad del objeto de investigación. El empleo de las técnicas estará relacionado con la naturaleza de la información. En este sentido, se utilizarán técnicas de análisis descriptivo y comparativo de tipo paramétrico y no paramétrico,

así como de estadística inferencial, a ser usada en la medida de poder hacer proyecciones de la información analizada. Esto con el propósito de facilitar la teorización del objeto de la investigación.

## **CAPITULO IV**

### **PRESENTACION DE RESULTADOS**

#### **4.1 Evaluación de los resultados de los TCPH en Venezuela (UTMO – CHET).**

En la Unidad de Transplante de Médula Ósea (UTMO) de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” (CHET) se han realizado hasta la presente fecha 162 TCPH en diversas enfermedades hematológicas. A partir del 23-04-1988 hasta el 31-12.2005 se realizaron 22 transplantes en SMD. La edad de los pacientes, dentro del rango de 6 a 69 años (promedio 30 años) los cuales se distribuyeron según la edad: 5 pacientes < 18 años (22,72%), 18 años ≤ 15 pts < 60 años (68,18%) y 2 pts > 60 años (9,09 %). En cuanto al sexo hubo predominio en las hembras, ya que de 22 transplantes, 14 correspondieron al sexo femenino (63,63%) y 8 al sexo masculino (36,37%).

El tipo de SMD predominante correspondió a los hipoplásicos no clasificables con 11 casos (3 de ellos asociados a HPN, de estos 3, uno es secundario a AA) (50%), AREBt 3 casos (1 secundario a Ca mama) (13,63%), AR 2 casos (9,09%), RAEB 2 casos (9,09%), ARSA, LMMC, del 5q y CRDM 1 caso cada uno (4,54%) respectivamente.

De los 22 casos 16 presentaron hipo celularidad y 6 hiper celularidad. La condición hematológica al ingreso fue HB (g/dl) fue de  $7,5 \pm 3,22$ , mediana 7,5; con respecto a los glóbulos blancos ( $\text{mm}^3$ ) fue de  $7.868 \pm 6.865$  y mediana 4.600; las plaquetas  $105.072 \pm 133.059$  y mediana 33.500. El estudio citogenético mostró 19 pacientes con cariotipo normal, un paciente con anomalía del 5q, uno con delección 21q -8 -22 y otro con 47xyy.

El tipo de acondicionamiento recibido por los pacientes fue: BuCy 17 pts (77,3%); fludarabina/melfalan 3 pts (13,6%), BuCy más fludarabina 1 pts (4,5%), Cy/ICT 1 pts (4,5%). Los tipos de trasplantes realizados: 11 aloMO (50%), 7 aloSP (31,8%) y 4 mini-alloSP (18,2%).

Las principales complicaciones luego del trasplante fueron: infecciones bacterianas, micóticas y/o virales en 12 pts (54,5%), toxicidad renal en 8 pts (36,4%), hemorragias en 8 pts (36,4%), EICH agudo y/o crónico 9 pts (40,9%) y VOD en 4 pts (18,2%).

La recuperación hematológica fue relativamente rápida en la mayoría de los casos y sin mayor diferencia entre pacientes que recibieron CPH-MO y los que recibieron CPH-SP. La primera evidencia de injerto con respecto a los neutrófilos >

500 mm<sup>3</sup>, el rango osciló entre 10 y 38 días con un promedio de 21 días y desviación estándar de 8 días, los niveles plaquetarios > 20.000 mm<sup>3</sup> aparecieron entre 7 y 30 días con promedio y desviación de 18 y 7 días respectivamente.

Del total de los pacientes sometidos a TCPH, 12 fallecieron (54,54%) durante los primeros 23 meses luego de haber recibido el trasplante.; 3 pts fallecieron debido a enfermedad veno-oclusiva hepática, 2 por fallo renal, 3 murieron por sepsis “sepsis neutropénica”, 1 trombosis por del seno cavernoso), 1 paciente falleció por fallo cardíaco, EICHc fue la causa de muerte de 2 pts y un paciente murió por falla hepática.

Al 31-12-2005, 10 pacientes continúan con vida y en remisión completa (RC) para una tasa de sobrevida de 45,46% con un promedio de sobrevida de 2.455 días y mediana de 1657 días; RC es definida por la ausencia de enfermedad extra medular, MO con menos de 5% de blastos y su ausencia en circulación.

#### 4.2 Presentación de tablas y gráficas.

TABLA 11

SÍNDROME MIELODISPLÁSICO  
DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN EDAD Y SEXO

UNIDAD DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSEA CIUDAD HOSPITALARIA  
“DR. ENRIQUE TEJERA. VALENCIA. ESTADO CARABOBO. 1988 – 2005.

<i>EDAD (AÑOS)</i>	<i>SEXO</i>		TOTAL (%)
	FEMENINO F (%)*	MASCULINO F (%)*	
6 – 17	3 (60,0)	2 (40,0)	5 (22,7)
18 – 40	8 (66,6)	4 (33,4)	12 (54,6)
41 – 60	3 (100,0)	0 ( 0,0)	3 (13,7)
60 0 MÁS	0 ( 0,0)	2 (100,0)	2 ( 9,0)
TOTAL	14 (63,6)	8 (36,4)	22 (100.0)

\*Porcentaje en relación a subtotaes horizontales.

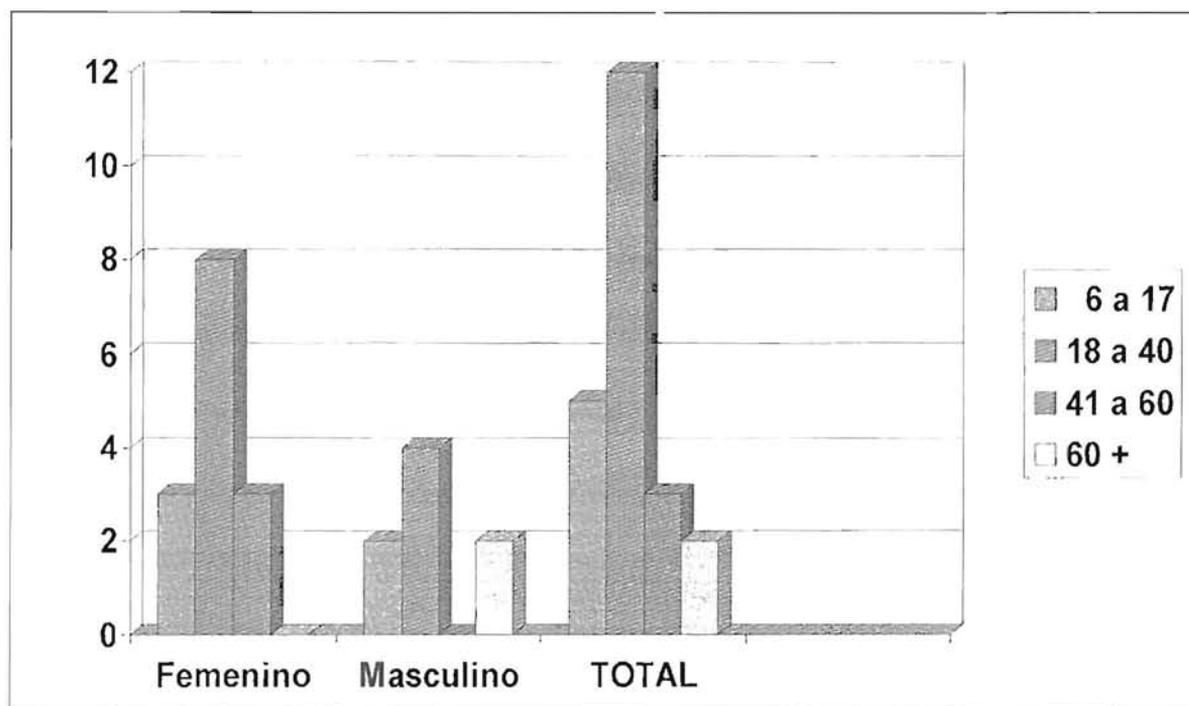
Fuente: Historias clínicas de la UTMO del Hospital Dr. Enrique Tejera.

En el período de estudio se trataron con transplante de células hematopoyéticas a veintidós pacientes con síndrome mielodisplásico (SMD), de los cuales 14 (63,6%) eran del sexo femenino y el restante 36,4%, ocho pacientes eran del sexo masculino.

Con respecto a la edad, el grupo mayoritario fue el comprendido entre 18 y 40 años, siendo 12 pacientes para un 54,6%, siguiendo el grupo de 6 a 17 años con 5 pacientes para un 22,7%, mientras que los paciente restantes se repartieron en 3 pacientes (13,7%) para las edades de 41 a 60 años y dos pacientes  $\leq$  60 años o más para un 9,0%.

En los grupos de edad siguientes, de 6 a 17 años, de 18 a 40 años y de 41 años a 60 años, predominaron las hembras con porcentajes respectivos de 60,0%, 61,5% y 100,0%. El sexo masculino predominó sólo en el grupo de 60 años o más (100,0%).

GRÁFICA 1  
SÍNDROME MIELODISPLÁSICO  
DISTRIBUCIÓN SEGÚN EDAD Y SEXO



Fuente: Historias clínicas de la UTMO del Hospital Dr. Enrique Tejera.

TABLA 12

## SÍNDROME MIELODISPLÁSICO

DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN PROCEDENCIA GEOGRÁFICA

UNIDAD DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSEA CIUDAD HOSPITALARIA  
“DR. ENRIQUE TEJERA. VALENCIA. ESTADO CARABOBO. 1988 – 2005.

<i>PROCEDENCIA GEOGRÁFICA</i>	TOTAL (%)
CARABOBO	5 (22,7)
SUCRE	3 (13,6)
APURE	2 (9,1)
ARAGUA	2 (9,1)
ZULIA	2 (9,1)
BOLÍVAR / FALCÓN / GÜARICO / LARA / MIRANDA / NUEVA ESPARTA / TÁCHIRA / TRUJILLO (1 c / u)	8 (36,4)
TOTAL	22 (100.0)

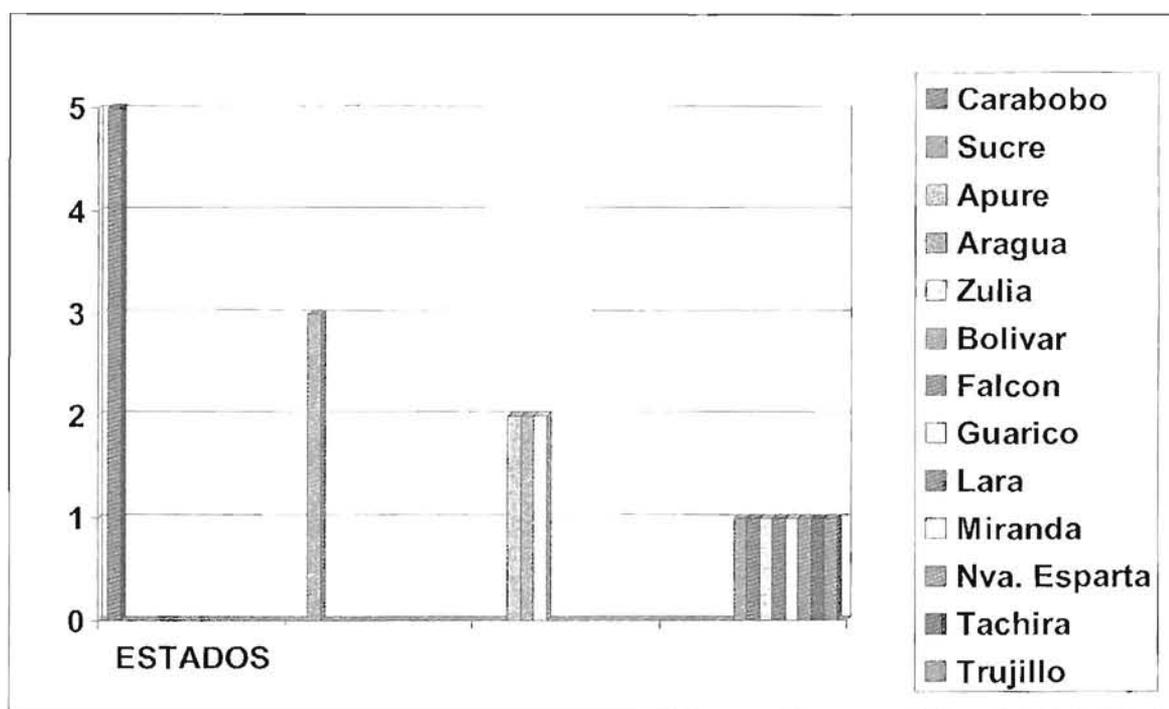
Fuente: Historias clínicas de la UTMO del Hospital Dr. Enrique Tejera.

El estado que aportó más pacientes fué el estado Carabobo con cinco (22,7%) pacientes, seguido por el estado Sucre con tres (13,6%) pacientes, mientras que de Apure, Aragua y Zulia procedieron dos (9,1%) pacientes cada uno y con un paciente cada uno los siguientes estados: Bolívar, Falcón, Guárico, Lara, Miranda, Nueva

Esparta, Táchira y Trujillo, para totalizar conjuntamente ocho pacientes para un 36,4%.

GRÁFICA 2

SÍNDROME MIELODISPLÁSICO  
DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN PROCEDENCIA GEOGRÁFICA



Fuente: Historias clínicas de la UTMO del Hospital Dr. Enrique Tejera.

TABLA 13

## SÍNDROME MIELODISPLÁSICO

DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN  
TIPO DE SÍNDROME MIELODISPLÁSICO

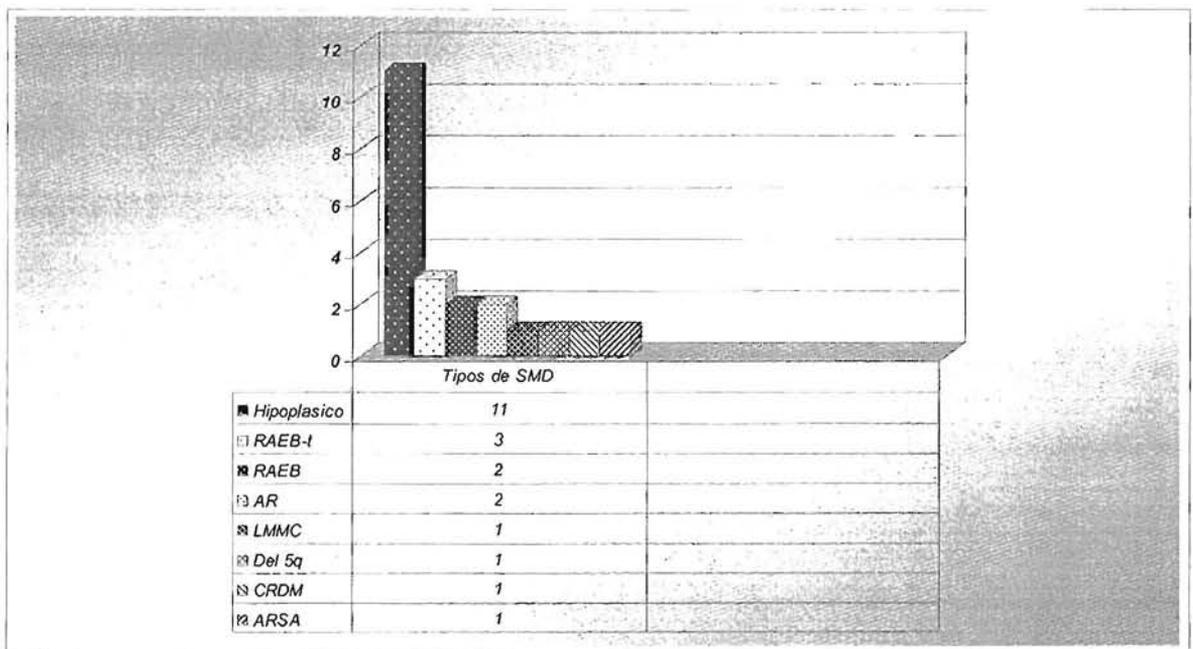
UNIDAD DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSEA CIUDAD HOSPITALARIA  
“DR. ENRIQUE TEJERA. VALENCIA. ESTADO CARABOBO. 1988 – 2005.

<i>TIPO DE SÍNDROME MIELODISPLÁSICO</i>	TOTAL (%)
HIPOPLÁSICO no clasificable	11 (50,0%)
AREBt	3 (13,6%)
AREB	2 (9,0)
AR	2 (9,0)
ARSA	1 (4,6)
LMMC	1 (4,6)
Del 5q	1 (4,6)
CRDM	1 (4,6)
TOTAL	22 (100.0)

Fuente: Historias clínicas de la UTMO del Hospital Dr. Enrique Tejera.

De los veintidós pacientes que fueron investigados, once (50%) de ellos presentaron SMD hipoplásico no clasificable, 3 pts con SMD subtipo AREBt (13,6%), 2 casos cada uno AREB y AR (9%) respectivamente; un caso (4,6%) de cada uno de los siguientes subtipos: ARSA, LMMC, del 5q y CRDM.

GRÁFICO 3  
SÍNDROME MIELODISPLÁSICO  
DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN SUBTIPO DE SMD



Fuente: Historias clínicas de la UTMO del Hospital Dr. Enrique Tejera

TABLA 14

## SÍNDROME MIELODISPLÁSICO

DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN TIPO DE SÍNDROME MIELODISPLÁSICO Y EDAD

UNIDAD DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSEA CIUDAD HOSPITALARIA "DR. ENRIQUE TEJERA.  
VALENCIA. ESTADO CARABOBO. 1988 – 2005.

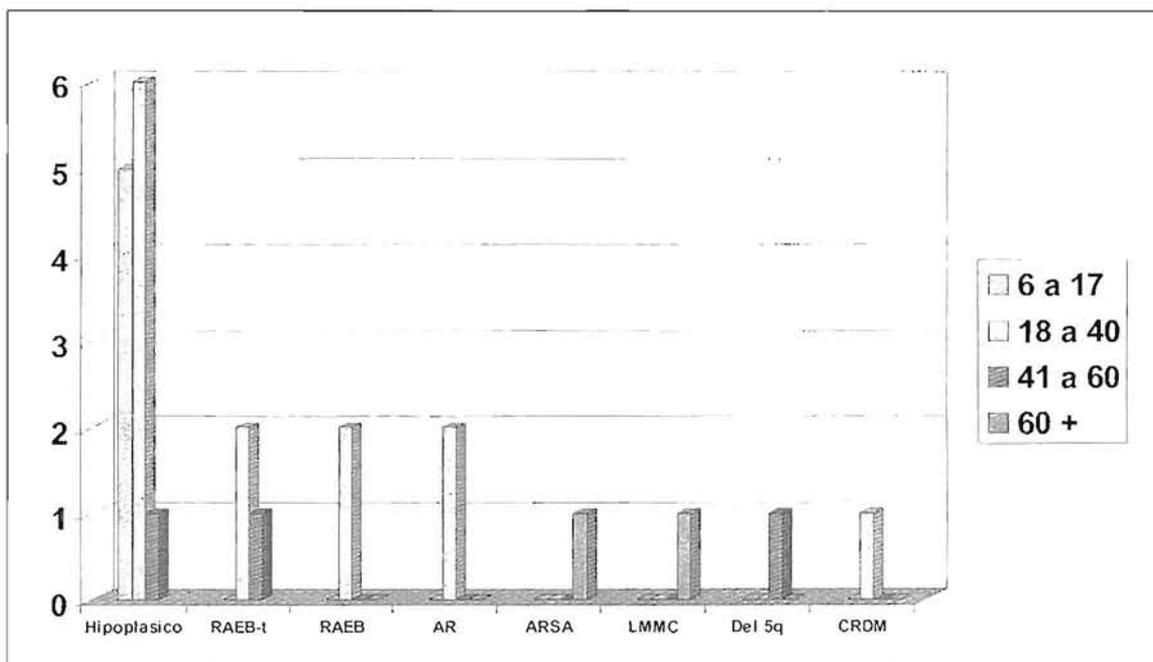
<i>SÍNDROME MIELODISPLÁSICO</i>	<i>EDAD (AÑOS)</i>				<i>TOTAL (%)</i>
	<i>6 – 17 F (%)*</i>	<i>18 – 40 F (%)*</i>	<i>41 – 59 F (%)*</i>	<i>60 O MÁS F (%)*</i>	
<i>HIPOPLÁSICO</i>	5 (100,0)	5 (41,6)	1 (33,3)	0 (0,0)	11 (50,0)
<i>AREBt</i>	0 (0,0)	2 (16,7)	1 (33,3)	0 (0,0)	3 (13,6)
<i>AREB</i>	0 (0,0)	2 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (9,1)
<i>ANEMIA REFRACTARIA</i>	0 (0,0)	2 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (9,1)
<i>ARSA</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	1 (4,5)
<i>LMMIC</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	1 (4,5)
<i>Del 5q</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	1 (4,5)
<i>CRDM</i>	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,5)
<i>TOTAL</i>	5 (22,7)	12 (54,5)	3 (13,7)	1 (4,5)	22 (100,0)

\*Porcentaje en relación a subtotales verticales

Fuente: Historia clínicas de la UTMO del Hospital Dr. Enrique Tejera.

De los veintidós pacientes que fueron investigados, 11 de ellos presentaron SMD hipoplásico no clasificable (50%), de estos cinco pts (100,0%) en el grupo de 6 a 17 años; cinco (41,6%) en el grupo de 18 a 40 años y uno (33,3%) en la categoría de 41 a 60 años. Los SMD subtipo RAEBt (13,6%) fueron tres pacientes, de los cuales dos (16,7%) estuvieron en el grupo de 18 a 40 años y uno (33,3%) en los de 41 a 60 años. Los dos pacientes con SMD subtipo RAEB (9,1%) se ubicaron en el grupo de 18 a 40 años (16,7%) al igual que los dos (16,7%) pacientes con AR (9,1%). El paciente con ARSA (4,5%) se encontró en el grupo de 60 años o más (50%), el otro paciente de este mismo grupo de edad reporto LMMC (4,5); mientras que un paciente con SMD con alteración cromosómica del 5q (4,5%) fué en el grupo 41 a 60 años y por último, el paciente con CRDM (4,5%) fue hallado en el grupo de 18 a 40 años (8,3%).

GRÁFICA 4  
 SÍNDROME MIELODISPLÁSICO  
 DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN SUBTIPO DE SMD Y EDAD



Fuente: Historias clínicas de la UTMO del Hospital Dr. Enrique Tejera.

TABLA 5

## SÍNDROME MIELODISPLÁSICO

DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN  
TIPO DE SÍNDROME MIELODISPLÁSICO Y SEXO

UNIDAD DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSEA CIUDAD HOSPITALARIA  
"DR. ENRIQUE TEJERA. VALENCIA. ESTADO CARABOBO. 1988 – 2005.

<i>SÍNDROME MIELODISPLÁSICO</i>	<i>SEXO</i>		TOTAL (%)
	FEMENINO F (%)*	MASCULINO F (%)*	
HIPOPLÁSICOnc	6 (42,9)	5 (62,5)	11 (50,0)
AREBt	3 (21,4)	0 ( 0,0)	3 (13,6)
AREB	2 (14,3)	0 ( 0,0)	2 ( 9,1)
AR	1 ( 7,1)	1 (12,5)	2 ( 9,1)
ARSA	0 (0,0)	1 (12,5)	1 (4,5)
LMMC	0 ( 0,0)	1 (12,5)	1 ( 4,5)
Del 5q	1 ( 7,1)	0 ( 0,0)	1 ( 4,5)
CRDM	1 ( 7,1)	0 ( 0,0)	1 ( 4,5)
TOTAL	14 (63,6)	8 (36,4)	22 (100.0)

\*Porcentaje con relación a subtotales verticales.

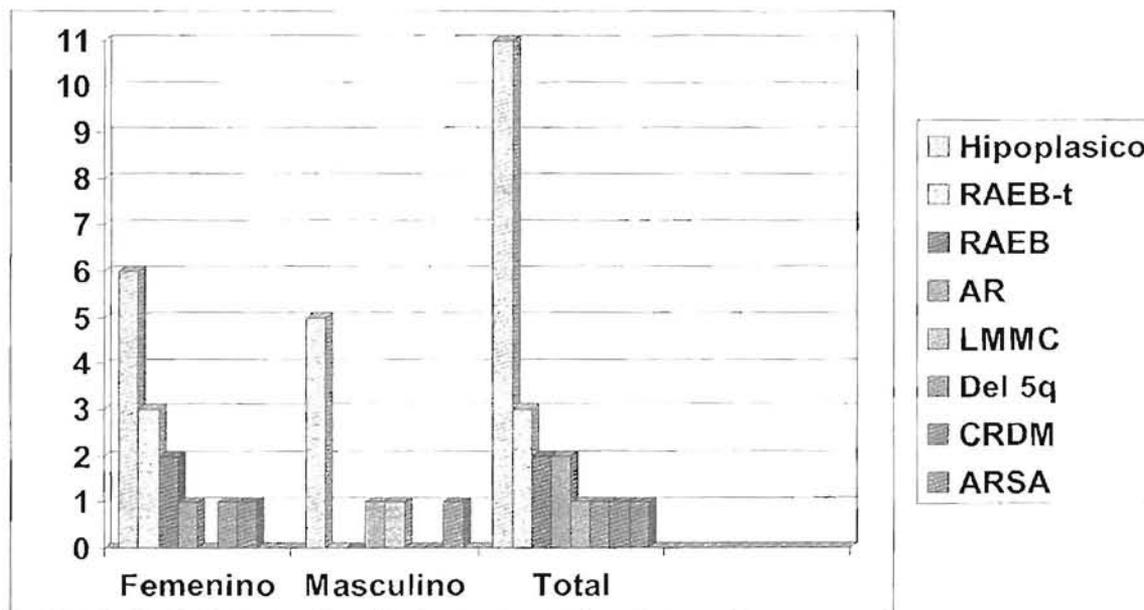
Fuente: Historias clínicas de la UTMO del Hospital Dr. Enrique Tejera.

En las catorce pacientes, predominó el SMD HIPOPLÁSICOnc con seis pts (42,9%), luego el SMD subtipo AREBt con tres pts (21,4%), dos casos (14,3%) de SMD subtipo AREB, un paciente (7,1%) con AR, al igual que el SMD con alteración cromosómica del 5q (7,1%) y el SMD subtipo CRDM (7,1%) se presentaron también en

este género. En los ocho pacientes masculinos, cinco (62,5%) fueron casos de SMD hipoplásico no clasificable, uno (12,5%) de AR, otro con ARSA (12,5%) y el restante (12,5%) SMD subtipo LMMC.

GRÁFICA 5

DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN SUBTIPO DE SMD Y SEXO.



Fuente: Historias clínicas de la UTMO del Hospital Dr. Enrique Tejera.

TABLA 16

## SÍNDROME MIELODISPLÁSICO

VALORES MEDIOS (X) Y DESVIACIÓN ESTÁNDAR (S) DE ASPECTOS  
ANTROPOMÉTRICOS AL INGRESO A LA UNIDAD

UNIDAD DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSEA CIUDAD HOSPITALARIA  
"DR. ENRIQUE TEJERA. VALENCIA. ESTADO CARABOBO. 1988 - 2005.

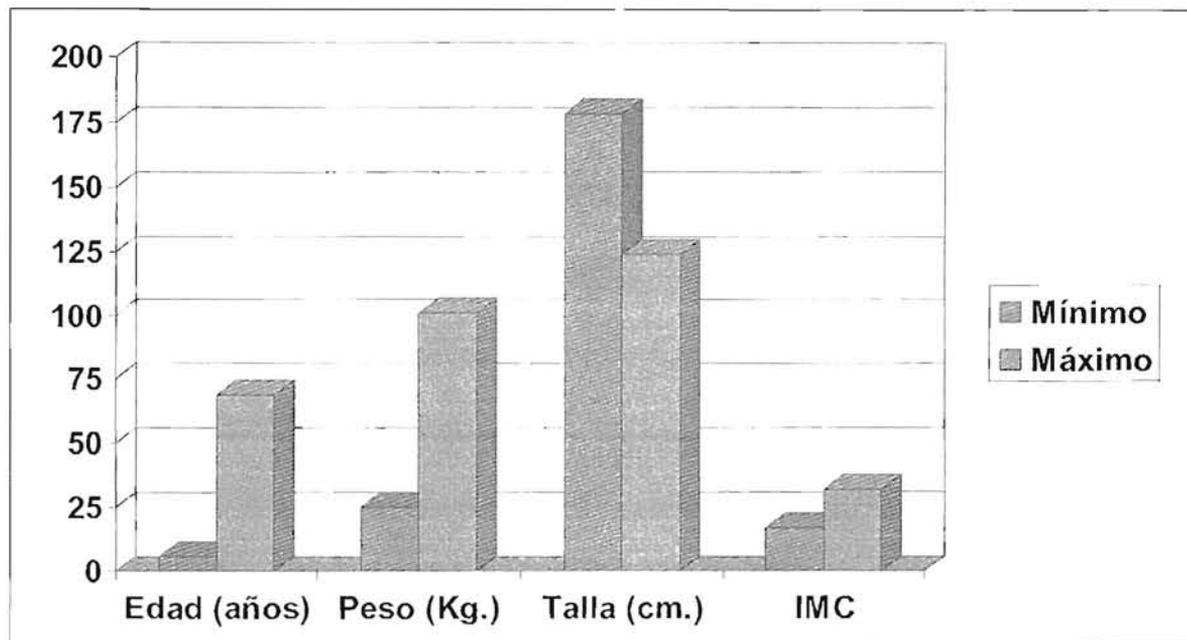
<i>ASPECTOS ANTROPOMÉTRICOS AL INGRESO A LA UNIDAD</i>	<b>MÍNIMO</b>	<b>X ± S (n = 22)</b>	<b>MÁXIMO</b>
EDAD (Años)	6	29,9 ± 15,4	69
PESO (kg)	25,0	63,5 ± 17,6	101,0
TALLA (cm)	124	159 ± 12,5	178
IMC	16,9	25,1 ± 3,6	31,8

Fuente: Historias clínicas de la UTMO del Hospital Dr. Enrique Tejera

Tal como se puede observar en la tabla 11, se muestran las características antropométricas de los pacientes al ser admitidos para su ingreso a la Unidad de Transplante, para el tratamiento del SMD.

GRÁFICA 6

VALORES MÍNIMOS Y MÁXIMOS DE ASPECTOS ANTROPOMÉTRICOS



Fuente: Historias clínicas de la UTMO del Hospital Dr. Enrique Tejera.

TABLA 17

## SÍNDROME MIELODISPLÁSICO

VALORES MEDIOS (X) Y DESVIACIÓN ESTÁNDAR (S) DE ASPECTOS  
HEMATOLÓGICOS AL INGRESO A LA UNIDADUNIDAD DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSEA CIUDAD HOSPITALARIA  
"DR. ENRIQUE TEJERA. VALENCIA. ESTADO CARABOBO. 1988 – 2005.

<i>ASPECTOS HEMATOLÓGICOS AL INGRESO A LA UNIDAD</i>	MÍNIMO	X ± S (n = 22)	MÁXIMO
GLÓBULOS ROJOS (10 <sup>3</sup> )	1350	3540 ± 1463	8180
HEMOGLOBINA (g/dL)	3,8	4,6 ± 2,3	10,1
HEMATOCRITO (%)	16	26,3 ± 4,7	36
PLAQUETAS	6000	101131 ± 133338	457000
VCM fL	84	95,6 ± 12,31	115
LEUCOCITOS mm <sup>3</sup>	1200	5400,5 ± 4631,4	8800
LINFOCITOS TOTALES (%)	16	51,1 ± 17,7	71
NEUTRÓFILOS (%)	1	37,1 ± 22,6	58
MONOCITOS (%)	0	4,0 ± 3,4	10
EOSINÓFILOS (%)	1	3,5 ± 1,6	4
BASÓFILOS (%)	0	2,3 ± 2,6	5
BLASTOS	0	0 ± 0	0
RETICULOCITOS	0,10	3,0 ± 2,1	6,57

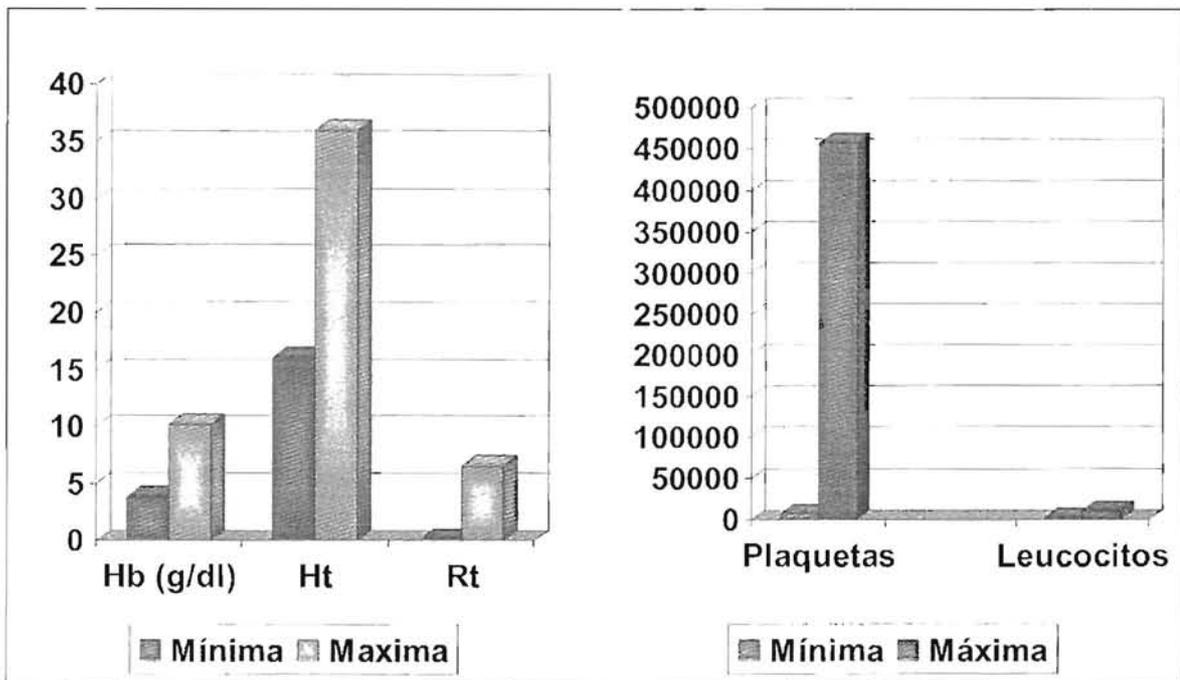
Fuente: Historias clínicas de la UTMO del Hospital Dr. Enrique Tejera.

Tal como se puede observar en la tabla 12, se dan a conocer los valores hematológicos al ingreso a la Unidad de Transplante, para el tratamiento del SMD. Se

puede apreciar, que en la mayoría de los parámetros hematológicos se presentaban valores fuera de los rangos de normalidad debido a su condición de pacientes del SMD.

GRÁFICA 7

VALORES MÍNIMOS Y MÁXIMOS DE ASPECTO HEMATOLÓGICO  
AL INGRESO A LA UNIDAD



Fuente: Historias clínicas de la UTMO del Hospital Dr. Enrique Tejera.

TABLA 18

## SÍNDROME MIELODISPLÁSICO

DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN TIPO DE SÍNDROME  
MIELODISPLÁSICO Y GRUPO SANGUÍNEOUNIDAD DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSEA CIUDAD HOSPITALARIA "DR.  
ENRIQUE TEJERA. VALENCIA. ESTADO CARABOBO. 1988 – 2005.

<i>SMD</i>	<i>GRUPO SANGUÍNEO</i>						TOTAL (%)
	A Rh+ F (%)*	A Rh- F (%)*	B Rh+ F (%)*	B Rh- F (%)*	O Rh+ F (%)*	O Rh- F (%)*	
HIPOCELnc	1 ( 8,3)	0 ( 0,0)	2 (16,7)	0 ( 0,0)	3 (25,0)	5 (41,6)	11 (50,0)
AREBt	2 (66,7)	0 ( 0,0)	1 (33,3)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	3 (13,6)
AREB	0 (0,0)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	2 (100,0)	2 ( 9,1)
AR	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	1 (50,0)	0 ( 0,0)	1 (50,0)	2 ( 9,1)
ARSA	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	1 (4,5)
LMMC	0 ( 0,0)	1 (100,0)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	1 ( 4,5)
Del 5q	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	1 (100,0)	1 ( 4,5)
CRDM	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	1 (100,0)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	1 ( 4,5)
TOTAL	3 (13,6)	1 ( 4,5)	3 (13,6)	2 ( 9,1)	3 (13,6)	10 (45,5)	22 (100,0)

\*Porcentaje con relación a subtotales horizontales.

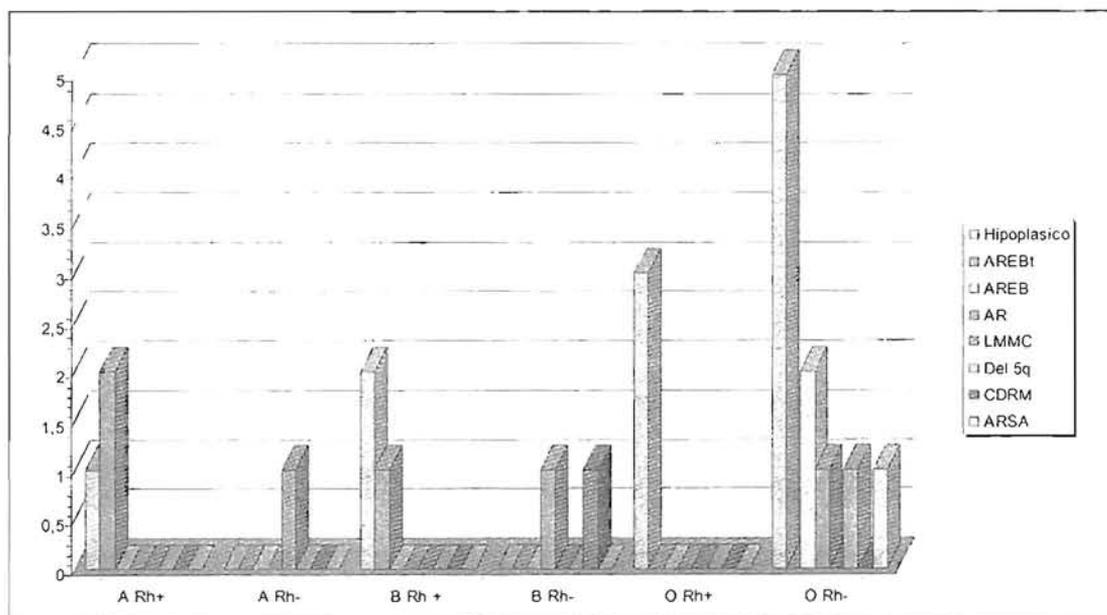
Fuente: Historias clínicas de la UTMO del Hospital Dr. Enrique Tejera.

La mayoría de los pacientes, es decir diez (45,5%) pertenecían al grupo sanguíneo O Rh-, tres (13,6%) por igual a los grupos A Rh+, B Rh+ y O Rh+, mientras que dos (9,1%) al grupo B Rh- y uno (4,5%) al A Rh-.

En los pacientes con SMD hipoplásico-nc, un paciente (8,3%) fué A Rh+, dos (16,7%) B Rh+, tres (33,3%) al grupo O Rh+ y los restantes cinco (41,6%) al O Rh-. En los tres pacientes con AREBt se determinó que dos (66,7%) era del grupo A Rh+ y uno (33,3%) B Rh+. En los dos pacientes con AREB, el paciente con alteración cromosómica del 5q y el paciente con ARSA tuvieron en un 100,0% grupo sanguíneo O Rh-. El paciente con LMMC tuvo grupo A Rh- (100,0%), con ANEMIA REFRACTARIA uno (50,0%) B Rh- y el otro (50,0%) O Rh-; para el paciente con CRDM presentó B Rh - (100,0%).

### GRÁFICA 8

DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN SUBTIPO DE SMD Y GRUPO SAGUINEO



Fuente: Historias clínicas de la UTMO del Hospital Dr. Enrique Tejera.

TABLA 19

## SÍNDROME MIELODISPLÁSICO

DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN SUBTIPO DE SMD Y PORCENTAJE DE ALTERACIONES CITOGENÉTICAS.

UNIDAD DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSEA CIUDAD HOSPITALARIA  
“DR. ENRIQUE TEJERA. VALENCIA. ESTADO CARABOBO. 1988 – 2005.

SMD	<i>Normal</i> F (%)*	<i>ANOMALIAS</i>			TOTAL (%)
		47xyy F (%)*	21q -8 -22 F (%)*	del 5q F (%)*	
Hipopláxico	11 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
AREBt	3 (13,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
AREB	(0,0)	1 (4,5)	1 (4,5)	0 (0,0)	2 (9,0)
ARSA	1 (4,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
AR	2 (9,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
LMMC	1 (4,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Del 5q	(0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,5)	1 (4,5)
CRDM	1 (4,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>TOTAL</b>	<b>19 (86,5%)</b>				<b>3 (13,5%)</b>

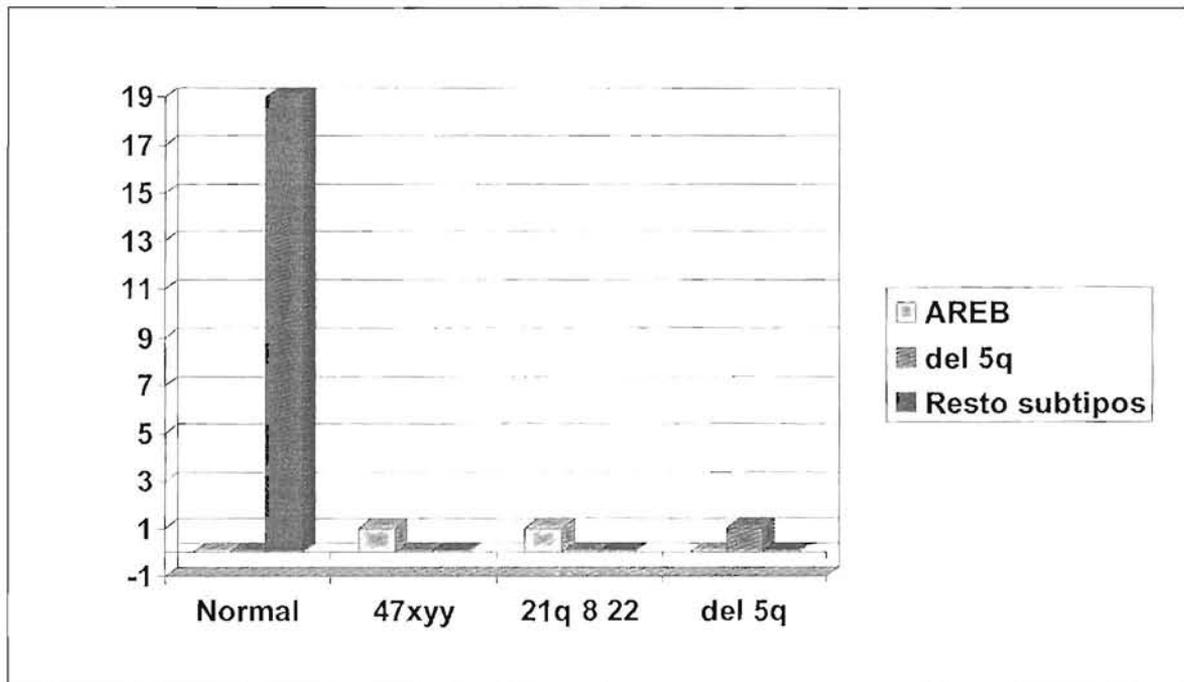
\*Porcentaje en relación a subtotales horizontales.

Fuente: historias clínicas de la UTMO del Hospital Dr. Enrique Tejera.

Sólo se detectaron tres pacientes (13,5%) con alteraciones citogenéticas asociadas; un paciente con alteración cromosómica 21q 8 22 y otro con 47 xyy, ambos diagnosticados con SMD subtipo AREB, el tercer paciente presento anomalía cariotípica del 5q.

GRÁFICA 9

DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN SUBTIPO DE SMD Y PORCENTAJE DE ALTERACIONES CITOGENÉTICAS.



Fuente: Historias clínicas de la UTMO del Hospital Dr. Enrique Tejera.

TABLA 20

## SÍNDROME MIELODISPLÁSICO

## DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN TIPO DE ACONDICIONAMIENTO

UNIDAD DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSEA CIUDAD HOSPITALARIA  
 “DR. ENRIQUE TEJERA. VALENCIA. ESTADO CARABOBO. 1988 – 2005.

<i>SÍNDROME MIELODISPLÁSICO</i>	<i>TIPO (F; %)</i>
Hipoplásico-nc	BuCy + terapia de soporte (11; 50%)
AREBt	BuCy + terapia de soporte (3; 13,6%)
AREB	Cy / ICT + terapia de soporte (1; 4,5%) BuCy + terapia de soporte (1; 4,5%)
AR	BuCy + terapia de soporte (2; 9,1%)
ARSA	BuCy + terapia de soporte (1; 4,5%)
LMMC	Fludarabina/melfalan + terapia de soporte (1; 4,5%)
Del 5q	BuCy / fludarabina + terapia de soporte (1; 4,5%)
CRDM	Fludarabina/melfalan + terapia de soporte (1; 4,5%)
TOTAL	22 (100.0)

\* Ver anexo protocolo de acondicionamiento (CHET)

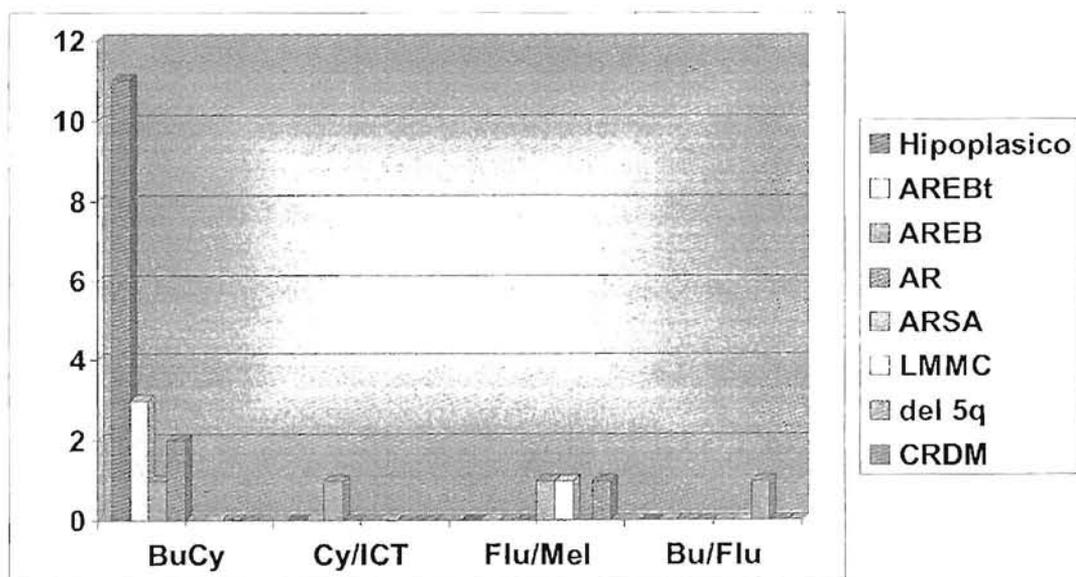
Fuente: Historias clínicas de la UTMO del Hospital Dr. Enrique Tejera.

Se efectuaron dieciocho (81,8%) acondicionamientos tipo BuCy, de los cuales once (50%) fueron en pacientes con SMD hipoplásico-nc, tres (13,6%) en pacientes con SMD

AREBt, uno (4,5%) se efectuó en el SMD AREB, uno en paciente (4,5%) diagnosticado con SMD subtipo ARSA y dos en SMD AR (9,1%). En un paciente con SMD se llevó a cabo el acondicionamiento con Cy / ICT (4,5%). Los pacientes con SMD subtipos LMMC y CRDM recibieron fludarabina y melfalán, siendo este acondicionamiento el 9,1%. El paciente con alteración cromosómica del (5q) recibió el acondicionamiento BuCy y melfalan. Todos los pacientes menos uno (con SMD RAEB) recibieron también TERAPIA DE SOPORTE, para un 95,5%.

GRÁFICA 10

DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN TIPO DE ACONDICIONAMIENTO



Fuente: Historias clínicas de la UTMO del Hospital Dr. Enrique Tejera.

TABLA 21

## SÍNDROME MIELODISPLÁSICO

VALORES MEDIOS (X) Y DESVIACIÓN ESTÁNDAR (S) DE  
ASPECTOS HEMATOLÓGICOS DURANTE EL  
ACONDICIONAMIENTO PARA EL TRANSPLANTE

UNIDAD DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSEA CIUDAD HOSPITALARIA  
“DR. ENRIQUE TEJERA. VALENCIA. ESTADO CARABOBO. 1988 – 2005.

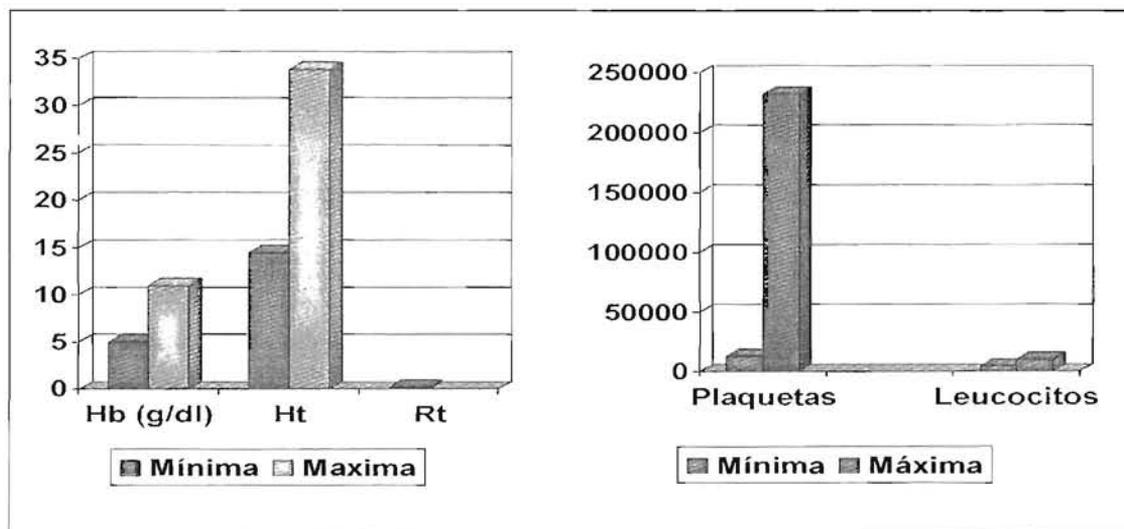
<i>ASPECTOS HEMATOLÓGICOS DURANTE EL ACONDICIONAMIENTO</i>	MÍNIMO	X ± S (n = 22)	MÁXIMO
Glóbulos rojos (10 <sup>3</sup> )	1350	3540 ± 1463	8180
Hemoglobina (g/dL)	5,0	8,2 ± 2,0	11,0
Hematocritos (%)	14,5	24,6 ± 6,6	33,8
Plaquetas	12000	64285,7 ± 79054,2	232000
VCM fL	76	89,5 ± 14,8	102
Leucocitos mm <sup>3</sup>	4000	6911,1 ± 13230,2	9200
Linfocitos totales (%)	24	62,0 ± 27,7	86
Neutrófilos (%)	12	35,5 ± 23,1	45
Monocitos (%)	2	4,4 ± 3,8	6
Eosinófilos (%)	1	2,3 ± 4,7	5
Basófilos (%)	0	3,2 ± 4,8	6
Blastos	0	0 ± 0	0
Reticulocitos	0,15	1,9 ± 2,4	5,9

Fuente: Historias clínicas de la UTMO del Hospital Dr. Enrique Tejera.

Tal como se puede observar en la tabla 21, la tendencia de los valores hematológicos durante el proceso de acondicionamiento, se puede apreciar, que la mayoría de los parámetros hematológicos no difieren mucho de los valores que presentaban al ingreso.

## GRÁFICA 11

VALORES MÍNIMOS Y MÁXIMOS DE LOS ASPECTOS HEMATOLÓGICOS DURANTE EL ACONDICIONAMIENTO PARA EL TRANSPLANTE



Fuente: Historias clínicas de la UTMO del Hospital Dr. Enrique Tejera.

TABLA 22

## SÍNDROME MIELODISPLÁSICO

TIPOS DE TRANSPLANTES REALIZADOS SEGÚN SUBGRUPOS DE SMD

UNIDAD DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSEA CIUDAD HOSPITALARIA  
"DR. ENRIQUE TEJERA. VALENCIA. ESTADO CARABOBO. 1988 – 2005.

<i>SÍNDROME MIELODISPLÁSICO</i>	<i>TIPO (F; %)</i>	
Hipoplásico-nc	Alo-MO	(8; 36,4%)
	Alo-SP	(2; 9,0%)
	Singénico-SP	(1; 4,5%)
AREBt	Alo-MO	(2; 9,1%)
	Alo-SP	(1; 4,5%)
AREB	Alo-SP	(2; 9,1%)
AR	Alo-SP	(1; 4,5%)
	Mini-alo SP	(1; 4,5%)
ARSA	Mini-alo SP	(1; 4,5%)
LMMC	Mini-alo SP	(1; 4,5%)
Del 5q	Mini-alo SP	(1; 4,5%)
CRDM	Mini-alo SP	(1; 4,5%)
TOTAL	22 (100.0)	

\*Porcentaje con relación a subtotaes horizontales.

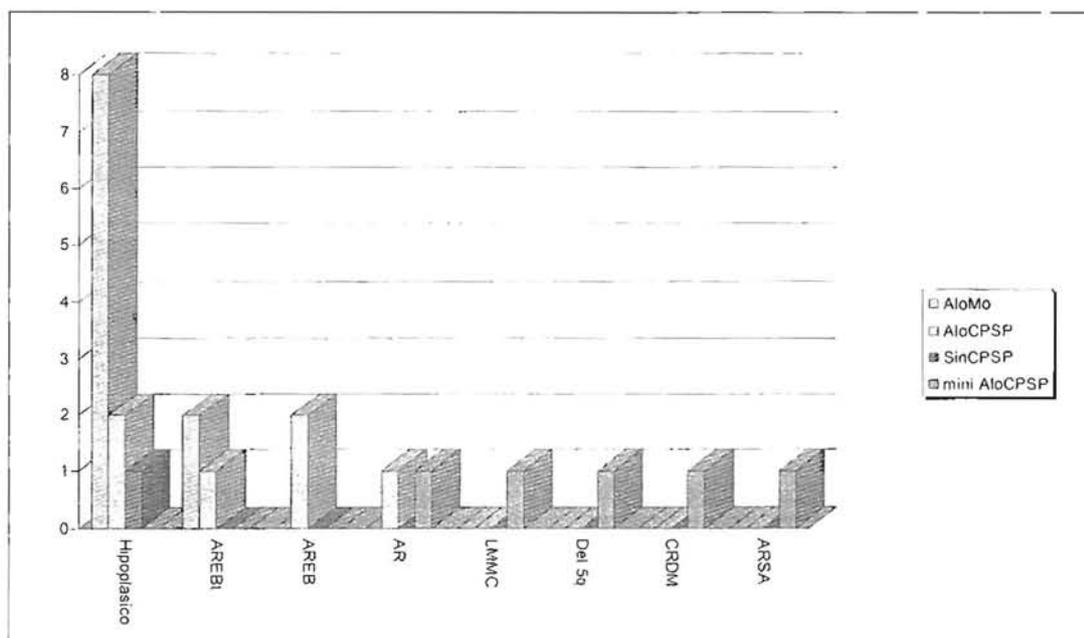
Fuente: Historias clínicas de la UTMO del Hospital Dr. Enrique Tejera.

Se efectuaron diez (45,5%) trasplantes alógenos de médula ósea, de los cuales ocho (36,4%) fueron en pacientes con SMD hipoplásico-nc, y dos (9,1%) pacientes con SMD RAEBt. Sólo hubo (4,5%) un paciente que recibió un trasplante singénico de CPH de sangre periférica (TCPH-SP) y presentaba SMD Hipoplásico-nc. En dos (9,0%)

pacientes con SMD Hipoplásico-nc se les hizo trasplante alógeno de CPH-SP, así como en un paciente (4,5%) con SMD AREBt, dos en los pacientes con SMD AREB (9,1%) y en un (4,5%) paciente con SMD AR para un total de siete (31,8%) trasplantes alógenos de CPSP. Los restantes pacientes con SMD LMMC, con alteración cromosómica del 5q, con ARSA, el paciente con SMD subtipo AR y el que presentó CRDM, recibieron cada uno (4,5%) mini alógenos de CPSP, para un total de cinco (22,5%).

GRÁFICA 12

## TIPOS DE TRANSPLANTES REALIZADOS SEGÚN SUBTIPOS DE SMD



Fuente: Historia clínicas de la UTMO del Hospital Dr. Enrique Tejera.

TABLA 23

## SÍNDROME MIELODISPLÁSICO

VALORES MEDIOS (X) Y DESVIACIÓN ESTÁNDAR (S) DE CANTIDADES Y  
CELULARIDAD INFUNDIDAS PARA EL TRANSPLANTE

UNIDAD DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSEA CIUDAD HOSPITALARIA  
"DR. ENRIQUE TEJERA. VALENCIA. ESTADO CARABOBO. 1988 – 2005.

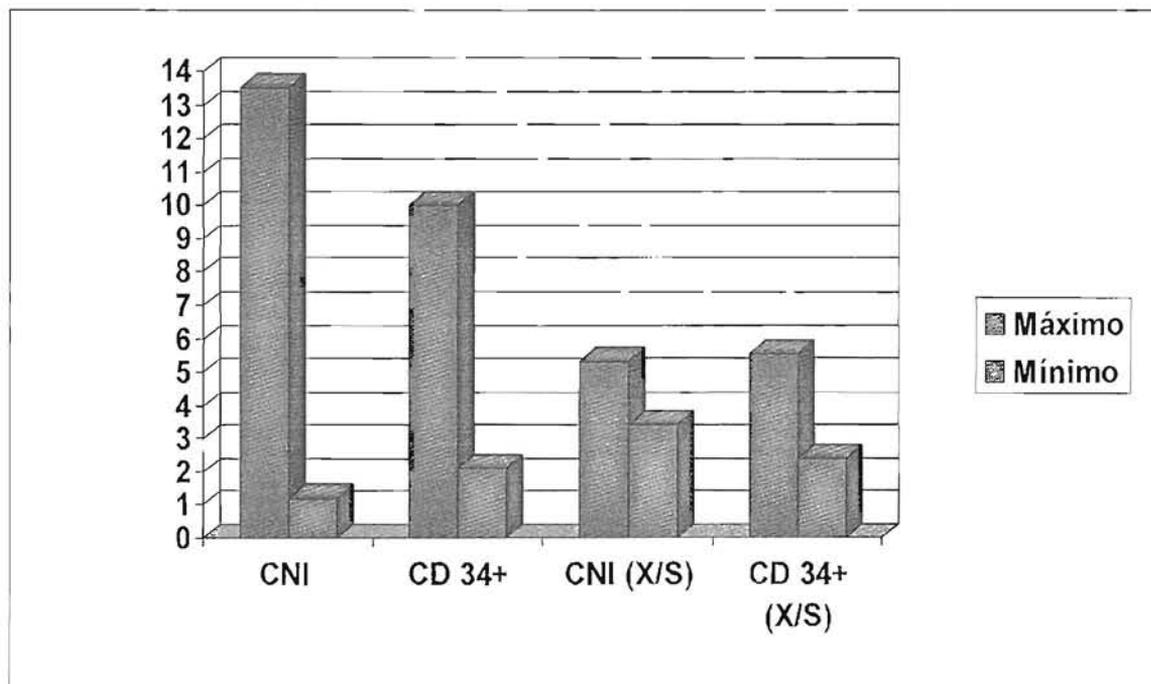
<i>CANTIDADES (por Kg peso del paciente)</i>	<b>MÍNIMO</b>	<b>X ± S (n = 22)</b>	<b>MÁXIMO</b>
Células nucleadas infundidas ( $10^8$ x ml)	1,20	5,31 ± 3,42	13,5
Células CD 34+ infundidas ( $10^6$ )	2,10	5,55 ± 2,41	10,0

Fuente: Historias clínicas de la UTMO del Hospital Dr. Enrique Tejera.

Tal como se puede apreciar en la tabla 23, celularidad infundida a los pacientes esta dentro de los parámetros recomendados en otros centros de transplante, excepto en dos pacientes en los cuales la celularidad de células nucleadas infundidas fué de solo  $1,2 \times 10^8$  por kg de peso; no siendo posible verificar el motivo de una infusión con celularidad más baja a la recomendada.

GRÁFICA 13

RANGOS, VALORES MEDIOS (X) Y DESVIACIÓN ESTÁNDAR (S) DE CANTIDADES Y CELULARIDAD INFUNDIDAS PARA EL TRANSPLANTE



Fuente: Historias clínicas de la UTMO del Hospital Dr. Enrique Tejera.

TABLA 24

## SÍNDROME MIELODISPLÁSICO

VALORES MEDIOS (X) Y DESVIACIÓN ESTÁNDAR (S) DEL TIEMPO (DÍAS AL 16 DE MARZO DEL 2006) SEGÚN EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES TRANSPLANTADOS

UNIDAD DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSEA CIUDAD HOSPITALARIA "DR. ENRIQUE TEJERA. VALENCIA. ESTADO CARABOBO. 1988 – 2005.

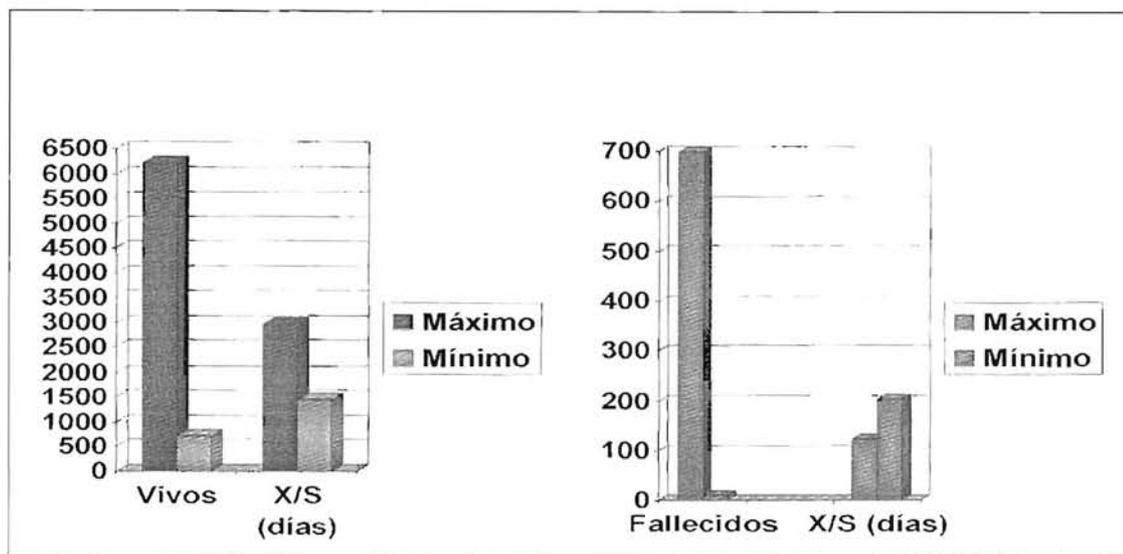
<i>EVOLUCIÓN</i>	<i>SOBREVIDA</i>		
	<i>MÍNIMO</i>	<i>X ± S (DÍAS)</i>	<i>MÁXIMO</i>
FALLECIDOS (n = 12; 54,5%)	9	122,3 ± 203,5	697
VIVOS (n = 10; 45,5%)	717	2952,8 ± 1451,4	6199

Fuente: Historias clínicas de la UTMO del Hospital Dr. Enrique Tejera.

El valor medio de sobrevida de los doce (54,5%) fallecidos en días (al 31 de diciembre del 2005) fue de 122,3 días y desviación de 203,5 días, con sobrevida mínima de 9 días y un máximo de 697 días. Los diez (45,5%) pacientes que sobreviven después del trasplante tienen (para la fecha mencionada) una sobrevida de 2952,8 días con desviación de 1451,5 días, con mínimo de 717 días y máximo de 6199 días.

## GRÁFICA 14

RANGO, VALORES MEDIOS (X) Y DESVIACIÓN ESTÁNDAR (S) DEL TIEMPO SEGÚN EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES TRANSPLANTADOS



X: Valores medios, S: Desviación estándar

Fuente: Historias clínicas de la UTMO del Hospital Dr. Enrique Tejera.

TABLA 25

## SÍNDROME MIELODISPLÁSICO

VALORES MEDIOS (X) Y DESVIACIÓN ESTÁNDAR (S) DE LOS DÍAS LUEGO DEL TRANSPLANTE DONDE LOS VALORES DE ANC Y DE PLAQUETAS ALCANZARON MAYORES A  $500/\text{mm}^3$  Y  $25.000/\text{mm}^3$  RESPECTIVAMENTE

UNIDAD DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSEA CIUDAD HOSPITALARIA "DR. ENRIQUE TEJERA. VALENCIA. ESTADO CARABOBO. 1988 – 2005.

<i>PARÁMETROS</i>	<b>MÍNIMO</b>	<b>X ± S (DÍAS)</b>	<b>MÁXIMO</b>
ANC > $500/\text{mm}^3$ (n = 17)*	12	18,6 ± 5,3	30
PLAQUETAS > $25.000/\text{mm}^3$ (n = 17)*	14	20,3 ± 5,1	30

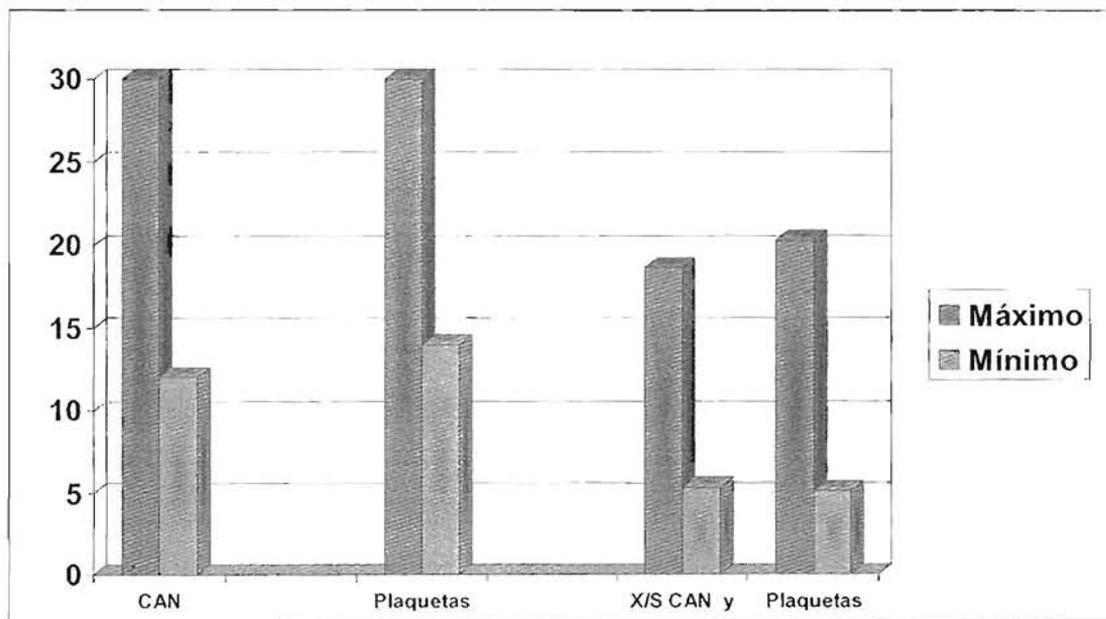
\* Cinco pacientes fallecieron antes de lograr los parámetros señalados.

Fuente: Historias clínicas de la UTMO del Hospital Dr. Enrique Tejera.

El valor medio en días en que los diecisiete pacientes alcanzaron una cuenta de ANC superior a 500 por milímetro cúbico en sangre, fue de 18,6 días con desviación de 5,3 días, con mínimo de 12 días y máximo de 30 días. En cuanto a lograr una cifra superior a las 25.000 plaquetas por milímetro cúbico en sangre, el número mínimo en días fue de 14 y el máximo de 30, con media de 20,3 días y desviación estándar de 5,1 días. Sin embargo, cinco (22,7%) del grupo de pacientes transplantados fallecieron antes de lograr alcanzar las cifras señaladas para ambos parámetros

GRÁFICA 15

RANGO, VALORES MEDIOS (X) Y DESVIACIÓN ESTÁNDAR (S) EN DÍAS LUEGO DEL TCPH DONDE LOS VALORES DE ANC Y DE PLAQUETAS ALCANZARON O SOBREPASARON  $500/\text{mm}^3$  Y  $25.000/\text{mm}^3$  RESPECTIVAMENTE



Fuente: Historia clínicas de la UTMO del Hospital Dr. Enrique Tejera.

TABLA 26

## SÍNDROME MIELODISPLÁSICO

DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN TIPO DE SÍNDROME MIELODISPLÁSICO Y EVOLUCIÓN POST TRANSPLANTE

UNIDAD DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSEA CIUDAD HOSPITALARIA  
"DR. ENRIQUE TEJERA. VALENCIA. ESTADO CARABOBO. 1988 – 2005.

<i>SÍNDROME MIELODISPLÁSICO</i>	<i>EVOLUCIÓN</i>		TOTAL (%)
	REMISIÓN F (%)*	MUERTE F (%)*	
HIPOPLÁSICO	7 (58,3)	4 (41,7)	11 (50,0)
AREBT	1 (33,3)	2 (66,6)	3 (13,6)
AREB	1 (50,0)	1 (50,0)	2 ( 9,1)
AR	1 (50,0)	1 (50,0)	2 ( 9,1)
ARSA	0 (0,0)	1 (100,0)	1 (4,5)
LMMC	0 ( 0,0)	1 (100,0)	1 ( 4,5)
Del 5	0 ( 0,0)	1 (100,0)	1 ( 4,5)
CDRM	0 ( 0,0)	1 (100,0)	1 ( 4,5)
TOTAL	10 (45,5)	12 (54,5)	22 (100,0)

\*Porcentaje con relación a subtotales horizontales.

Fuente: Historias clínicas de la UTMO del Hospital Dr. Enrique Tejera.

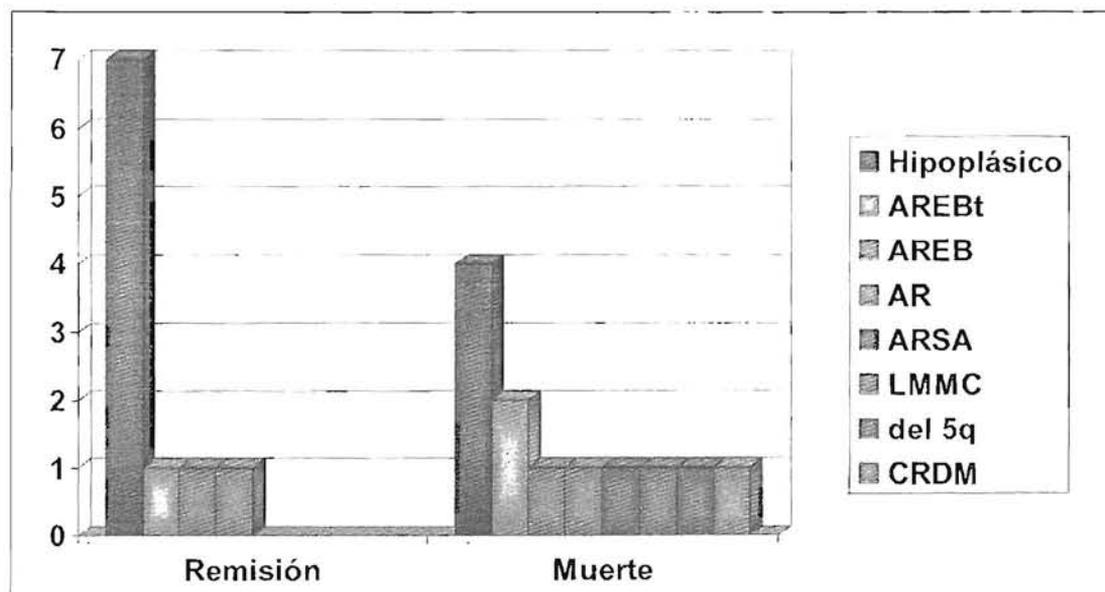
Del grupo de los veintidós pacientes, diez (45,5%) sobrevivían al 31 de diciembre del 2005, mientras que doce (54,5%) habían fallecido.

Entre los pacientes sobrevivientes, hay siete (58,3%) que habían sido diagnosticados con SMD hipoplásico-nc, uno (50,0%) con SMD subtipo AREB, uno (50,0%) con SMD subtipo AR y uno con AREBt (33,33%).

En los fallecidos hubo cuatro (36,3%) con SMD Hipoplásico-nc, dos (66,6%) con AREBt, uno (50%) de AR y los restantes casos correspondieron un caso cada uno (100,0%) LMMC, ARSA, LMMC, SMD con alteración cromosómica del 5q y el paciente con CRDM.

GRÁFICA 16

DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN SUBTIPO DE SÍNDROME MIELODISPLÁSICO Y EVOLUCIÓN POST TRANSPLANTE.



Fuente: Historia clínica de la UTMO del Hospital Dr. Enrique Tejera.

TABLA 27

## SÍNDROME MIELODISPLÁSICO

DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES TRANSPLANTADOS FALLECIDOS  
SEGÚN CAUSA DE MUERTE Y SUBTIPO DE SMDUNIDAD DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSEA CIUDAD HOSPITALARIA  
“DR. ENRIQUE TEJERA. VALENCIA. ESTADO CARABOBO. 1988 – 2005.

<i>SÍNDROME MIELODISPLÁSICO</i>	CAUSA DE MUERTE	(F; %)
HIPOPLÁSICO-nc	Sepsis neutropénica	(1; 8,3%)
	EICH	(1; 8,3%)
	VOD	(1; 8,3%)
	Fallo renal	(1; 8,3%)
AREBt	Sepsis trombosis seno cavernoso	(1; 8,3%)
	VOD	(1; 8,3%)
AREB	VOD	(1; 8,3%)
ARSA	Fallo cardíaco	(1; 8,3%)
LMMC	Sepsis neutropénica	(1; 8,3%)
AR	Insuficiencia hepática	(1; 8,3%)
5q	Fallo renal	(1; 8,3%)
CRDM	EICH	(1; 8,3%)
TOTAL		12 (54,5%)

Fuente: Historias clínicas de la UTMO del Hospital Dr. Enrique Tejera.

Del grupo de los doce pacientes que fallecieron, se determinó que la causa principal fue la VOD, que acumuló tres casos para un 25%, distribuyéndose en un caso en SMD los subtipos AREB, AREBt e hipoplásico no clasificable. Sigue la EICH con dos casos para un 16,7%, un paciente con SMD hipoplásico-nc y otro con CRDM aparece con igual número y

porcentajes el fallo renal, un caso en SMD hipoplásico-nc y el paciente con del 5q, al igual que dos pacientes fallecidos debido a sepsis neutropénica, uno de ellos con hipoplásico-nc y el otro paciente con LMMC. Con un solo caso (8,3 %) cada uno de los siguientes: sepsis trombotosis del seno cavernoso en un paciente con AREBt, fallo cardíaco en un paciente con ARSA y falla hepática para el paciente con AR como causa de muerte.

## **CAPÍTULO V**

### **ASPECTOS ADMINISTRATIVOS**

#### **4.1 Recursos humanos:**

Para la realización de la investigación se cuenta con el recurso humano siguiente:

Tutor de la Tesis:

Dr. Abraham Sumoza Jefe del Servicio de Hematología y de la Unidad de Transplante de Médula Ósea de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”, Valencia.

Asesores Clínicos:

Dra. Marta Mújica y Dr. Marcos Hernández. Hematólogos del Servicio de Hematología y de la Unidad de Transplante de Médula Osea de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”, Valencia.

Equipo de Bioanalistas del Servicio de Hematología y de la Unidad de Transplante de Médula Ósea de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”, Valencia.

Personal Administrativo del Servicio de Hematología y de la Unidad de Transplante de Médula Ósea de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”, Valencia.

#### **4.2 Recursos materiales:**

Equipo de Computación, propiedad de la Autora.

Papelería y Artículos de Escritorio.

Equipo e instrumental de laboratorio.

### **4.3 Recursos institucionales**

- Servicio de Hematología y de la Unidad de Transplante de Médula Ósea de la Ciudad hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”
- Biblioteca del Servicio de Hematología y de la Unidad de Transplante de Médula Ósea de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”, Valencia.
- Biblioteca de la Universidad de Carabobo.
- Biblioteca del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas.
- Telemática del Área de Estudios de Postgrado de la Universidad de Carabobo.

### **4.4 Recursos financieros.**

Hasta el presente, los gastos ocasionados por la realización del Proyecto han sido financiados por la autora.

## **CAPÍTULO VI**

### **CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

#### **CONCLUSIONES**

En el presente trabajo sobre SMD realizado en la UTMO del hospital “Dr. Enrique Tejera” desde 1988 hasta Diciembre del 2005, tras analizar los resultados obtenidos, estos son comparables en casi todos los parámetros a los reportados por otros centros de trasplante a nivel mundial; excepto en relación a distribución de los TCPH según diagnóstico y la celularidad de la médula ósea.

En relación a la distribución de los TCPH según el diagnóstico, en la UTMO de la CHET se realizaron 22 trasplantes de CPH (13,3%) en pacientes diagnosticados con SMD de un total de 165 TCPH realizados en dicha unidad; esta cifra es alta en comparación con otros centros de trasplantes los cuales reportan de 1,4 a 2,70 del total de los TCPH. La diferencia de estos porcentajes puede ser debida a que los estudios comparativos fueron realizados en países que cuentan con una mayor población de edad avanzada comparados con nuestra población y por ende, una mayor cantidad de pacientes no sería elegibles para un TCPH.

Según la edad, los pacientes transplantados fueron distribuidos de la siguiente manera: dos pacientes (7,7%) mayores de 60 años o más, cinco pacientes (22,7%) menores de 18 años, doce pacientes (54,6%) entre 18 y 40 años y tres pacientes (13,7%) entre 41 y 60 años con una media de 32 años. Estas cifras son similares a las reportadas por otros estudios que muestran una mediana en edad entre 30 y 41 años y un promedio de 38,8 años.

En cuanto a la distribución por sexo, hubo un franco predominio en las féminas con 14 pacientes (63,63%) mientras que los varones representaron 8 casos (36,36%). Aunque la mayoría de los estudios reporta una predominancia del sexo masculino de hasta 60,21% en pacientes transplantados, otros estudios reportan predominancia de los pacientes femeninos de hasta 58,18%. En este estudio la mayor incidencia en las hembras puede ser debido a la cantidad de SMD hipoplásicos los cuales son diagnosticados con más frecuencia en mujeres que en hombres (96)

Los 16 pacientes con SMD hipocelular representan 72,72% de todos los casos tratados, entre estos, 11 pacientes con SMD hipoplásico no clasificable, y uno cada uno con AR, AREB, AREBt, CRDM y ARSA. El porcentaje de hipocelularidad medular obtenido es mucho mayor al reportado por los otros estudios y cuyo rango reportado es entre 15 a 20% de los pacientes diagnosticados con SMD y transplantados con CPH. Este altísimo porcentaje en hipocelularidad puede ser debido a la preponderancia de los pacientes de sexo femenino (63,64%) y menores de edad (22,72%); estos dos grupos representan el 81,25% de los casos hipocelulares en este trabajo. Es importante notar que los SMD hipocelulares

son reportados con más frecuencia en mujeres y menores de edad que en hombres (96) (97).

El resto de los pacientes presentaron una médula hiper celular.

La recuperación hematopoyética dada por (CAN y conteo plaquetario) fue lograda dentro de rangos normales, y tal como es reportado en los estudios comparativos.

Las complicaciones más frecuentes durante la hospitalización y en el periodo de seguimiento fueron las complicaciones infecciosas en 12 pts (54,5%), toxicidad renal en 8 pts (36,4%), hemorragias en 8 pts (36,4), EICH aguda y/o crónica en 9 pts (40,9%) y VOD en 4 pts (18,2%). No se encontraron referencias comparativas en cuanto a las complicaciones, excepto la EICH en la cual se obtuvieron resultados similares a los obtenidos en este estudio

La tasa de sobrevida es de 45,45%, con todos los sobrevivientes en remisión completa y con un puntaje promedio de 90 en la escala de Karnofsky; este porcentaje esta en acuerdo al reportado por otros centros a nivel mundial.

## RECOMENDACIONES

- 1- Estimular y recomendar el estudio de los SMD en nuestro medio debido a su alta mortalidad y alta incidencia en el sexo femenino.
- 2- Recomendar a la Universidad de Carabobo y autoridades sanitarias de la región la instalación de un laboratorio en el área donde se puedan realizar los estudios citogenéticos e inmunológicos especiales e indispensables para el diagnóstico de estos y otros síndromes y obviar el envío de muestras a ciudades distantes.
- 3- Se recomienda a las autoridades arriba mencionadas la instalación de una unidad de criopreservación en las instalaciones de la UTMO de la CHET, con el fin de evitar el envío y búsqueda de las bolsas de recolección a otros centros.
- 4- Establecer programas de educación para la población médica y estudiantil a fin de concientizarlos en el conocimiento y manejo de estas hemopatías poco frecuentes, pero potencialmente mortales.
- 5- Debido a la incidencia de SMD en los trabajadores de la industria petrolera, se recomienda alertar a nivel gerencial de seguridad industrial, sobre el riesgo de estos síndromes para que tomen las medidas pertinentes en cuanto a prevención y educación de su fuerza laboral.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Sanz, G. F., Sanz, M. A., Vallespi, T. Síndromes Mielodisplásicos. Servicio de Hematología Médica. Hospital Universitario "La Fé". Valencia. España .Blood 1989; 74: 395-408.
2. De Souza Fernández, T., Ornellas, MH., Otero de Carvalho, L., Tabak, D., Abdelhay, E. Chromosomal alterations associated with evolution from myelodysplastic syndrome to acute myeloid leukemia. Leuk Res 2000; 10: 839-48.
3. Albitar, M. Manshour, T., Chen, Y. et al. Myelodysplastic Syndrome is not merely "preleukemia". Blood 2002; 100: 791-798.
4. Radlond A, Thiede T, Hansen S, Carlsson M, Engquist L. Incidence of myelodysplastic syndromes in a Swedish population. Eur J Haematol 1995; 54: 153-6.
5. Williamson PJ, Kroger AR, Reynolds PJ, Hamblin TJ, Oscier DG. Establishing the incidence of myelodysplastic syndromes. Br J Haematol 1994; 87: 743-5.
6. Ruiz AS, Artiles D, Ruiz L, Cortés VH, Arce M, Alonso O, et al. Síndrome mielodisplásico primario. Análisis de las características morfológicas y evolución. VII Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica. 2005 Oct 1-31. Disponible en: <http://www.conganat.org/7congreso/PDF/235.pdf>
7. Nobelprize [sede Web]. Stockholm: Karolinska Institutet; 1992 [acceso 13 de Junio de 2006]. Thomas ED. Bone marrow transplantation: past, present and future. Disponible en: <http://www.nobelprize.org/medicine/laureates/1990/thomas.lecture.html>

8. Sharma S, Unruh H, (Dept of Intern Med, Univ of Mnanitoba, Winnipeg, Canada), History of adult transplantation. In: emedicine [internet]. Omaha, NE: WebMD, [updated 2006 Jun 1]. Disponible en: <http://www.emedicine.com/med/topic3497.htm>
9. Beers Mark H. Manual Merck de Geriatria. 2<sup>a</sup> Ed. Madrid: Elsevier; 2001.
10. Aul C, Bowen DT, Yoshida Y. Pathogenesis, etiology, and epidemiology of myelodysplastic syndromes. *Haematol*. 1998; 83: 71-86.
11. Aul C, Gattermann N, Schneider W. Age-related incidence and other epidemiological aspects of myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 1992; 82: 358-67.
12. Billstrom R, Johansson H, Johansson B, Mitelman F. Immune mediated complications in patients with myelodysplastic syndromes-clinical and cytogenetic features. *Eur J Haematol*. 1995; 55: 42-8.
13. Nisse C, Lorthis C, Dorp V, Eloy E, Haguenoer JM, Fenaux P. Exposure to occupational and environmental factors in myelodysplastic syndromes. preliminary results of a case-control study. *Leukemia*. 1995; 9: 693-9.
14. Haase, D., Fonatsch, C. Freund, M., Wormann, B. et al. Cytogenetic findings in 179 patients with myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol* 1995; 70: 171-87.
15. Raskind, WH., Tirulami, N., Jacobson, R., Singer, J., Fialkow, PJ. Evidence for a multistep pathogenesis of a myelodysplastic syndrome. *Blood* 1984; 63: 1313-23.
16. Hirai, H., Molecular mechanisms of myelodysplastic syndrome. *Jpn. J. Clin. Oncol* 2003; 33:153-60.
17. Look, T.A., Molecular pathogenesis of MDS. *Hematology* 2005; 205: 156-60.

18. Ohyashiki, K., Ohyashiki, J. H. Telomere, telomerase and cytogenetic changes in myelodysplastic syndromes. *Nippon Rinsho* 1998; 56: 1328-32.
19. Shih, LY., Huang, CF., Wang, PN., Wu, JH., Lin, TL., et al. Acquisition of FLT3 or N-ras mutations is frequently associated with progression of myelodysplastic syndrome to acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2004; 18(3): 466-75.
20. Sonneveld, P., Van Dongen, J., Hagemeijer, A., Van Lom, K., Notter, K., et al. High expression of the multidrug resistance. P-glycoprotein in high risk myelodysplasia is associated with immature phenotype. *Leukemia* 1993; 7: 963-9.
21. Gariglio, P., Rangel, LM., García, E., Calvo, J. Biología molecular de la leucemia aguda mieloblástica (LAM). *Gac Med Mex* 2001; 137; 33-36.
22. Kaneko, H., Horiike, S. Inazawa, I., Nakay H. Miswa, S. Microsatellite instability is an early genetic event in myelodysplastic syndrome. *Blood* 1995; 86: 1236-7.
23. Nishino, HT., Chang, CC. Myelodysplastic syndromes: clinicopathologic features, pathobiology, and molecular pathogenesis. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129: 1299-1310.
24. Pellagatti, A., Cazzola, M., Giangouniis, A., Malcovati, L., Della porta, M., Killick, S., et al. Gene expression profiles of CD34+ cells in myelodysplastic syndromes; involvement of interferon-stimulated genes and correlation to FAB subtype and karyotype. *Blood* 2006; 108(1): 337-345.
25. Molnár, L., Berki, T., Hussain, A., Németh, P. Losonczy, H. Detection of TNF $\alpha$  expression in the bone marrow and determination of TNF $\alpha$  production of peripheral blood mononuclear cells in myelodysplastic syndromes. *PAOR* 2000; 6: 18-23.
26. Novaretti, M., Sopelete, C., Velloso, E., Rosa, M., Dorlhiac-Llacer, P., Chamone, D. Immunohematological findings in myelodysplastic syndromes. *Acta Haematol* 2001; 105(1): 1-6.

27. Vega, M., Vallespi, T., Julia, A., Zuazu, J. Torrabadella, M. Autoimmune hemolytic anemia and myelodysplastic syndromes., *Sangre (Barc.)* 1989; 34(4); 343-345.
28. Billstrom, R., Johansson, H., Johansson B., Mitelman F. Immune-mediated complications in patients with myelodysplastic syndromes-clinical and cytogenetic features. *Eur J Haematol* 1995; 55(1): 42-8.
29. May, S., Smith, S., Jacobs, A., Williams, A., Bailey-Wood, R. The myelodysplastic syndrome; analysis of laboratory characteristics in relation to the FAB classification. *Br J Haematol* 1985; 59(2): 311-319.
30. Vardiman, J., Harris, N., Brunning, R. The world health organization (WHO) classification of the myeloid neoplasm. *Blood* 2002; 100(7): 2292-2302.
31. Hasle, H., Niemeyer, C., Chessells, J., Baumann, I., Bennett, J., Kerndrup, G., et al. A pediatric approach to the WHO classification of myelodysplastic and myeloproliferative disease. *Leukemia* 2003; 17: 277-282.
32. Bennet, M., Catosky, D., Daniel, MT, et al. French-American-British Cooperative Group. Proposal for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1992; 51:189-99.
33. Members of the International MDS Study Group. Problematic WHO reclassification of myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2000; 18; 3447-3452.
34. De Souza, T., Ornellas, MH., Otero de Carvalho, L., Tabak, D., Adelhay, E. Chromosomal alterations associated with evolution from myelodysplastic syndrome to acute myeloid leukemia. *Leuk Res* 2000; 24(10): 839-848.
35. Nakamura, F., Kishimoto, Y., Handa, T., Arai, Y., Mitani, K. Myelodysplastic syndrome with central diabetes insipidus manifesting hypodipsic hypernatremia and dehydration. *Am J Hematol* 2004; 75(4); 213-216.

36. Albitar, M., Manshour, T., Shen, Y., Liu, D., Beran, M., Kartarjian, H., et al. Myelodysplastic syndrome is not merely preleukemia". *Blood* 2002; 100(3): 791-798.
37. Bowen, D., Culligan, D., Jowitt, S., Kelsey, S., Mufti, G., Oscier, D. et al. Guidelines for the diagnosis and therapy of adult myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2003; 120; 187-200.
38. Belli, C., Acevedo, S., Bengio, R., Arrossagaray, G., Watman, N., Rossi, N. et al. Detection of risk groups in myelodysplastic syndromes. A multicenter study. *Haematol* 2002; 87(1); 9-16.
39. Valent, P., Horny, HP., Bennett, J., Fonatsch, C., Germin, U., Greenberg, P., et al. Definitions and standards in the diagnosis and treatment of the myelodysplastic syndromes: consensus statements and report from a working group.
40. Vardiman, J. Hematopathological concepts and controversies in the diagnosis and classification of myelodysplastic syndromes. *Hematology* 2006; 2006: 199-204.
41. Steensma, D., Bennett, J. The myelodysplastic syndromes: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2006; 81(1): 104-130
42. Chen H, Sandler DP, Taylor JA, Shore DL, Liu E, Bloomfield CD, et al. Increased risk for myelodysplastic syndromes in individuals with glutathione transferase theta I (GSTT 1) gene defect. *Lancet* 1996; 347:295-7.
43. Greenberg, P., Young, N., Gattermann, N. Myelodysplastic syndromes. *Hematology* 2002; Kaneko, H., Horriike, S. Inazawa, I., Nakay H. Miswa, S. Microsatellite in stability is an early genetic events in Myelodysplastic Syndrome. *Blood* 1995; 86: 1236-7.

44. Bodmer, WF. The HLA system: structure and function. *J Clin Pathol* 1987, 40(9): 948-58.
45. Deeg, H., Shulma, H., Anderson, J., Bryant, E., Gooley, T., Slattery, J. et al. Allogeneic and syngeneic marrow transplantation for myelodysplastic syndrome in patients 55 to 66 years of age. *Blood* 2000; 95(4): 1188-1194.
46. Weaver, C., Buckner, CD. Myelodysplastic syndrome. In: CancerConsultants.com [internet]. Oncology Resource Center, [updated 2006 Apr]. Disponible en: [http://www.cancerconsultants.com/site\\_apps/xmlsyn/syndication.php?article=mds\\_overview](http://www.cancerconsultants.com/site_apps/xmlsyn/syndication.php?article=mds_overview)
47. De Witte, T., Van Biezen, A., Hermans, J., Labopin, M., Runde, V., Or, R. et al. Autologous bone marrow transplantation for patients with myelodysplastic syndrome (inds) pr acute myeloid leukemia following mds. *Blood* 1997; 90: 3853-3857.
48. Greenberg, P., Cox, C., LeBeau, M., Fenau, P., Morel, P., Sanz, G. et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndrome. *Blood* 1997; 89(6): 2079-2088.
49. Anderson, JE., Appelbaum, FR., Fisher, LD., Schoch, G., Shulman, H., Anasetti, C. Allogeneic bone marrow transplantation for 93 patients with myelodysplastic syndromes. *Blood* 1993; 82(2): 677-681.
50. Hellström, E., William, C., Barrett, J., Sauntharajah, Y. Achievements in understanding and treatment of myelodysplastic syndromes. *Hematology* 2000; 2000(1): 110-132.
51. del Canizo, MC., Martinez, C., Conde, E., Vallejo, C., Brunet, S., Sanz, G. et al. Peripheral blood is safer than bone marrow as a source of hemopoietic progenitors in patients with myelodysplastic syndromes who receive an allogeneic transplantation. Results from the Spanish registry. *Bone marrow Transplant* 2003; 32(10): 987-992

52. Ooi, J., Iseki, T., Takahashi, S., Tomonari, A., Ishii, K., Takasugi, K. et al. Unrelated cord blood transplantation for adult patients with advanced myelodysplastic syndromes. *Blood* 2003; 101(12): 4711-4713.
53. Gutierrez, M. Células progenitoras hemopoyéticas de la sangre del cordón umbilical: presente y futuro. *Hemos* 2003; 3(3): 133-140.
54. Chao, N., Emerson, S., Weinberg, K. Stem cell transplantation (cord blood transplants). *Hematology* 2004; 2004: 354-371.
55. McSweeney, P., Niederwieser, D., Shizuru, J., Sandmaier, B., Molina, A., Maloney, D. et al. Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies: replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effects. *Blood* 2001; 97: 3390-3400.
56. Djulbgovic, B., Seidenfeld, J., Bonnell, C., Kumar, A. Nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation for hematologic malignancies: a systematic review. *Cancer Control* 2003; 10(1): 17-41.
57. Tohyama, K., Tsutani, H., Wano, Y., Iwasaki, H., Fukushima, T., Urasaki, Y. et al. Anti-leukemia chemotherapy of high-risk myelodysplastic syndromes. *The Oncologist* 1997; 2(3): 160-163.
58. Beran, M. Intensive chemotherapy for patients with high-risk myelodysplastic syndrome. *Int J Hematol* 2000; 72(2): 139-150.
59. Kerr, R., Cunningham, J., Bowen, D. Low-dose melphalan in elderly acute myeloid leukaemia: complete remissions but resistant relapse with therapy-related karyotypes. *Leukemia* 2000; 14(5): 953-953
60. Merlat, A., Lai, H., Sterkers, Y., Demory, H., Bauters, F., Preudhomme, C. et al. Therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia with 17p deletion. A report on 25 cases. *Leukemia* 1999; 13: 250-257.
61. Miller, KB., Kyungmann, K., Morrison, F. The evaluation of low-dose cytarabine in the treatment of myelodysplastic syndromes: a phase-III intergroup study. *Ann of Hematol* 1992; 65(4): 162-168.

62. Silverman, LR., Holland, J., Weinberg RS. et al. Effects of treatment with 5-azacytidine on the in vivo and in vitro hematopoiesis in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 1993; 7 (Suppl 1):21–29.
63. Kornblith, A., Herndon, E., Silverman, LR. et al. Impact of azacytidine on the quality of life of patients with myelodysplastic syndrome treated in a randomized phase III trial: a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol*. 2002; 20:2441–2452.
64. Daskalakis, M., Nguyen, T., Nguyen, C., Guldborg, P., Köhler, G., Wijermans, P. et al. Demethylation of a hypermethylated P15/INK4B gene in patients with myelodysplastic syndrome by 5-Aza-2-deoxycytidine (decitabine) treatment. *Blood* 2002; 100(8): 2957-2964.
65. Yee, K., Jabbour, E., Kartarjian, H., Giles, F. Clinical experience with decitabine in north american patients with myelodysplastic syndrome. decetabine treatment. *Annals of Hematology* 2005; 84(13): 18-24.
66. Issa, JP. Optimizing therapy with methylation inhibitors in myelodysplastic syndromes: dose, duration, and patient selection. *Nature Clinical Practice Oncology* 2005; 2: 24-29.
67. Lindberg-Hellstrom, E. Efficacy of erythropoietin in the myelodysplastic syndromes; an analysis of 205 patients in 17 studies. *Br J Haematol* 1995; 91(1): 256-258.
68. Thompson, A., Gilliland, G., Prchal, J., Bennett, J., Larholt, K., Nelson, R. et al. Effect of recombinant human erythropoietin combined with granulocyte/macrophage colony-stimulating factor in the treatment of patients with myelodysplastic syndromes. *Blood* 2000; 94(4): 1175-1179.
69. Economopoulos, T., Mellou, S., Papageorgiou, E., Pappa, V., Kokkinou, V., Stathopoulou, E. et al. Treatment of anemia in low risk myelodysplastic syndroms with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor plus recombinant human erythropoietin. *Leukemia* 1999; 13(7): 1009-1012.

70. Aivado, M., Rong, A., Stadler, M., Germing, U., Giangoundis, A., Strupp, C. et al. Favourable response to antithymocyte or antilymphocyte globulin in low-risk myelodysplastic syndrome with a "non-clonal" pattern of X-chromosome inactivation in bone marrow. *European Journal of Haematology* 2002; 68(4): 210-216.
71. Asano, Y., Maeda, M., Uchida, N., Yokoyama, T., Osaki, K. Shimoda, K. et al. Immunosuppressive therapy for patients with refractory anemia. *Ann Hematol* 2001; 810(11): 634-638.
72. Molldrem, J., Leifer, E., Bahceci, E., Saunthararajah, Y., Rivera, M., Dunbar, R. et al. Antithymocyte globulin for treatment of the bone marrow failure associated with myelodysplastic syndrome. *Annals of Internal Medicine* 2002; 137(3): 156-163.
73. Killick, S., Mufti, G., Cavenagh, J., Mijovic, A., Peacock, E, Gordon-Smith, D. et al. A pilot study of antithymocyte globulin (ATG) in the treatment of patients with "low-risk" myelodysplasia. *British Journal of Haematology* 2003; 120(4): 679-684.
74. Itoh, M., Yagoo, K, Shimada, H., Tohyama, K. Reversible acceleration of disease progression following cyclosporin A treatment in a patient with myelodysplastic syndrome. *Int J Hematol* 2002; 75(3): 302-304.
75. Raza, A., Meyer, P., Dutt, D., Zorat, F., Lisak, L., Nascimben, F. et al. Thalidomide produces transfusion independence in long-standing refractory anemias of patients with myelodysplastic syndromes. *Blood* 2001; 98(4): 958-965.
76. Strupp, C., Germing, U., Aivado, M., Misgeld, E., Haas R, Gattermann, N. Thalidomide for the treatment of patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2002; 16(1): 1-6.
77. Steurer, M., Sudmeier, I., Stauder, R., Gasti, G. Thromboembolic events in patients with myelodysplastic syndrome receiving thalidomide in combination with darbopoyetin-alpha. *British Journal of Haematology* 2003; 121(1): 101-103.
78. Knight, R. IMiDs: a novel class of immunomodulators. *Semin Oncol* 2005; 32(4); 24-30.

79. List, A., Dewald, G., Bennett, J., Giagounidid, A., Raza, A., Feldman, E. et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *NEJM* 2006; 355(14): 1456-1465.
80. Galili N, Raza, A. Immunomodulatory drugs in myelodysplastic syndromes. *Expert Opin Investig Drugs* 2006; 15(7): 805-813.
81. Richardson, P., Anderson, K., Immunomodulatory analogs of thalidomide: an emerging new therapy in myeloma. *Journal Clinical Oncology* 2004; 22(16): 3212-3214.
82. Hofmann, K., Koeffler, P. Differentiation therapy for myelodysplastic syndrome. *Clinical Cancer Research* 2002; 8: 939-941.
83. Viniou, N., Terpos, E., Galanopoulos, A., Kritikou-Griva, E., Akel, S., Michalis, E. et al. Treatment of anemia in low-risk myelodysplastic syndromes with amisfotine. In vitro testing of response. *Ann Hematol.* 2002; 81(4): 182-186.
84. List, A., Brasfield, F., Heaton, R., Glinsmann-Gibson, B., Crook, L., Teatle, R. et al. Stimulation of hematopoiesis by amifostine in patients with myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997; 90(9): 3364-3369.
85. Raza, A., Qawi, H., Lisak, L., Andric, T., Dar, S., Andrews, C. et al. Patients with myelodysplastic syndromes benefit from a palliative therapy with amifostine, pentoxifylline, and ciproflaxin with or without dexamethasone. *Blood* 2000, 95(5): 1580-1587.
86. Seipelt, G., Ganser, A., Duranceyk, H., Maurer, A., Ottmann, OG., Hoelzer, D. Induction of TNF-alpha in patients with myelodysplastic syndrome undergoing treatment with interleukin-3. *Br. J. Haematol* 1993; 84(4): 749-751.

87. Deeg, HJ., Gotlib, J., Beckham, C., Dugan, K., Holmberg, L., Schubert, M. et al. Soluble TNF receptor fusion protein (etqnercept) for the treatment of myelodysplastic syndrome: a pilot study. *Leukemia* 2002; 16(2): 162-164.
88. Raza, A., Candoni, A., Khan, U., Lisak, L., Tahir, S., Silvestri, F. et al. Remicade as TNF supressor in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia & Lymphoma* 2004; 45(10): 2099-2104.
89. Gattermann, N. Clinical consequences of iron overload in myelodysplastic syndromes and treatment with chelators. *Hematol Oncol Clinics* 2005; 29(Suppl 1): 567-571
90. Deeg, H. Optimization of transplant regimens for patients with myelodysplastic syndromes (MDS). *Hematology* 2005; 2005: 167-173.
91. Guardiola, P., Runde, V., Bacigalupo, A., Ruutu, T., Locatelli, F., Boogaerts, M., et al. Retrospective comparison of bone marrow and granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood progenitor cells for allogeneic stem cell transplantation using HLA identical sibling donor in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2002; 99(12): 4370-4378.
92. Marin, G., Mendez, M., Menna, M., Malacalza, J., Bergna, M., Klein, G., et al. Immune recovery after bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation. *Transplantation Proceedings* 1999; 31(6): 2582-2584.
93. Hockenberry, D., Cruickshank, S., Rodell, T., Gooley, T., Scuening, F., Rowley, S. et al. A randomized, placebo-controlled trial of oral beclomethasone diprionate as a prednisone-sparing therapy for gastrointestinal graft-versus-host-disease. *Blood* 2007; *Blood First Edition Paper*, [DOI 10.1182], Disponible en: [www.bloodjournal.org/cgi/content/blood-2006](http://www.bloodjournal.org/cgi/content/blood-2006).
94. Chan, GW., Foss, FM., Klein, A., Sprague, K., Miller, KB. Reduced-intensity transplantation for patients with myelodysplastic syndrome achieves durable remission with less graft-versus-host-disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004; 10(8): 576-577.

95. Bearman, SI. The syndrome of hepatic veno-occlusive disease after marrow transplantation. *Blood* 1995; 85(11): 3005-3020.
96. Mascheck, H., Kaaloutsi, V., Rodriguez, M., Werner, M., Chotitz, H., Mainzer, K. et al. Hypoplastic myelodysplastic syndromes: incidence, morphology, cytogenetic and prognosis. *Ann Hematol* 1993; 66: 177-122.
97. Belli, C., Acevedo, S., Bengio, R., Arrosagaray, G., Wattman, N., Rossi, N. et al. Detection of risk groups in myelodysplastic syndromes: a multicenter study. *Ann Hematol* 2002; 87: 9-16.

# **A N E X O S**

## Anexo A.



### ENFERMEDADES TRATADAS CON CÉLULAS MADRE

#### TERAPIAS ESTÁNDAR

##### Leucemias

La leucemia es un cáncer del sistema inmunológico de la sangre, cuyas células se llaman Leucocitos o Glóbulos Blancos

##### Leucemia Aguda

- Leucemia Linfoblástica aguda (LLA)
- Leucemia Mielógena Aguda (LMA)
- Leucemia Bifenotípica Aguda
- Leucemia Aguda Indiferenciada

##### Leucemia Crónica

- Leucemia Mielógena Crónica (LMC)
- Leucemia Linfocítica Crónica (LLC)
- Leucemia Mielógena Crónica Juvenil (LMCJ)
- Leucemia Mielomonocítica Juvenil (LMMJ)

##### Síndromes Mielodisplásicos

La mielodisplasia es llamada en ocasiones pre-leucemia

- Anemia Refractaria
- Anemia Refractaria con Sideroblastos en anillo (Rings)
- Anemia Refractaria con Exceso de Blastos
- Anemia Refractaria con Exceso de Blastos en Transformación
- Leucemia Mielomonocítica Crónica (LMMC)

##### Linfomas

El linfoma es un cáncer de los leucocitos que circulan en la sangre y en los vasos linfáticos

- Linfoma Hodgkin
- Linfoma No Hodgkin
- Linfoma de Burkitt

##### Anomalías Hereditarias de los Glóbulos Rojos (Eritrocitos)

Los glóbulos rojos contienen hemoglobina y transportan el oxígeno al cuerpo

- Talasemia Beta Mayor (también conocida como Anemia de Cooley)
- Anemia de Blackfan-Diamond
- Aplasia Pura de Glóbulos Rojos
- Enfermedad de Células Falciformes

##### Otros Desórdenes de la Proliferación de Células Sanguíneas

*Anemias* (Las anemias son deficiencias o malformaciones de los glóbulos rojos)

- Anemia Aplásica Severa
- Anemia Diseritropoyética Congénita (enfermedad)
- Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN)
- Anemia de Fanconi (el primer trasplante de sangre cordón umbilical en 1988 fue para esta)
- Aplasia Pura de Glóbulos Rojos

*Anomalías Hereditarias de las Plaquetas* (Plaquetas, células sanguíneas necesarias para la coagulación)

- Amegacariocitosis / Trombocitopenia Congénita
- Trombastenia de Gianzani

*Desórdenes Mieloproliferativos*

- Mielofibrosis Aguda
- Metaplasia Mielocítica Acanogénica (Mielofibrosis)
- Policitemia Vera
- Trombocitopenia Esencial

*Desórdenes Hereditarios del Sistema Inmunológico: Inmunodeficiencia Combinada Severa (IDCS)*

- IDCS con Deficiencia de la Adenosina Desaminasa (DAD-IDCS)
- IDCS ligada al Cromosoma X
- IDCS con ausencia de Células T y B
- IDCS con ausencia de Células T, con Células B Normales
- Síndrome de Omenn

*Desórdenes Hereditarios del Sistema Inmunológico: Neutropenias*

- Síndrome de Kostmann
- Mielostexis

*Desórdenes del Fagocito* (Los fagocitos son células del sistema inmunológico que pueden envolver y matar organismos extraños)

- Síndrome de Chediak-Higashi
- Enfermedad Granulomatosa Crónica
- Deficiencia de Actina Neutrofílica
- Disgenesia Reticular

*Cáncer en la Médula Ósea (Desórdenes en las Células del Plasma)*

- Mieloma Múltiple
- Leucemia de Células Plasmáticas
- Macroglobulinemia de Waldenström

*Otros cánceres (No originados en el Sistema Hemático)*

- Neuroblastoma



## ENFERMEDADES TRATADAS CON CÉLULAS MADRE

### TERAPIAS EN INVESTIGACIONES CLÍNICAS

- Trasplantes para Tumores Cancerosos**
- Cáncer de Mama
  - Sarcoma de Swing
  - Carcinoma de Células Renales
- Trasplantes para Desórdenes Hereditarios que afectan el Sistema Inmunológico y Otros Órganos**
- Hipoplasia de Cartilago y Cabello
  - Síndrome de Hermansky Pudlak
  - Síndrome de Pearson
  - Mastocitosis Sistémica
- Trasplantes para Desórdenes Metabólicos Hereditarios**
- Enfermedades del Almacenamiento de Mucopolisacáridos*
- Mucopolisacaridosis (MPS)
  - Síndrome de Scheie (MPS-1S)
  - Síndrome de Hunter (MPS-II)
  - Mucopolidosis II
- Desórdenes Hereditarios Otros*
- Síndrome de Lisch-Nyctala
  - Osteopetrosis
- Trasplantes para Desórdenes de la Proliferación Celular**
- Desórdenes Histiocíticos*
- Linfocitosis Eritofagocítica Familiar
  - Hemofagocitosis
  - Histiocitosis de Células de Langerhans (HCL; formalmente llamada Histiocitosis X)
- Trasplantes para Enfermedades del Sistema Nervioso Central**
- Esclerosis Múltiple
- Terapia Génica (Trasplante de células madre alteradas genéticamente)**
- Trombastemia de Glanzmann
  - Inmunodeficiencia Combinada Severa (IDCS)
  - IDCS con Deficiencia de Adenosina Desaminasa (DAD-IDCS)
- Cardiomioplastia Celular (Músculo cardíaco fuertemente dañado por infusión de células madre o promotores de su crecimiento)**
- Trasplante autólogo de células madre
  - Proliferación de células madre expandidas por fármacos

### INVESTIGACIONES CLÍNICAS EN FASE I / TRATAMIENTOS EXPERIMENTALES

- Enfermedades Autoinmunes**
- Diabetes Mellitus Tipo 1
  - Síndrome de Ewen
  - Dermatomiositis Juvenil
  - Artritis Reumatoide
  - Lupus Eritematoso Sistémico
- Terapia Génica (Trasplante de células madre modificadas genéticamente)**
- Desórdenes Metabólicos (Leucodistrofias, Desórdenes en el almacenamiento, etc.)
  - Enfermedad de Parkinson
- Reparación de Células Nerviosas**
- Enfermedades del Sistema Nervioso Central*
- Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA, Enfermedad de Lou Gehrig)
  - Enfermedad de Alzheimer
  - Enfermedad de Huntington
  - Enfermedad de Parkinson
- Lesión Traumática*
- Lesión de la Médula Espinal
  - Recuperación de la Enfermedad Vasculer Cerebral
- Reparación de Órganos**
- Riñón*
- Trasplante combinado de riñón más células madre hematopoyéticas
  - Crecimiento de células renales por acción de células madre hematopoyéticas
- Hígado*
- Crecimiento de células hepáticas por acción de células madre hematopoyéticas

Fuente: Umbilical Cord Blood Education Alliance

CVIA/07/08/09/02

## Anexo B.

**CIUDAD HOSPITALARIA” DR. ENRIQUE TEJERA.”  
SERVICIO DE HEMATOLOGIA  
UNIDAD DE TRANSPLANTE DE MEDULA OSEA.**

*Valencia,*

*2004*

### *ACONDICIONAMIENTO BUCY*

PACIENTE:

EDAD:

PESO:

TALLA:

S.C

1) **EPAMIN:** 300 mgrs cada 8 horas el \_\_\_\_\_ (-8). Luego 300 mgrs V.O diarios desde el \_\_\_\_\_ (-7) hasta el \_\_\_\_\_ (-3) inclusive.

2) **HIDRATACIÓN PARENTERAL:** ( 1500 cc/ m<sup>2</sup>/24 horas):

SOLUCION 0,45%.....	500 cc
KCL: .....	15 Meq.
SULFATO DE MAGNESIO.....	2 Meq.

Cumplir vev a razón de 83 cc / hora, desde el día -7 \_\_\_\_\_ a las 6:00 am hasta el día -3 \_\_\_\_\_ a las 6:00 am cuando cambia al siguiente esquema:

SOLUCION 0,45%: .....	500 cc
BICARBONATO DE SODIO.....	42 cc
COLORURO DE POTASIO.....	10 Meq
SULFATO DE MAGNESIO.....	1 Meq.

**Cumplir vev a razón de 166 cc / hora. cumplir esta hidratación hasta el día -1 a las 10:00 am, cuando se retorna al primer esquema.**

- 3) **BUSULFAN:** 1mg/Kg mgrs v.o cada 6 horas. iniciar el (-7) a las 6:00 am, hasta (- 4) a las 12 de la noche. (total 16 dosis).
  
- 4) **CICLOFOSFAMIDA:** 60 mg/ Kg/día diluidos en 250 cc de solución dextrosa al 5% vev en infusión de 1 hora. cumplir 1 dosis diaria a las 10:00 am los días -3 y -2
  
- 5) **UROMITEXAN:** 1600mg (4 ampollas) ev inmediatamente antes de la Ciclofosfamida y posteriormente a las 4 y 8 horas de haberla administrado, los días (-3) y (-2).
  
- 6) **FUROSEMIDA:** 1 ampolla vev 1 hora antes y 6 horas después de la Ciclofosfamida (sujeto a modificación por adjunto de guardia ).

**7) ANTIEMETICOS:**

**PRIMPERAN** cumplir 1 ampolla de a las 5:30 am antes del busulfan. en caso de mantener nauseas o vómitos se cumplirá fijo cada 8 horas.

**TRUCTUM:** cumplir 16 mg vev antes de cada dosis de ciclofosfamida, en caso de mantener nauseas o vómitos administrar 8 mgrs cada 8 horas.

***DRA. JANET VALERA GONZALEZ.  
COORDINADORA UTMO.***

**CIUDAD HOSPITALARIA "DR. ENRIQUE TEJERA"**  
**SERVICIO DE HEMATOLOGIA**  
**UNIDAD DE TRANSPLANTE DE MEDULA OSEA.**  
**VALENCIA- VENEZUELA.**

ACONDICIONAMIENTO BUCY 2

PACIENTE:

EDAD:

PESO: Kg.

TALLA:

S.C:

DIA - 8..... EPAMIN

DIA - 7..... BUSULFAN  
(1 mgr/Kgpeso c/6h)  
Epamin

DIA -6..... BUSULFAN  
(1 mgr/Kgpeso c/6h)  
Epamin.

DIA -5..... BUSULFAN  
(1 mgr/Kgpeso c/6h)  
Epamin.

DIA -4..... BUSULFAN  
(1 mgr/Kgpeso c/6h)  
Epamin. Donante inicia

G-CSF

DIA -3 ..... CICLOFOSFAMIDA  
(60  
mgrs/Kgpeso/día)

G-CSF

Inicio ACICLOVIR, donante

Omitir Epamin

DIA -2.....

CICLOFOSFAMIDA  
(60  
mgrs/Kgpeso/día)

DIA -1..... donante G-CSF  
DESCANSO  
G-CSF Inicio CsA, donante  
OMITIR  
TMP/SMX.  
DIA 0..... INFUSIÓN MEDULA OSEA.

**Dra. Janet Valera González.**  
**Coordinadora UTMO.**

## Anexo C

Valencia; 06 de Julio 2004.

### PROTOCOLO ACONDICIONAMIENTO PARA MINI-TRANSPLANTE FLUDARABINA-CICLOFOSFAMIDA-BUSULFAN.

**PACIENTE:** xxxxxxxxxxxxxx.

**EDAD:** 32 años.

Peso: 74,00 Kgrs.

Talla: 1.70 cms.

S.C: 1.85m<sup>2</sup>

**EPAMIN:** 300 mgrs. V.O. cada 8 horas el día 07-07-03 y posteriormente 300 mgrs V.O una sola vez al día, los días 08, 09 y 10-07-04.

**BUSULFAN:** 74 mgrs. V.O. cada 6 horas, comenzando el día 08-07-04 (-6) a las 6:00 am, hasta el día 09-07-04 (- 5) a las 12 de la noche (total: 8 dosis).

**FLUDARABINA:** Diluir 60 mgrs. en 100 cc de sol. salina 0.9% y pasar E.V en 1/2 hora, a las 8:00 am los días 10 - 11 y 12 de Julio del 2004. Total 3 dosis, 180 mgrs.

**CICLOFOSFAMIDA:** 648 mgrs. diluidos en 250 cc de sol. 0.9 % y pasar E.V en 1 horas, después de la infusión de Fludarabina, los días: 10, 11 y 12 de Julio 2004. Total: 3 dosis. (1944 mgrs.).

**UROMITEXAN (MESNA):** 1600 mgrs. (4 ampollas) E.V en bolus, inmediatamente antes de la infusión de Ciclofosfamida y posteriormente la misma dosis a la 4 y 8 horas de haberla administrado. Los días 10, 11 y 12 de Julio 2004.

**HIDRATACION:** Sol. 0.45 % (1500 cc/m<sup>2</sup>): 2500 cc E.V a razón de 105 cc/hora.  
KCl: 10 meq.  
Sulfato de Magnesio: 2 meq.  
Bicarbonato de sodio: 42 cc.

Iniciando está hidratación desde el día 08-07-04 a las 6:00 de la mañana y sólo se modificará, dependiendo de la evolución de la paciente y según ordenes médicas.

## **TERAPIA ANTIEMETICA:**

\* **PRIMPERAN:** 1 ampolla diluida E.V antes de iniciar el busulfan y posteriormente cada 8 horas en caso de ser necesario.

\* **ANZEMET:** 1 amp. (100 mgrs.) diluida en 15 cc de sol. 0.9%, y pasar en 15 min.30 minutos antes de la Ciclofosfamida.

↓ **LASIX:** 1 amp. E. V. 9:00 am. diario a partir del día 10-07-04. Está indicación puede variar según la evolución del paciente y dependiendo de orden médica del adjunto.

Dra. Janet Valera González.  
Coordinadora UTMO.

## **Anexo D**

**CIUDAD HOSPITALARIA: “DR. ENRIQUE TEJERA”.**  
**SERVICIO DE HEMATOLOGIA.**  
**UNIDAD DE TRANSPLANTE DE MEDULA OSEA.**  
**VALENCIA- VENEZUELA.**

### **PROTOCOLO ACONDICIONAMIENTO PARA MINI-TRANSPLANTE FLUDARABINA – MELFALAN.**

**FLUDARABINA:** Diluir 50 mgrs. en 100 cc de sol. salina 0.9% y pasar E.V en 1 hora, a las 10:00 am los días 18 – 19 – 20 – 21 y 22 de Mayo 2005. Total 5 dosis: 250 mgrs.

**MELFALAN:** Diluir 160 mgrs. en 100 cc de sol. 0.9% y pasar en 30 minutos E.V. el día 23 de Mayo 2005.

#### **HIDRATACION: (iniciar el 18-05-05; a las 7:00 am)**

- ❖ Sol. 0.45 % (1500 cc/m<sup>2</sup>): 2000 cc E.V a razón de 84 cc/hora, añadiendo a cada frasco:
  - KCl: 10 meq.
  - Sulfato de Magnesio: 3 meq.
  - Bicarbonato de sodio: 42 cc.

Mantenerla de manera continua. Disminuir o aumentar goteo según indicación médica.

#### **TERAPIA ANTIEMETICA:**

- **ANZEMET:** 100 mgrs más 20 mgrs de Dexametasona, en la misma jeringa, el día 23 de Mayo 2005, 30 minutos antes de la infusión de Melfalan.

**LASIX:** 1 AMP. E. V. 9:00 AM. DIARIO.

**PROTOCOLO ACONDICIONAMIENTO PARA MINI-TRANSPLANTE  
FLUDARABINA-CICLOFOSFAMIDA-BUSULFAN.**

**PACIENTE:** xxxxxxxxxxxx

Peso: 74,00 Kgrs.

Talla: 1.70 cms.

**EDAD:** 32 años.

S.C: 1.85 m<sup>2</sup>

00-00-00 (Día -7).....	Epamín
00-00-00 (Día -6).....	Busulfan: 74 mgrs. (1 mgr/kgp. c/6h)
00-00-00 (Día -5).....	Busulfan: 74 mgrs. (1 mgr/kgp. c/6h)
00-00-00 (Día-4).....	Fludarabina: 60 mgrs. ( 30 mgrs/m <sup>2</sup> ) Ciclofosfamida: 648mgrs. (350 mgrs/m <sup>2</sup> ) Donante inicia G-CSF.
00-00-00 (Día -3).....	Fludarabina: 60 mgrs. ( 30 mgrs/m <sup>2</sup> ) Ciclofosfamida: 648mgrs. (350 mgrs/m <sup>2</sup> ). Donante G-CSF. Iniciar Aciclovir.
00-00-00 (Día -2).....	Fludarabina: 60 mgrs. ( 30 mgrs/m <sup>2</sup> ) Ciclofosfamida: 648 mgrs. (350 mgrs/m <sup>2</sup> ). Donante G-CSF.
00-00-00 (Día -1).....	Descanso. Donante G-CSF. Suspende Bactrimel. Inicio CsA.
00-00-00 (Día 0).....	Infusión STEM CELL Donante G-CSF.

Dra. Janet Valera González.  
Coordinadora UTMO.

## Anexo E

### FORMATO DE VACIADO DE INFORMACIÓN (SMD)

#### INFORMACIÓN PROVENIENTE DE LA HISTORIA DE LA UTMO

HISTORIA No. \_\_\_\_\_

EDAD \_\_\_\_\_ SEXO: F \_\_\_ M \_\_\_ PESO: \_\_\_ TALLA \_\_\_

BLANCA: CAUCÁSICO \_\_\_ NEGRA \_\_\_ MESTIZA \_\_\_ ASIÁTICO \_\_\_

INDIA \_\_\_

DIAGNÓSTICO \_\_\_\_\_

FAB:

CLÍNICA \_\_\_\_\_

ASOCIADA:

#### HEMATOLOGÍA AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO:

HEMOGLOBINA: \_\_\_\_\_ grs /dl

PLAQUETAS: \_\_\_\_\_ x 10<sup>9</sup> / L (x 10<sup>3</sup> / mm<sup>3</sup>)

LINFOCITOS TOTALES: \_\_\_\_\_ x mm<sup>3</sup>

MONOCITOS: \_\_\_\_\_ % RETICULOCITOS: \_\_\_\_\_ % BLASTOS: \_\_\_\_\_ %

#### BIOPSIA:

SERIE ERITROIDE: \_\_\_\_\_ % SERIE MIELOIDE: \_\_\_\_\_ %

NÚMERO DE METAFASES: \_\_\_\_\_

CARIOTIPO: NORMAL \_\_\_ ANORMAL \_\_\_

NÚMERO DE PARES: \_\_\_\_ xx \_\_\_\_ xy

TIPO SANGUÍNEO: \_\_\_\_\_

EXÁMENES CLÍNICOS DE:

TÓRAX NORMAL: SI \_\_\_\_ NO \_\_\_\_

HALLAZGOS: \_\_\_\_\_

CARDIOLOGÍA NORMAL SI \_\_\_\_ NO \_\_\_\_

HALLAZGOS: \_\_\_\_\_

DERMATOLOGÍA: SI \_\_\_\_ NO \_\_\_\_

HALLAZGOS: \_\_\_\_\_

ODONTOLOGÍA NORMAL: SI \_\_\_\_ NO \_\_\_\_

HALLAZGOS: \_\_\_\_\_

PSIQUIATRÍA NORMAL: SI \_\_\_\_ NO \_\_\_\_

HALLAZGOS: \_\_\_\_\_

SISTEMA RESPIRATORIO NORMAL: SI \_\_\_\_ NO \_\_\_\_

HALLAZGOS: \_\_\_\_\_

SEROLOGÍA:

VDRL: POSITIVO \_\_\_\_ NEGATIVO: \_\_\_\_

VIH: POSITIVO \_\_\_\_ NEGATIVO: \_\_\_\_

TOXICOLOGÍA: NEGATIVA \_\_\_\_ POSITIVA \_\_\_\_

HALLAZGOS: \_\_\_\_\_

HERPES: NO \_\_\_\_ SI \_\_\_\_

CMV:

Im: POSITIVO \_\_\_ NEGATIVO \_\_\_ Ig: POSITIVO \_\_\_ NEGATIVO \_\_\_

HLA: COMPATIBLE \_\_\_ INCOMPATIBLE \_\_\_

ACONDICIONAMIENTO: \_\_\_\_\_

TIPO DE TMO: AUTÓLOGO \_\_\_ ALÓGENO \_\_\_ (¿QUIÉN? \_\_\_\_\_)

DÍAS TRANSCURRIDOS PARA EL TRANSPLANTE DESDE EL  
DIAGNÓSTICO: \_\_\_\_\_

POST TRANSPLANTE:

COMPLICACIONES:

- 1) \_\_\_\_\_ DÍA: \_\_\_\_\_
- 2) \_\_\_\_\_ DÍA: \_\_\_\_\_
- 3) \_\_\_\_\_ DÍA: \_\_\_\_\_
- 4) \_\_\_\_\_ DÍA: \_\_\_\_\_
- 5) \_\_\_\_\_ DÍA: \_\_\_\_\_
- 6) \_\_\_\_\_ DÍA: \_\_\_\_\_
- 7) \_\_\_\_\_ DÍA: \_\_\_\_\_
- 8) \_\_\_\_\_ DÍA: \_\_\_\_\_
- 9) \_\_\_\_\_ DÍA: \_\_\_\_\_
- 10) \_\_\_\_\_ DÍA: \_\_\_\_\_

EVOLUCIÓN:

NEUTROFILOS: \_\_\_\_\_ DÍA: \_\_\_\_\_

NEUTROFILOS: \_\_\_\_\_ DÍA: \_\_\_\_\_

NEUTROFILOS: \_\_\_\_\_ DÍA: \_\_\_\_\_

PLAQUETAS: \_\_\_\_\_ DÍA: \_\_\_\_\_

PLAQUETAS: \_\_\_\_\_ DÍA: \_\_\_\_\_

PLAQUETAS: \_\_\_\_\_ DÍA: \_\_\_\_\_

REMISIÓN: NO \_\_\_ SI \_\_\_ DÍA: \_\_\_\_\_

DÍAS TRANSCURRIDOS PARA LA ALTA DESDE EL DÍA DEL  
TRANSPLANTE: \_\_\_\_\_

CONDICIÓN ACTUAL: VIVE \_\_\_ MURIÓ \_\_\_ DÍAS: \_\_\_\_\_

ESPERA POR NUEVO TRATAMIENTO \_\_\_\_\_

¿CUÁL?: \_\_\_\_\_

INFORMACIÓN PROVENIENTE DEL PROTOCOLO DE WINSCOSIN:

DIAGNÓSTICO FAB: \_\_\_\_\_

PERDIÓ PESO: SI \_\_\_ NO \_\_\_

CONDICIONES PREDISPONENTES: NO \_\_\_

SI \_\_\_\_\_ ¿CUÁLES?: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

ESPLENOMEGALIA: SI \_\_\_ NO \_\_\_

HEMATOLOGÍA AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO:

PLAQUETAS: \_\_\_\_\_ x 10<sup>9</sup> / L (x 10<sup>3</sup> / mm<sup>3</sup>)

GLÓBULOS BLANCOS: \_\_\_\_\_ x 10<sup>9</sup> / L (x 10<sup>3</sup> / mm<sup>3</sup>)

NEUTRÓFILOS: \_\_\_\_\_ % MONOCITOS: \_\_\_\_\_ % BLASTOS: \_\_\_\_\_ %

**EXAMEN DE MÉDULA ÓSEA AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO:**

CELULARIDAD: DISMINUIDA: \_\_\_ AUMENTADA: \_\_\_ NORMAL: \_\_\_

FIBROSIS: AUSENTE: \_\_\_ PRESENTE: \_\_\_

CITOGENIA: SI \_\_\_ NO \_\_\_

**PRE CONDICIONAMIENTO PRE TRANSPLANTE:**

1) \_\_\_\_\_ RESPUESTA:  
\_\_\_\_\_

2) \_\_\_\_\_ RESPUESTA:  
\_\_\_\_\_

3) \_\_\_\_\_ RESPUESTA:  
\_\_\_\_\_

**ACONDICIONAMIENTO PARA EL TRANSPLANTE:**

1) \_\_\_\_\_

2) \_\_\_\_\_

3) \_\_\_\_\_

**HEMATOLOGÍA POSTERIOR AL TRATAMIENTO:**

HEMOGLOBINA: \_\_\_ grs / dl

PLAQUETAS: \_\_\_ x 10<sup>9</sup> / L (x 10<sup>3</sup> / mm<sup>3</sup>)

GLÓBULOS BLANCOS: \_\_\_ x 10<sup>9</sup> / L (x 10<sup>3</sup> / mm<sup>3</sup>)

NEUTRÓFILOS: \_\_\_ % MONOCITOS: \_\_\_ % BLASTOS: \_\_\_ %

**RESPUESTA AL TRANSPLANTE:**

REMISIÓN: COMPLETA: \_\_\_ INCOMPLETA: \_\_\_

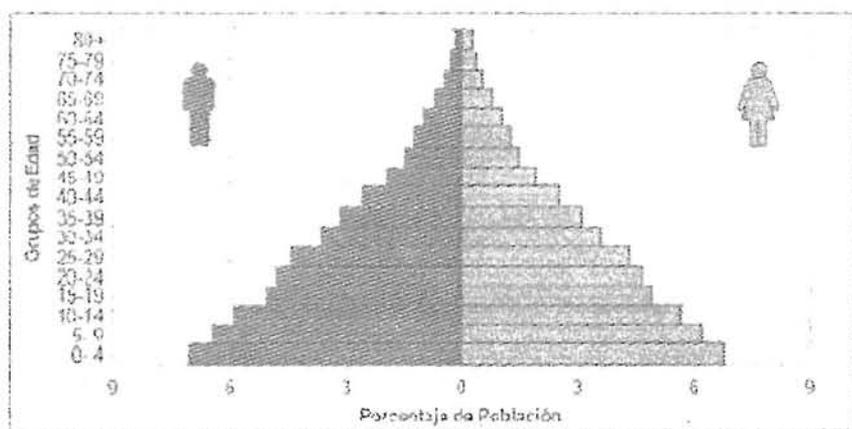
FIBROSIS: NO \_\_\_ SI \_\_\_

## Anexo F

Grupo de edad	Población					
	1961	1971	1981	1990	2001	2006
Total.....	7.299.400	11.093.337	15.513.289	19.734.723	24.793.391	27.636.050
0-17.....	4.089.264	5.754.488	7.346.209	8.715.746	9.799.624	9.371.887
18 y más.....	3.209.250	5.338.850	8.167.080	11.018.977	15.003.767	17.654.209
18 y más.....	3.790.255	5.339.059	8.168.018	11.018.977	15.005.057	17.654.769
Hombres.....	1.921.225	2.584.192	4.305.610	5.613.241	7.474.119	8.479.170
Mujeres.....	1.858.030	2.554.267	4.003.406	5.505.736	7.531.938	8.579.599
18 y más.....	48,04	48,13	62,65	55,64	50,59	63,11
Hombres.....	50,82	50,29	59,26	50,03	49,81	49,71
Mujeres.....	49,18	49,71	49,74	49,97	50,19	50,29

La proporción de personas de 18 y más para Venezuela desde el año 1961 hasta el año 2006, sigue una tendencia creciente. Se estima que este indicador para el año 2006 alcance un nivel de 63,11%, que en comparación con el valor para el año 1961 (48,04%), representa un incremento del 31,3%.

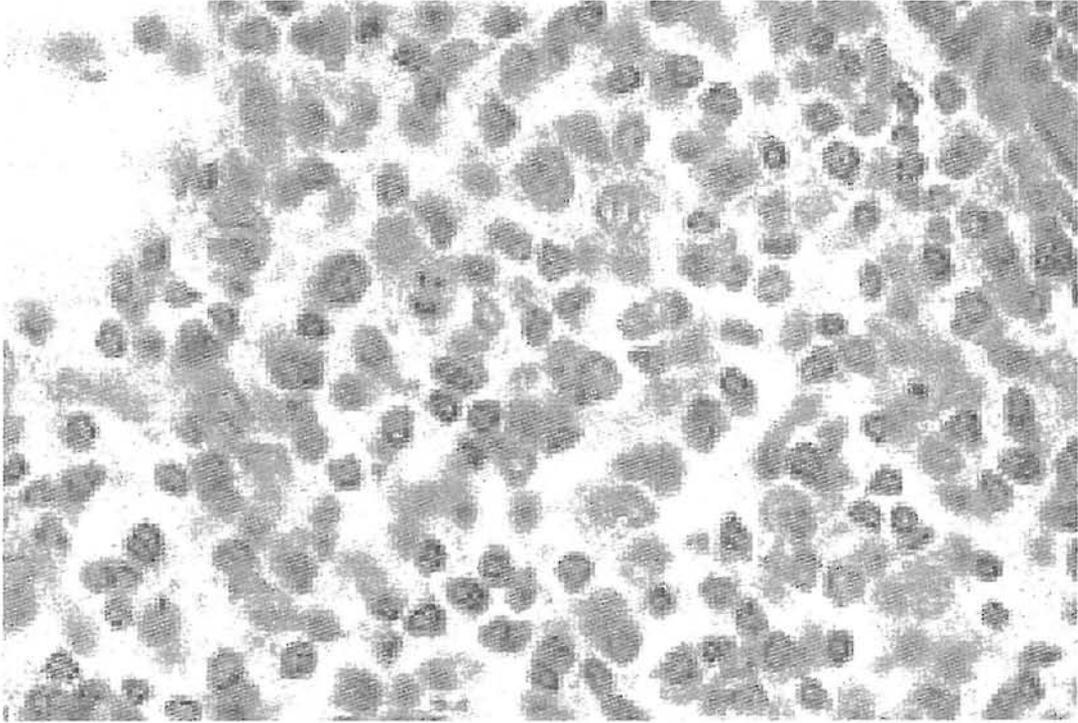
Fuente: Instituto Nacional de Estadística (INE).



Estructura de la población por edad y sexo, 2000

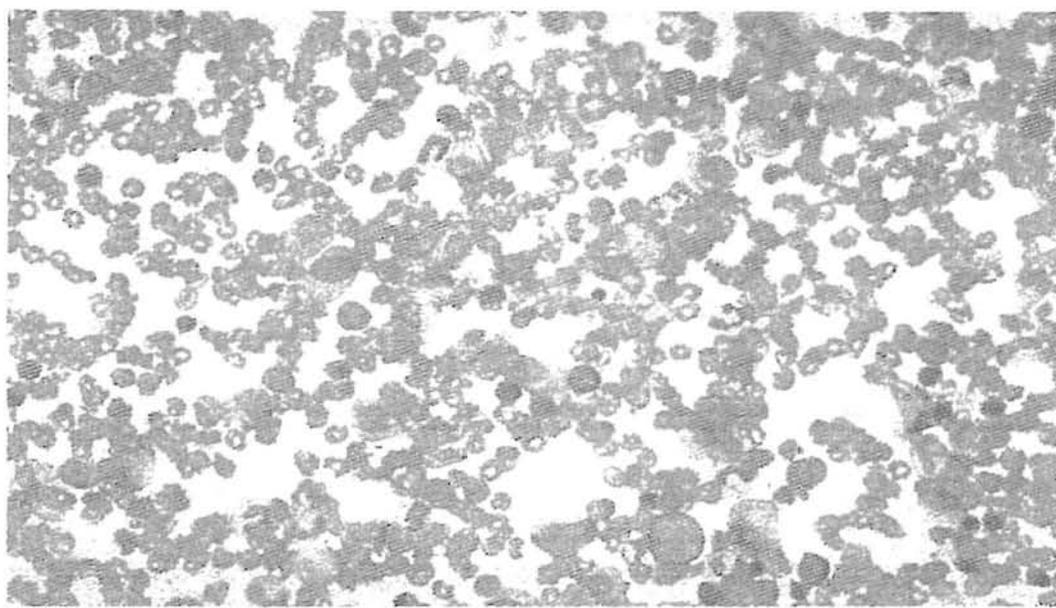
Fuente: Instituto Nacional de Estadística de Venezuela.

## Anexo G



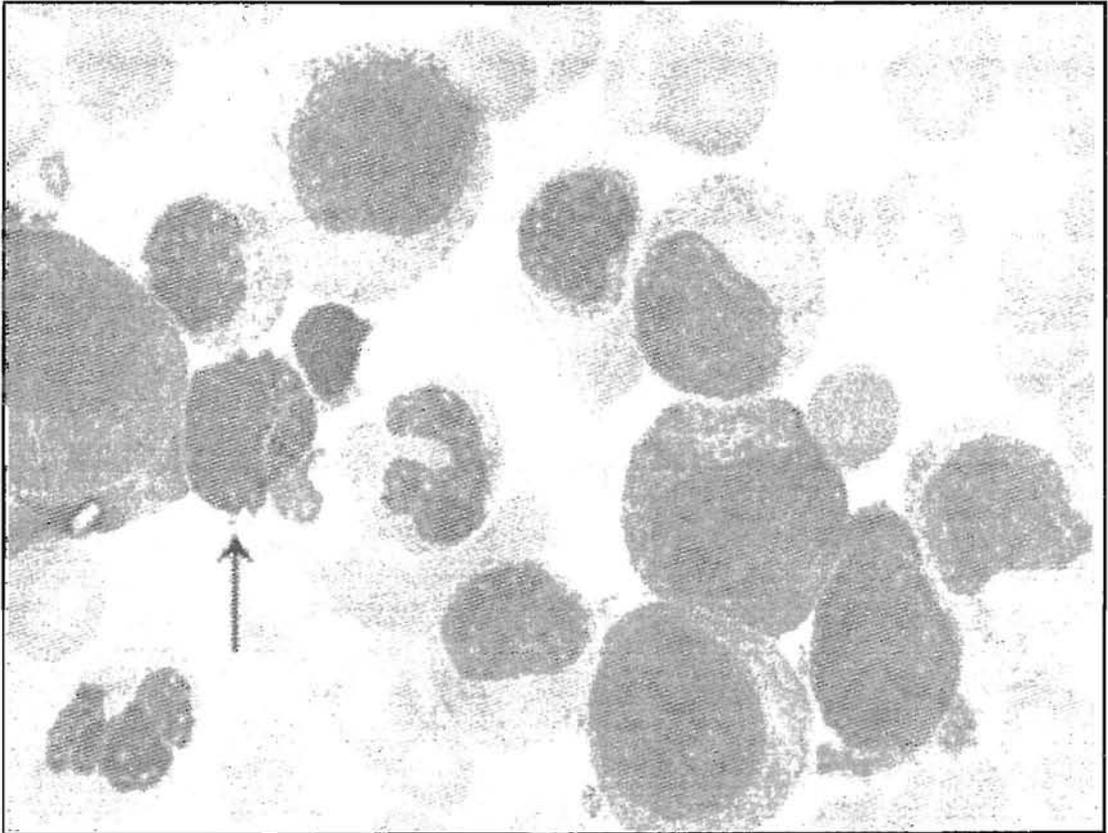
Células madres en la médula ósea.

## Anexo H



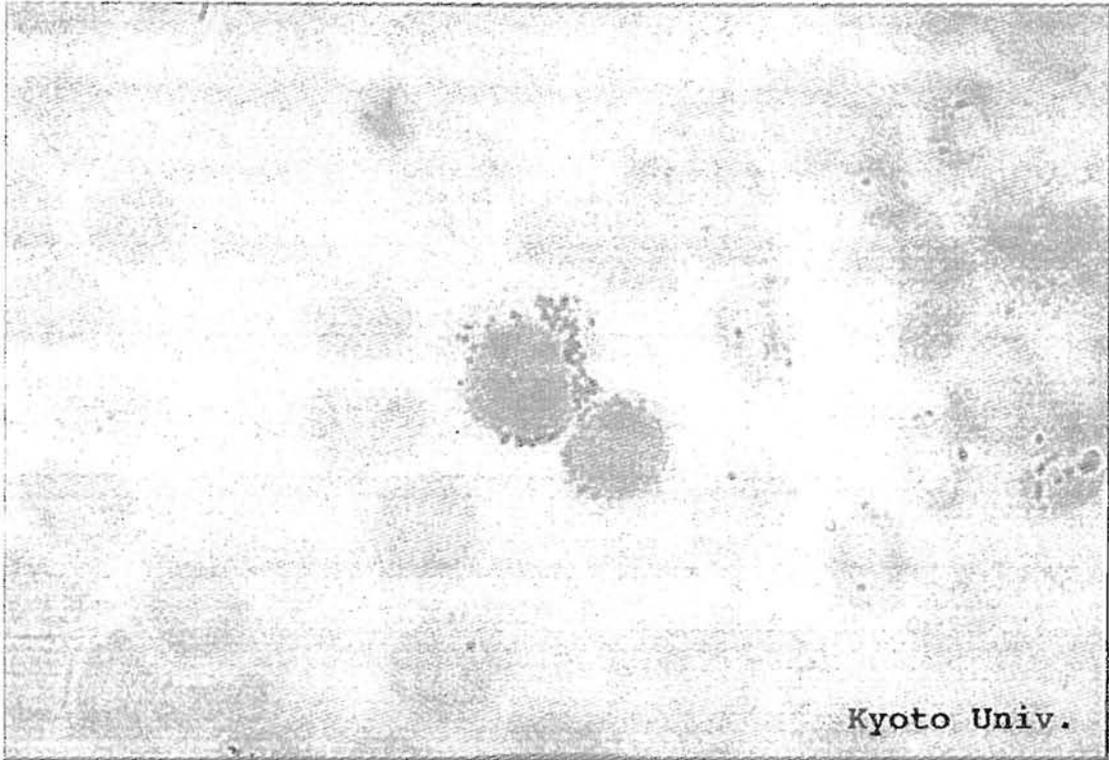
Médula ósea normal.

## Anexo I



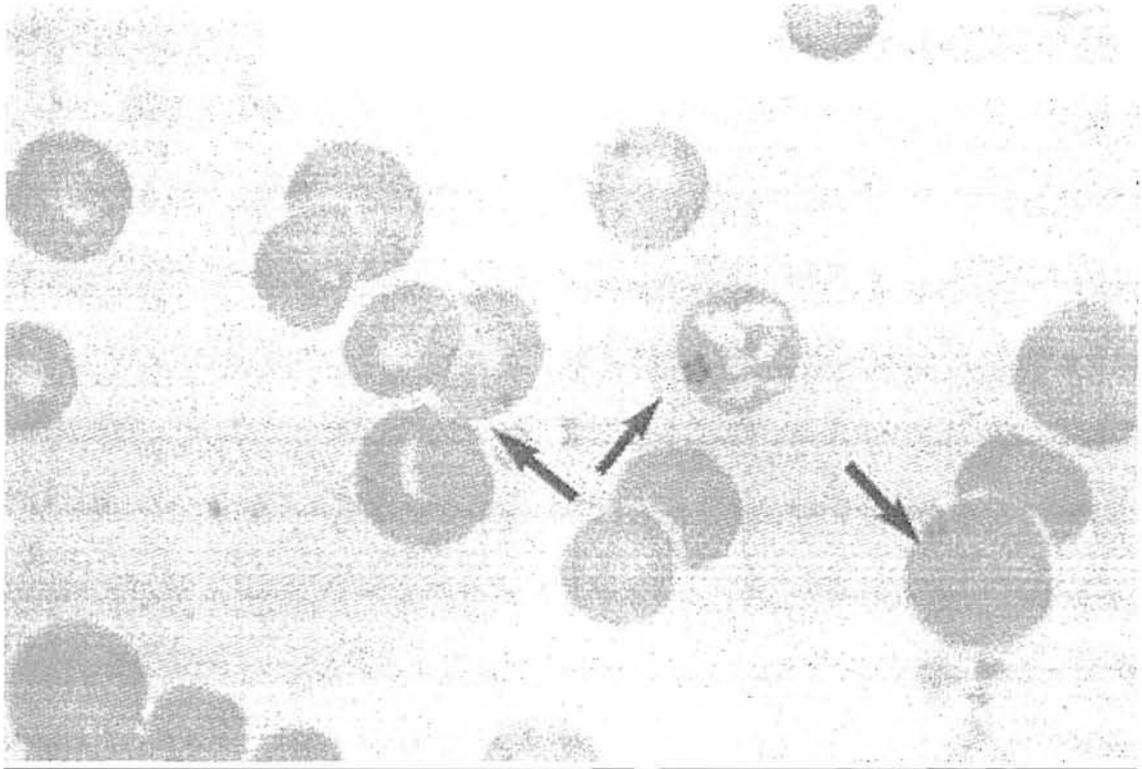
AREB. Promielocitos hipogranulados, neutrofilos con pocas granulaciones y un basofilo anormal con cromatina nuclear densa.

## Anexo J



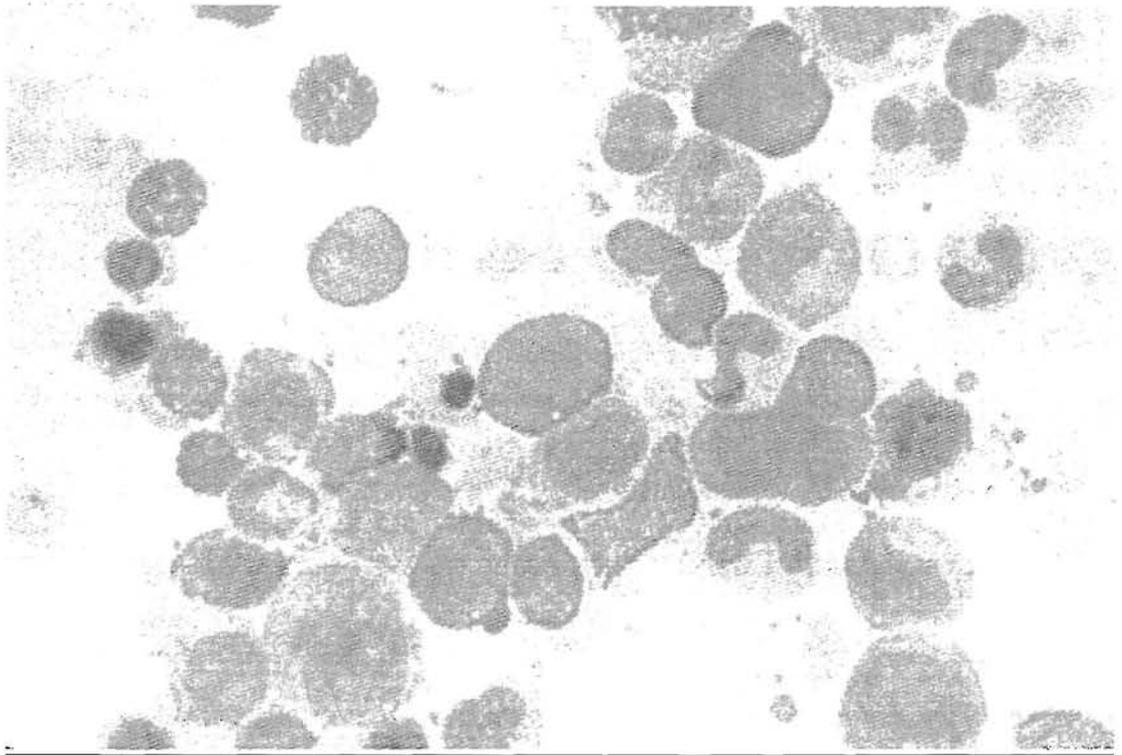
Anemia refractaria con sideroblastos en anillo (ARSA).

## Anexo K



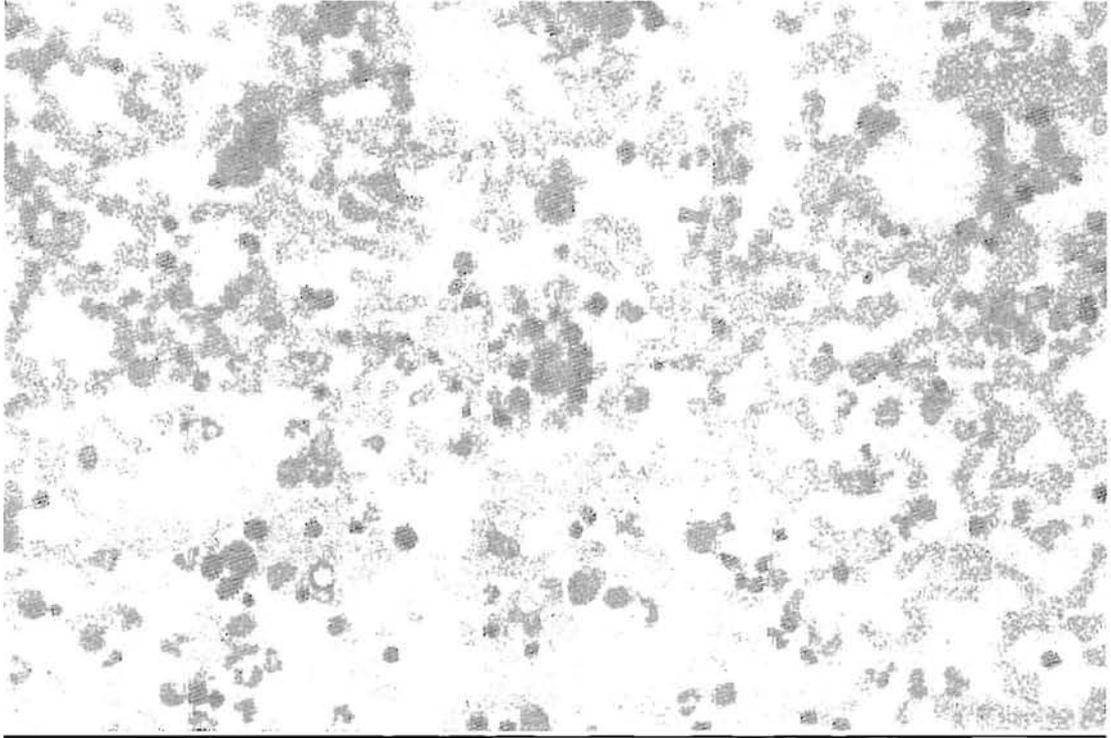
**AR** Cuerpos de Pappenheimer vistos en tinción de Wright y pueden ser verificados por la tinción de hierro (reacción de Perls).

## Anexo L



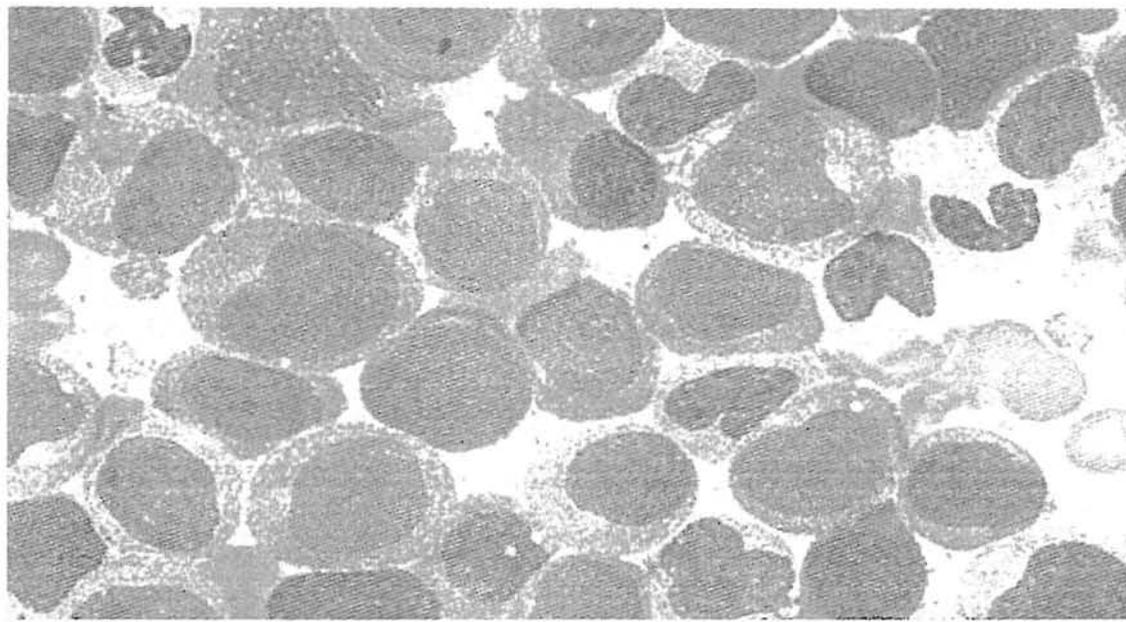
Anemia refractaria en médula ósea. Los signos morfológicos de diseritropoyésis y una inefectiva eritropoyésis son células multinucleares, fragmentación del núcleo y mitosis anormal. La cromatina puede estar aumentada o disminuida y densamente compactada. El citoplasma puede estar reducido, rasgado, estrujado y puede contener vacuolas.

## Anexo M



Leucemia mielomonocítica crónica.

## Anexo N



**AREB-t.** Frotis de médula ósea, tinción May-Giemsa.

## Anexo O

### OBTENCION DE MEDULA OSEA A PARTIR DE LA CRESTA ILIACA

