



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

ASOCIACIÓN ENTRE LOS CAMBIOS DISPLÁSICOS EN NEUTRÓFILOS
DE SANGRE PERIFÉRICA Y LA ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO EN
PACIENTES CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO, HOSPITAL
NACIONAL CAYETANO HEREDIA, 2024 – 2025

ASSOCIATION BETWEEN DYSPLASTIC CHANGES IN PERIPHERAL
BLOOD NEUTROPHILS AND RISK STRATIFICATION IN PATIENTS WITH
MYELODYSPLATIC SYNDROME, HOSPITAL NACIONAL CAYETANO
HEREDIA, 2024 – 2025

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD
PROFESIONAL EN HEMATOLOGÍA

Autora:

Patricia Isabel Lalupu Saldaña

Asesora:

Evelyn Gisselle Mejia Gil

LIMA– PERÚ

2023

ASOCIACIÓN ENTRE LOS CAMBIOS DISPLÁSICOS EN NEUTRÓFILOS DE SANGRE PERIFÉRICA Y LA ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO EN PACIENTES CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO, HOSPITAL NACIONAL CAYETANO HEREDIA, 2024 – 2025

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	repositorio.unan.edu.ni Fuente de Internet	2%
2	repositorio.unu.edu.pe Fuente de Internet	1%
3	revista.acho.info Fuente de Internet	1%
4	A.O. Oner, Ç. Özdemir, F. Yavaşoğlu, Y. Şenol, S. Naz Adsız. "La relación entre los parámetros inmunohistoquímicos, la fibrosis de la médula ósea y la captación de 18F-FDG en la médula ósea en pacientes con mieloma múltiple sometidos a examen PET/TC", <i>Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular</i> , 2023 Publicación	1%
5	pesquisa.bvsalud.org Fuente de Internet	

		1 %
6	repositorio.ucv.edu.pe Fuente de Internet	1 %
7	Submitted to Universidad de San Martín de Porres Trabajo del estudiante	1 %
8	hdl.handle.net Fuente de Internet	<1 %
9	pt.scribd.com Fuente de Internet	<1 %
10	repositorio.uap.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
11	ruizhealytimes.com Fuente de Internet	<1 %
12	www.icpcovid.com Fuente de Internet	<1 %
13	www.scribd.com Fuente de Internet	<1 %
14	geodental.net Fuente de Internet	<1 %
15	www.researchgate.net Fuente de Internet	<1 %

Excluir citas Apagado

Excluir bibliografía Apagado

Excluir coincidencias Apagado

RESUMEN:

El síndrome mielodisplásico es una patología neoplásica muy compleja y de difícil abordaje clínico por las limitadas posibilidades de terapia específica, dado que usualmente se presentan en pacientes con diferentes comorbilidades y una baja incidencia acumulada en el Hospital Nacional Cayetano Heredia. La complejidad del síndrome mielodisplásico radica en el amplio espectro clínico e historia natural, desde enfermedades poco sintomáticas hasta enfermedades agresivas análogas a los estados de leucemia aguda y el diagnóstico implica estudios de análisis clínico, morfológico y de exclusión, y el descarte de diferentes procesos asociados. El objetivo principal es determinar la asociación entre los cambios displásicos en neutrófilos de sangre periférica y la estratificación de riesgo en pacientes con síndrome mielodisplásico, Hospital Nacional Cayetano Heredia, 2024 – 2025, por lo que se realizara un estudio transversal observacional, de diseño descriptivo retrospectivo, con una muestra por conveniencia o no probabilístico de 30 pacientes con diagnóstico establecido de Síndrome Mielodisplásico de bajo y alto riesgo, seleccionados de manera directa por la baja incidencia acumulada en el periodo de estudio. Se determinará la existencia de cambios displásicos en sangre periférica mediante la evaluación del grado de granulación (Puntaje G) y los neutrófilos pseudo Pelger – Huët mediante el porcentaje de polimorfos pelgeroides (Puntaje P) y se evaluará su relación con los cambios en médula ósea, mediante la prueba estadística no paramétrica. Posteriormente se realizará la comparación de los Puntajes G y P entre pacientes con Síndrome Mielodisplásico de bajo y alto riesgo para determinar la significancia del nivel de asociación.

Palabras Clave: Cambios displásicos, Neutrófilos, Síndrome Mielodisplásico

1. INTRODUCCIÓN

El Síndrome mielodisplásico es un grupo heterogéneo de enfermedades clonales de la médula ósea adquiridas de las células progenitoras hematopoyéticas, origina una disfunción de médula ósea con su respectiva pérdida de la capacidad de formar células sanguíneas totalmente maduras y funcionales. (1)

La incidencia del Síndrome Mielodisplásico (SMD) se incrementa con la edad, afectando en un 80 a 90 % a personas mayores de 60 años. En el VII Congreso Peruano de Hematología en el año 2020 se presentó una casuística de 7 hospitales nacionales, en donde se evaluaron 163 casos, se determinó el riesgo de enfermedad en 139 de estos pacientes, encontrando 56 casos con riesgo bueno (43.4%), 58 con riesgo intermedio 1 (45%), 9 con riesgo intermedio 2 (7%) y 6 con riesgo pobre (4.6%). La mediana de supervivencia fue de 19,2 meses (IC: 0.4-165 meses) (2).

Con respecto al diagnóstico son importantes los hallazgos morfológicos de la serie mieloide observado en el extendido de sangre periférica, el aspirado de médula ósea, biopsia de médula ósea y pruebas complementarias como la citometría de flujo, citogenética y la biología molecular. Se relaciona con el grado de citopenias, el número de líneas celulares afectadas, la presencia de blastos en sangre periférica y/o médula ósea y anomalías citogenéticas, aspectos que de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) cataloga al SMD el riesgo, el pronóstico y la progresión de la enfermedad. (3).

Los criterios citológicos más frecuentes que se incluyen en la definición habitual de disgranulopoyesis se reconocen desde hace mucho tiempo. Hace un siglo se observó que las células Pelger presentaban un núcleo corto y compacto con una aglomeración de cromatina

en forma de mosaico especialmente llamativa. Probablemente, la anomalía de Pelger fue la primera anomalía morfológica de los neutrófilos que se describió, se observó por primera vez en pacientes con tuberculosis y el grupo de clasificación FAB (Francesa- Americana- Británico) la reconoció como característica displásica hasta 1982 en pacientes que se estudiaron en el contexto de la enfermedad pre leucémica. Tres años más tarde, Huët observó que el núcleo estaba formado por dos segmentos muy distintos unidos por un filamento muy fino”. Esta definición (o los términos hipolobación o hipolobulación) se utiliza generalmente por la mayoría de los morfológicos para el diagnóstico de displasia en los SMD o LMA, y las células también se denominan células pseudo - Pelger – Huët. La reducción de gránulos en los neutrófilos también fue descrita por el grupo FAB como: *“los neutrófilos pueden parecer agranulares o hipogranulares”*, pero la definición de hipogranular en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), utilizándose el término “hipogranularidad citoplasmática” sin más explicaciones. Esta anomalía fue descrita por primera vez como una característica de la displasia adquirida por Gutske en 1970 y fue confirmada por Felmann en 1988, pero el grado de aglutinación o condensación nuclear ha sido difícil de definir. La hipersegmentación o segmentación irregular de los neutrófilos se comunicó tanto en publicaciones de la FAB como de la OMS, pero sin ninguna descripción, aunque en muchos casos se asocia a células gigantes y entonces tiene un significado diferente. La FAB también describió algunos neutrófilos con núcleos de formas extrañas” y neutrófilos bizarramente segmentados”; y el significado de estas características displásicas también se ha escrito recientemente pero no es específico. (4,5,6).

En un estudio publicado en 1989, por Roberto Hast acerca de la importancia diagnóstica de las características displásicas de los polimorfos de sangre periférica en los síndromes mielodisplásicos (SMD), se estudiaron las características displásicas de los granulocitos de sangre periférica para investigar el valor diagnóstico estimando la hipogranulación citoplasmática y las anomalías nucleares de tipo pelgeroide en los síndromes mielodisplásico. La hipogranulación se midió como porcentaje de neutrófilos agranulares y como valor de puntuación, teniendo en cuenta también las células con hipogranulación ligera o moderada. Estudiaron 62 casos de SMD (18 anemias refractarias o AR, 11 anemia sideroblásticas, 26 AR con exceso de blastos, 3 leucemias mielomonocítica crónicas, 4 AR con exceso de blastos en transformación). A modo de comparación, estudiaron 13 casos de trastornos mieloproliferativos, 18 pacientes con diferentes formas de anemia y 20 controles normales. Los valores de referencia se definieron como el límite de probabilidad del 95% de los valores medios de los controles normales. La puntuación media de granulación (\pm DE) en Síndrome mielodisplásico ($225,0 \pm 57,4$) fue significativamente menor ($p < 0,001$) que en los trastornos mieloproliferativos ($282,7 \pm 9,0$), anemias ($288,8 \pm 8,0$) y controles normales ($281,7 \pm 12,9$). Los neutrófilos pelgeroide fueron significativamente más frecuentes ($p < 0,001$) en los SMD ($11,6\% \pm 7,8$) en comparación con los trastornos mieloproliferativos ($1,1\% \pm 1,0$), las anemias ($3,1\% \pm 2,0$) y los controles normales ($1,9\% \pm 1,5$). La hipogranulación tendía a ser más pronunciada en las formas más inmaduras de SMD, mientras que las células pelgeroides eran igualmente comunes en los diferentes subgrupos. Cuando se combinaron los dos parámetros, se reconoció displasia de sangre periférica en el 92% de los casos de SMD. Los resultados sugieren que la estimación cuantitativa de la hipogranulación y de las anomalías

nucleares en los polimorfos de sangre periférica son herramientas de diagnóstico sencillas y valiosas en los Síndrome mielodisplásico. (7).

En el año 1995 un artículo publicado por S. Widell, se estudiaron las características displásicas y correlación de los neutrófilos en sangre periférica y médula ósea en 51 pacientes con síndromes mielodisplásicos (SMD) para evaluar la importancia del grado de granulación de neutrófilos (puntuación G) y el porcentaje de polimorfos pelgeroides (ppp) en la sangre periférica como índices de cambios displásicos en la médula ósea. Hubo una buena correlación entre los hallazgos de sangre periférica y de médula ósea, tanto para las cifras de puntuación G ($r = 0,92$, $P < 0,01$) como para las ppp ($r = 0,82$, $P < 0,01$). Se encontraron cifras de puntuación G significativamente más bajas entre los pacientes con un mayor porcentaje de blastos en médula ósea ($P < 0,05$), mientras que una ppp alta se correlacionó con la existencia de sideroblastos en anillo, grado de fibrosis de la médula ósea y los hallazgos de anomalías cromosómicas complejas. Los pacientes con altos niveles de displasia de la médula ósea tenían una puntuación G significativamente más baja ($P < 0,01$) y cifras de ppp significativamente más altas ($P < 0,05$) que aquellos con mielodisplasia menos pronunciada. Además, la hipogranulación extrema (puntaje G < 150) o una ppp muy alta ($> 20\%$) generalmente era un signo de displasia de dos o tres linajes en la médula ósea. Por tanto, los resultados muestran que la estimación cuantitativa de la displasia polimórfica de sangre periférica mediante cifras de puntuación G y ppp parece refleja el grado total de displasia de la médula ósea en los SMD y puede servir como complemento a la evaluación de la médula ósea cuando el diagnóstico de SMD es difícil. Los resultados sugieren que las características

displásicas de los neutrófilos de sangre periférica reflejan indirectamente el grado de cambios displásicos totales en la médula ósea. (8).

En este contexto, se observa que los estudios previos son antiguos y no se correlacionan con la estratificación de riesgo, dado que dicho concepto fue desarrollado en años posteriores, hecho que justifica desarrollar el estudio sobre la asociación entre los cambios displásicos en neutrófilos de sangre periférica y la estratificación de riesgo en pacientes con síndrome mielodisplásico, Hospital Nacional Cayetano Heredia, 2024 – 2025.

Los cambios displásicos en la serie mieloide granulocítica - neutrofila del frotis de sangre periférica en pacientes con SMD se relacionan con los hallazgos de displasia a nivel de médula ósea y con el diagnóstico de SMD, por lo que será de gran utilidad en la práctica clínica conocer la relación con la estratificación de riesgo de SMD, existiendo la presunción de existir fracaso en el crecimiento de las metafases para el cariotipo, dada la naturaleza lábil de las mismas; o incluso podría hallarse contraindicado el procedimiento de estudio de médula ósea en algunos pacientes.

2. OBJETIVOS

Objetivo Principal:

Determinar la asociación entre los cambios displásicos en neutrófilos de sangre periférica y la estratificación de riesgo en pacientes con síndrome mielodisplásico, Hospital Nacional Cayetano Heredia, 2024 – 2025

Objetivos Secundarios

- Determinar las características sociodemográficas de los pacientes con Síndrome mielodisplásico del Servicio de Hematología – Oncología, Hospital Nacional Cayetano Heredia, 2024-2025.
- Identificar el grado de granulación (Puntaje G) y los neutrófilos pseudo Pelger – Huët en pacientes con síndrome mielodisplásico, Hospital Nacional Cayetano Heredia, 2024 – 2025
- Identificar el porcentaje de polimorfos pelgeroides (Puntaje P) en pacientes con síndrome mielodisplásico, Hospital Nacional Cayetano Heredia, 2024 – 2025
- Conocer la asociación entre los Puntajes G y P y los cambios displásicos en la médula ósea en pacientes con síndrome mielodisplásico, Hospital Nacional Cayetano Heredia, 2024 – 2025

3. MATERIAL Y MÉTODO

a) Diseño del estudio

Diseño descriptivo, retrospectivo, transversal.

b) Unidad de análisis

Láminas periféricas y aspirado de médula ósea de pacientes diagnosticados de Síndrome mielodisplásico primario en el servicio de Hematología – Oncología durante el año 2024-2025.

c) Población

Pacientes con diagnóstico de Síndrome mielodisplásico primario en el servicio de Hematología – Oncología durante el periodo 2024 -2025.

d) Muestra

Muestra por conveniencia o no probabilístico de 30 pacientes con diagnóstico establecido de Síndrome Mielodisplásico de bajo y alto riesgo en el servicio de Hematología – Oncología del Hospital Nacional Cayetano Heredia, durante el periodo 2024 -2025.

e) Tipo de Muestreo

No probabilístico, por baja incidencia acumulada de casos en el periodo de estudio y de acuerdo a los criterios de inclusión, exclusión.

Criterios de inclusión:

- Historias clínicas completas de los pacientes con síndrome mielodisplásico primario.
- Mujeres y varones mayores de 18 años
- Láminas periféricas en buenas condiciones y adecuada coloración de pacientes con síndrome mielodisplásico.
- Confirmación diagnóstica de síndrome mielodisplásico primario por criterios mínimos y morfológicos estudio de aspirado y biopsia de médula ósea según la OMS 2016 y la citogenética que se utiliza para la estratificación del riesgo del paciente.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con datos incompletos en su historia clínica.
- Pacientes pediátricos.
- Paciente con diagnóstico de Síndrome mielodisplásico de causa secundaria como:

Deficiencia de hierro, vitamina B12 y ácido fólico.

Historia de exposición a metales pesados.

Terapia reciente con medicamentos citotóxicos o efectos colaterales de otros medicamentos.

Enfermedades crónicas inflamatorias, cáncer y enfermedades reumatológicas.

Patologías virales como: Hepatitis B y C, HIV y parvovirus.

Cirrosis hepática, alcoholismo, hiperesplenismo e hipertensión portal.

Patología renal aguda o crónica.

Síndrome mieloproliferativo.

Otras insuficiencias medulares: adquiridas o congénitas.

f) Definición operacional de variables

Variable	Descripción	Tipo de variable	Categoría	Fuente
Género	Características biológicas y genéticas que caracterizan a los seres humanos en hombre y mujer	Cualitativa Nominal	Femenino Masculino	Historia clínica
Edad	Tiempo cronológico que ha vivido una persona	Cuantitativa De razón	Edad en años	Historia clínica
Puntaje G	Cambios displásicos en lámina periférica a nivel de leucocitos: hipo granulación	Cualitativa Nominal	<p>0 puntos o Grado 0: Agranular, neutrófilos sin gránulos visibles en el citoplasma.</p> <p>1 punto o Grado 1: Neutrófilos con solo unos pocos gránulos apenas visibles en el citoplasma.</p> <p>2 puntos o Grado 2: Neutrófilos con coloración tenue gránulos (moderada) o con menos de 2/3 del citoplasma cubierto con gránulos visibles.</p> <p>3 puntos o Grado 3: Neutrófilos con gránulos visibles que cubren todo el citoplasma.</p> <p>Valores de referencia en pacientes con SMD: Puntuación G < 255 o Puntuación G > 1% de</p>	Extendido de lámina periférica

			neutrófilos agranulares en conteo de 100 neutrófilos	
Puntaje P	Cambios displásicos en lámina periférica a nivel de leucocitos: porcentaje de polimorfos pseudo Pelger Hüet	Cualitativa Nominal	1 punto o 1% : Monolobulado 1 punto o 1%: Tipo banda 1 punto o 1% : Bilobulado Valores de referencia en pacientes con SMD: > 5% en conteo de 100 neutrófilos	Extendido de lámina periférica
Anomalías citogenética	Alteración cromosómica de tipo numérica y/o funcional. Detección en panel molecular.	Cualitativa Dicotómica Nominal	<ul style="list-style-type: none"> ● Presente: Hiperdiploidía, Hipodiploidía ● Ausente: Diploidía 46 XX, 46 XY 	Cariotipo

g) Aspectos éticos

- La información compilada de las historias clínicas, estudios de médula ósea y citogenética de cada paciente con diagnóstico de Síndrome Mielodisplásico Primario, se mantendrá en estricta confidencialidad. Cabe mencionar, que no se necesitará del consentimiento informado ya que los datos recolectados se extraerán de la revisión de historias clínicas.
- Al finalizar el proyecto será analizado y revisado por el Comité Institucional de ética en Investigación UPCH / Comité de Ética HCH.

h) Plan de análisis

Compilados los datos, se hará uso de software estadístico SPSS 25, lo que permitirá la generación de tablas, así mismo de gráficos para su análisis estadístico descriptivo y correlacional según el diseño del estudio, que nos llevará a las conclusiones y alcanzar los objetivos propuestos.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1.- Alfonso G, Arbelbide J, Basquiera A, Belli C, Crisp R. Síndromes mielodisplásicos y síndrome de superposición mielodisplásica / neoplasia mieloproliferativa. Sociedad Argentina de hematología: Guía de diagnóstico y tratamiento. 2021;(11):667-668.
- 2.- Vidal G, Mejía E, Tokomura C, et al . Características de los pacientes con Síndrome mielodisplásicos. Sociedad Peruana de Hematología. Disponible Online en: https://issuu.com/sphperu/docs/s13_caracter_sticas_de_los_pacient
- 3.- Lavid M, Jaramillo P, Gálvez K, Hallazgos morfológicos en síndromes mielodisplásicos. Revista Colombiana de Hematología y Oncología. Enero – Junio 2021. Volumen 8 – Número 1(62-75)
- 4.- Jean E.Goasguen.John Bennetb. Propuesta para afinar la definición de disgranulopoyesis en leucemia mieloide aguda y síndrome mielodisplásicos.
- 5.- Propuestas del grupo cooperativo francoestadounidense-británico (FAB) para la clasificación de los síndromes mielodisplásicos. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR,Sultan C Br J Haematol 1982;51:189–99
- 6.- Kuriyama K , Tomonaga M , Matsuo T , Ginnai I , Ichimaru M : Importancia diagnóstica de detectar anomalías de pseudo-Pelger-Huet y micromegacariocitos en síndromes mielodisplásicos . Br J Haematol 63 : 665 , 1986 .
- 7.- Importancia diagnóstica de las características displásicas de los polimorfos de sangre periférica en los síndromes mielodisplásicos. Roberto Hast. S.Widell. A. Ost. Investigación de la leucemia. Volumen 13, Número 2, 1989, páginas 173-175, 177-178. División de Hematología, Departamento de Medicina, Hospital Danderyd, Stockholm, Sweden.
- 8.- La morfología de los neutrófilos en sangre periférica refleja la displasia de la médula ósea en los síndromes mielodisplásicos. S.Widell, E. Hellström-Lindberg, Y. Kock, M. Lindberg, A. ost, Dr. R.Hast. Revista americana de hematología. Volumen 49, Número 2/ 1995.pag. 115-120

7. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA:

Presupuesto:

MATERIALES DE ESCRITORIO			
Detalle	Cantidad	Valor (S/.)	Total (S/.)
Útiles para escritorio	1	S/. 200.00	S/. 200.00
Papel A4	2	S/. 12.00	S/. 24.00
Tinta de impresión	1	S/. 52.00	S/. 52.00
USB	1	S/. 40.00	S/. 40.00
CD's	2	S/. 3.00	S/. 6.00
Sobres manila	10	S/. 1.00	S/. 10.00
Sub Total			S/. 332.00
SERVICIOS			
Detalle	Cantidad	Valor (S/.)	Total (S/.)
Fotocopias	300	S/. 0.10	S/. 30.00
Internet/hora	90	S/. 1.00	S/. 90.00
Asesoría		S/. 600.00	S/. 600.00
Sub Total			S/. 720.00
OTROS			
Detalle	Cantidad	Valor (S/.)	Total (S/.)
Transporte		S/. 300.00	S/. 300.00
Refrigerio		S/. 100.00	S/. 100.00
Estadía		S/. 300.00	S/. 300.00
Sub Total			S/. 700.00
TOTAL			S/. 1,752

Cronograma

	2023								2024							
	Octubre				Noviembre				Enero				Febrero			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Presentación de los esquemas de proyecto.	■															
Selección del tema.		■	■													
Elaboración de la Introducción.				■	■	■	■									
Elaboración del método.							■	■	■							
Presentación del primer avance del proyecto.											■					
Formulación de Aspectos Administrativos y Referencias.												■	■			
Corrección de observaciones.														■	■	
Presentación y exposición final del proyecto de investigación.																■

ANEXOS:

ANEXO 1.- Evaluación del Puntaje G y Puntaje P.

Evaluación de grado de granulación (Puntuación G) y Porcentaje de polimorfos pelgeroides o ppp (PUNTUACIÓN P)

MEDICO EVALUADOR _____		SERVICIO _____								
NOMBRE PACIENTE _____		FECHA _____								
Neutrófilo Evaluado (NE)	PUNTUACIÓN G				PUNTUACIÓN P					
	Grado 0	Grado 1		Grado 2		Grado 3	Monolobulado	Tipo banda	Bilobulado	Aspecto Normal (N)
NE-001										N
NE-002										N
NE-003										N
NE-004										N
NE-005										N
NE-006										N
NE-007										N
NE-008										N
NE-009										N
NE-010										N
PUNTUACIÓN	<input type="text"/>									