



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**

Facultad de  
**MEDICINA**

Sobrevida general y sobrevida libre de progresión en neoplasia mielodisplásica de alto riesgo con tratamiento de Azatidina en un hospital público, Lima 2014-2024

Overall survival and progression-free survival in high-risk myelodysplastic neoplasm with Azatidine treatment in a public hospital, Lima 2014-2024

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

AUTORA

MARTHA ISABEL CUEVA SALAZAR

ASESORA

ALEJANDRA LA TORRE MATUK

LIMA – PERÚ

2025


# RESULTADO DEL INFORME DE SIMILITUD

ev.turnitin.com/app/carta/es/?s=1&o=2691757697&u=1151562268&ro=103&lang=es

turnitin

1 de 291: MARTHA ISABEL CUEVA SALAZAR  
Sobrevida general y supervivencia libre de progresión en neop...

Similitud 18% Marcas de alerta

 UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA** | Facultad de  
**MEDICINA**

Sobrevida general y supervivencia libre de progresión en neoplasia mielodisplásica de alto riesgo con tratamiento de Azatidina en un hospital público, Lima 2014-2024

Overall survival and progression-free survival in high-risk myelodysplastic neoplasm with Azatidine treatment in a public hospital, Lima 2014-2024

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

AUTORA  
MARTHA ISABEL CUEVA SALAZAR

ASESORA  
ALEJANDRA LA TORRE MATUK

LIMA – PERÚ  
2025

Página 1 de 11 2477 palabras 138%

Informe estándar  
Informe en inglés no disponible Más información

**18% Similitud estándar** Filtros

Fuentes  
Mostrar las fuentes solapadas

- 1 Internet hdl.handle.net 6%  
12 bloques de texto 144 palabras que coinciden
- 2 Trabajos del estudiante Universidad Privada Antenor Orre... 2%  
3 bloques de texto 46 palabras que coinciden
- 3 Internet www.cancer.gov <1%  
3 bloques de texto 22 palabras que coinciden
- 4 Internet Adema Llobet, Vera, Barrios, L. et... <1%  
2 bloques de texto 18 palabras que coinciden

Mostrar escritorio

## 1. RESUMEN

Las Neoplasias Mielodisplásicas (SMD) son un grupo de patologías caracterizadas por la alteración clonal de los precursores hematopoyéticos afectando uno o más linajes celulares dando lugar a citopenia y displasia morfológica además de incrementar el riesgo a transformación de leucemia mieloide aguda. Las Neoplasias Mielodisplásicas se clasifican en bajo, intermedio o alto riesgo según IPSS y R- IPSS. Para pacientes con SMD de alto riesgo, el objetivo de tratamiento será prolongar tanto la sobrevida global como sobrevida libre de progresión. En aquellos pacientes, los agentes hipometilantes tal como la azacitidina son considerados como la primera línea en el manejo. El presente estudio tiene un diseño de corte observacional, descriptivo y retrospectivo y tiene como objetivo principal determinar cuál es la sobrevida global y la sobrevida libre de progresión en los pacientes con diagnóstico de SMD de alto riesgo que no son candidatos a trasplante y que recibieron azacitidina en un hospital público de Lima durante el período enero 2014 a diciembre 2024. Para el análisis de datos se utilizará el método de Kaplan-Meier, siendo significativo un p valor  $< 0,05$ . Los resultados buscan convertirse en un referente estadístico y formar parte de una base de datos más amplia que englobe las características de nuestra población peruana. A largo plazo, se espera que estos resultados mejoren el abordaje clínico en pacientes con esta condición.

**Palabras clave:** Síndrome mielodisplásico, azacitidina, sobrevida.

## 2. INTRODUCCIÓN

Una de las tareas fundamentales en la práctica diaria de un médico hematólogo consiste en la adecuada identificación y manejo de las neoplasias que involucran al sistema hematopoyético, las cuales son un grupo amplio y heterogéneo entre las que se encuentran las Neoplasias Mielodisplásicas, patología de origen clonal y adquirida que afecta a las células madre de la médula ósea generando hematopoyesis ineficaz afectando a una o más líneas celulares (1). Esta enfermedad presenta citopenias de una o más líneas celulares y displasia morfológica, además de que el riesgo de leucemia mieloide aguda (LMA) sea mayor (2,3). El término Neoplasia Mielodisplásica fue introducido en la última edición de la Clasificación de Tumores Linfoides y Hematopoyéticos de la OMS del 2022 para reemplazar a Síndromes Mielodisplásicos (SMD) por estar reconocida en la categoría de neoplasia de célula madre hematopoyética; sin embargo, la abreviatura SMD se mantiene para evitar confusión con la abreviatura de Neoplasias Mieloproliferativas (NMP) (1,3).

La incidencia de SMD incrementa de manera progresiva en relación a la edad, es así que, en pacientes entre los 60 y 90 años con una media de 77 años al diagnóstico, la incidencia tiene una tasa de 2,2 a 56,8 casos por 100 000 habitantes; es menos del 10 % en pacientes con menos 50 años y es muy baja por debajo de 40 años de edad (0,1 casos por 100 000 habitantes) (3). Según la base de datos tomados del programa SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) del año 2020, la tasa de incidencia ajustada por edad de SMD para 2014-2018 es de 4,2 por 100 000; otros estudios realizados a nivel mundial refieren una incidencia y edad al diagnóstico similares

(2,3,4). Se requiere citopenia en al menos un linaje hematopoyético para el diagnóstico (3). Es característico del SMD el hallazgo de displasia en uno o más linajes mieloides cuyo punto de corte es el 10 % para todos los linajes. Dicha displasia puede ir acompañada de un aumento de blastos mieloides, pero siempre debe ser <20%, ya sea en sangre periférica o en médula ósea (Anexo 1).

La actual clasificación de OMS 2022, reorganiza las entidades SMD en dos principales grupos. El primer grupo lo conforman las neoplasias mielodisplásicas con anomalías genéticas definitorias: SMD con bajo recuento de blastos y delección del 5q (SMD-5q), SMD con bajo recuento de blastos y mutación SF3B1 (SMD-SF3B1) y SMD con inactivación bialélica de TP53 (SMD-biTP53) (3). El segundo grupo incluye neoplasias mielodisplásicas definidas morfológicamente: SMD con bajo recuento de blastos, SMD hipoplásico, SMD con incremento de blastos tipo 1(SMD-IB1) y SMD con incremento de blastos tipo 2 (SMD-IB2) (3) (Anexo 2)

Predecir el curso clínico de la enfermedad es importante ya que, a partir del mismo, se establecen las pautas de tratamiento y para ello usamos la categorización del riesgo según IPSS e IPSS-R). El IPSS-R toma las variables de IPSS e incluye alteraciones citogenéticas (Anexos 3 y 4). En la práctica clínica diaria se utiliza una puntuación de riesgo intermedio (con >3,5 puntos) en el IPSS-R para diferenciar a los pacientes en: grupos de riesgo alto (>3,5) y bajo riesgo (igual o < a 3,5), lo anterior con fines de brindar una terapia enfocada (5,6). En la mayoría de hospitales de Latinoamérica, incluyendo la institución del presente estudio, no se cuenta los estudios citogenéticos adecuados que nos permita detectar mutaciones puntuales, por lo que la clasificación

IPSS continúa vigente; para esta clasificación los pacientes con SMD de alto riesgo son definidos con una puntuación intermedia-2 o de alto riesgo del IPSS (5,6). Es mandatorio establecer el pronóstico al inicio de la enfermedad y a lo largo del tiempo con la finalidad de individualizar el tratamiento teniendo en cuenta, por un lado, la naturaleza dinámica de esta patología y por otro, las características de cada paciente como la edad avanzada, un cariotipo complejo, el nivel de score funcional, comorbilidades, factores psicosociales, entorno social, las preferencias individuales y el enfoque de cada institución; las cuales generan impacto en la SG y SLP (5,7,8). El estado general del paciente o funcionamiento físico se evalúa mediante el ECOG y el Karnofsky Performance Status (KPS), en pacientes geriátricos se usa el Short Physical Performance Battery (SPPB) e índice de comorbilidad de Charlson (5).

Para los pacientes con síndrome mielodisplásico de alto riesgo, el propósito es modificar el curso natural de la enfermedad, alargar la SG y disminuir el riesgo de evolución a LMA (2,6). Estudios aleatorizados demuestran que, para este tipo de pacientes no candidatos para un trasplante alogénico, azacitidina (AZ) y decitabina (DEC) retrasan la progresión a LMA, por lo que son considerados fármacos de primera línea (5). A pesar de que estos agentes hipometilantes comparten muchas características en común, solo la azacitidina ha demostrado ventaja en la supervivencia general (mediana 24.5 meses) en comparación al tratamiento convencional (mediana 15 meses). Asimismo, AZA como agente hipometilante es superior a DEC a dosis bajas en cuanto a la SG, así como en pacientes mayores de 75 años de edad; pero ninguno ha demostrado ser superior en relación a la supervivencia en comparación con el TPH

(5,9). Por lo que, AZA debe ser considerada como tratamiento de primera línea en SMD clasificados como alto riesgo y que no se consideren como candidatos para tratamiento intensivo. De acuerdo con la Guía Española de SMD, también se recomienda AZA como tratamiento de elección en pacientes con SMD de alto riesgo que siendo candidatos a TPH alogénico, no dispongan de donante (1,3).

El esquema aprobado para azacitidina es 75 mg/m<sup>2</sup> cada 24 horas por vía subcutánea durante 7 días consecutivos y se repite cada 28 días durante  $\geq 6$  ciclos. En los pacientes que muestran una respuesta clínica, el tratamiento debe continuar mientras haya beneficio (6,8). Para evaluar la respuesta, se aplican los criterios de respuesta establecidos por el International Working Group 2006 (IWG 2006) (Anexo 5) (10).

Los primeros grandes estudios que demostraron la eficacia y seguridad de AZA provienen de ensayos clínicos aleatorizados del Grupo B de Cáncer y Leucemia (CALBG) y el ensayo AZA-001. Los tres estudios CALBG demostraron una tasa de respuesta del 40-47%, con una tasa de RC del 10-17%. Además, los pacientes tratados con AZA tuvieron una SG y un tiempo hasta la progresión a LMA más duradero en comparación con los pacientes tratados con el mejor tratamiento de apoyo (21 frente a 13 meses) (11,12). En el estudio AZA-001, el 29% de los pacientes lograron RC o RP y mejoró significativamente la SG en comparación con la atención convencional, incluida la quimioterapia intensiva (24,5 frente a 15 meses) (13). No obstante, en estudios del mundo real sobre AZA, la mediana de supervivencia general osciló entre 12 y 18 meses (14). Por mencionar algunos trabajos relevantes como el realizado por Rajakumaraswamy et al. quienes evaluaron la efectividad de AZA en 382 pacientes sin

tratamiento previo. Durante un seguimiento de 12.9 meses, se observó una tasa de remisión completa del 7,9 % (n = 30), con una duración media de 12 meses y la mediana de SG fue de 17,9 meses (15); con parecidos resultados a los descritos por Bernal et al. quienes informaron una supervivencia general media de 13,4 meses en 251 pacientes que pertenecieron a un registro del grupo cooperativo español sobre SMD y que recibieron AZA en primera línea; manifiestan que, dichos resultados del mundo real han sido inferiores a lo esperado en comparación a los ensayos clínicos (16).

Así, las diferencias en estos resultados de supervivencia observados entre estudios clínicos y estudios del mundo real son notorias y esto se puede atribuirse al tipo de investigación, a la aplicación en el campo clínico, al rigor en los criterios de inclusión, etc. En los ensayos clínicos, AZA y DEC se habrían administrado en condiciones óptimas controladas, las cuales no necesariamente reflejan la práctica común en entornos clínicos. Nuestro país carece de registros acerca de pacientes afectados por esta patología, motivo por el que surge la interrogante sobre cuál es la sobrevida global y la sobrevida libre de progresión en los pacientes con diagnóstico de SMD de alto riesgo que no son candidatos a trasplante y que recibieron azacitidina en un hospital público de Lima durante el período enero 2014 a diciembre 2024 y de este modo comprender la efectividad clínica asociada con el uso de azacitidina en un entorno representativo del mundo real.

### **3. OBJETIVOS**

#### **Objetivo general**

- Determinar la sobrevida global y la sobrevida libre de progresión en los pacientes con diagnóstico de neoplasia mielodisplásica de alto riesgo no candidatos a trasplante y que recibieron tratamiento con azacitidina en un hospital público de Lima, durante el período enero 2014 a diciembre 2024.

#### **Objetivos específicos**

- Estimar la incidencia de neoplasia mielodisplásica presentada en nuestra institución a lo largo de 10 años.
- Analizar las características clínicas según sexo y edad de los pacientes con diagnóstico de neoplasia mielodisplásica de alto riesgo no candidatos a trasplante.
- Describir los factores demográficos que intervienen en la evolución de la enfermedad.
- Determinar el tipo de respuesta obtenida con el tratamiento de azacitidina en nuestra población de estudio a lo largo de 10 años de seguimiento.

### **4. MATERIALES Y MÉTODOS**

#### **a. Diseño de estudio**

El presente estudio es de corte observacional, descriptivo y retrospectivo.

#### **b. Población**

Conformada por todos los pacientes con diagnóstico de neoplasia mielodisplásica con estadiaje de alto riesgo que no son candidatos a trasplante y que recibieron tratamiento con azacitidina como terapia de primera línea en un hospital público durante el período comprendido entre enero 2014 a diciembre 2024 y que cumplen con los criterios de inclusión.

### **Criterios de inclusión**

- Pacientes que cumplan con el diagnóstico de neoplasia mielodisplásica (SMD) según criterios de Organización Mundial de la Salud (OMS 2022).
- Pacientes con diagnóstico de neoplasia mielodisplásica con estadiaje de alto riesgo.
- Pacientes con el diagnóstico antes mencionado y que hayan recibido tratamiento con azacitidina en cualquiera de sus presentaciones.
- Pacientes cuyo diagnóstico y tratamiento hayan sido realizados en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza en el periodo de enero 2014 y diciembre 2024.
- Pacientes con diabetes mellitus, hipertensión arterial y otras enfermedades crónicas, que sean diagnosticados con SMD serán incluidos, considerando los otros criterios de selección.

### **Criterios de exclusión**

- Ficha de registro incompletas
- Registro incompleto de datos solicitados en la hoja de recolección de datos.
- Pacientes con otro tipo de neoplasia al diagnóstico.

- Pacientes cuyo tratamiento fue irregular.
- Pacientes que recibieron como terapia de primera línea un esquema que no incluya azacitidina
- Pacientes portadores de otras patologías hematológicas concomitantes.

### **c. Muestra**

La muestra estará conformada por toda la población que haya cumplido con los criterios de inclusión, no se realizará un cálculo de tamaño de muestra.

### **d. Definición operacional de variables**

(Ver Anexo 6)

### **e. Procedimientos y técnicas**

Se realizará una búsqueda y revisión de fichas de registro de los pacientes diagnosticados con SMD y se seleccionarán aquellas que cumplan con los criterios de inclusión. Se recopilarán datos demográficos como edad, sexo y comorbilidades. Se tendrán en cuenta los datos al momento del debut de la enfermedad tales como escala funcional (ECOG, Karnofsky, Charlson), citopenias de inicio, clasificación de riesgo (IPSS e IPSS-R), entre otros, los cuales nos orientarán sobre la progresión de la enfermedad y guardarán relación con el tratamiento seleccionado. Sobre el tratamiento, se recopilará información sobre el inicio, duración y tipos de esquema. Los datos del seguimiento incluirán la respuesta alcanzada con azacitidina, el tiempo de recaída/progresión y fallecimiento de ser el caso. Todo lo anterior mencionado se resumirá en la ficha de recolección de datos (Anexo 7).

#### **f. Aspectos éticos**

El presente estudio de investigación contará con la autorización del Comité de Ética e Investigación del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, así como la autorización del Comité Institucional de Ética de la Universidad Nacional Cayetano Heredia. El beneficio del estudio radica en obtener una data significativa para evaluar el impacto clínico del tratamiento con azacitidina en nuestra población diana, compararlo, adaptarlo a nuestra realidad y mejorar la práctica clínica. Para proteger la confidencialidad de los datos de los pacientes, se implementará una base de datos encriptada, en la que a cada paciente se le asignará un código único. De modo que, la ficha de recolección de datos final no contendrá información personal. El acceso a la base de datos encriptada estará restringido exclusivamente a los investigadores.

#### **g. Plan de análisis**

Las mediciones demográficas y basales, así como el esquema de tratamiento se resumirán mediante métodos descriptivos estándar en gráficos y tablas de datos, para ello se usarán las herramientas del programa Excel 2024. El análisis del tratamiento será mediante método de Kaplan-Meier, un valor  $p < 0,05$  se considerará significativo. La sobrevida global, la sobrevida libre de progresión con sus respectivas curvas y medianas, se analizarán mediante el método de Kaplan-Meier, un valor  $p < 0,05$  se considerará significativo. Los grados de respuesta (completa, parcial y tasa de respuesta objetiva) serán de acuerdo a los criterios del IWG 2006 (10) que se analizarán mediante estimaciones puntuales y los intervalos de confianza (IC) del 95 % se realizarán según el método de Clopper-Pearson.

## 5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Del Castillo M, editor. Respuesta al tratamiento con 5-azacitidina en pacientes con síndrome mielodisplásico [Internet]. Vol. 23, N°2: 31-37. Sociedad Argentina de Hematología; Mayo-agosto 2019. Disponible en: <https://www.revistahematologia.com.ar/index.php/Revista/article/view/194/237>
2. Sekeres MA, Taylor J. Diagnosis and Treatment of Myelodysplastic Syndromes: A Review. *JAMA*. 2022 Sep 6;328(9):872-880. Doi: 10.1001/jama.2022.14578. PMID: 36066514.
3. World Health Organization (WHO). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2022.
4. Madanat Y, Sekeres MA. Optimizing the use of hypomethylating agents in myelodysplastic syndromes: Selecting the candidate, predicting the response, and enhancing the activity. *Semin Hematol*. 2017 Jul;54(3):147-153. Doi: 10.1053/j.seminhematol.2017.06.001. Epub 2017 Jun 23. PMID: 28958288.
5. Guillermo F. Sanz; En SMD, ¿mayor riesgo, mayor recompensa?. *Programa Hematología Am Soc Hematol Educ* 2019; 2019 (1): 381–390. Doi: <https://doi.org/10.1182/hematology.2019000042>
6. Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos (GESMD). Guía Española de Síndromes Mielodisplásicos (GESMD). 6ta ed. Madrid: Grupo Acción Médica; 2020.
7. Vázquez TGM. Neoplasias mielodisplásicas: nueva clasificación y sus implicaciones en el tratamiento. *Rev Hematol Mex*. 2023;24(4):195-200.
8. Wiśniewski K, Pruszczyk-Matusiak K, Puła B, Lech-Marañda E, Góra-Tybor J. Real-World Outcome and Prognostic Factors in MDS Patients Treated with Azacitidine-A Retrospective Analysis. *Cancers (Basel)*. 2024 Mar 29;16(7):1333. Doi: 10.3390/cancers16071333. PMID: 38611011; PMCID: PMC11011162.
9. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, Kornblith AB, Holland JC, Odchimar-Reissig R, Stone RM, Nelson D, Powell BL, DeCastro CM, Ellerton J, Larson RA, Schiffer CA, Holland JF. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol*. 2002 May 15;20(10):2429-40. Doi: 10.1200/JCO.2002.04.117. PMID: 12011120.
10. International Working Group (IWG). International Working Group (IWG) Consensus Criteria for Treatment Response in Myelofibrosis with Myeloid Metaplasia for the IWG for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT). *Blood*. 2006;108(5):1497-1503. Doi:10.1182/blood-2006-03-009746.
11. Silverman LR, McKenzie DR, Peterson BL, Holland JF, Backstrom JT, Beach CL, Larson RA, Cancer and Leukemia Group B. Análisis adicional de los ensayos con azacitidina en pacientes con síndrome mielodisplásico: estudios 8421, 8921 y 9221 del Cancer and Leukemia Group B. *J Clin. Oncol*. 2006;24:3895–3903. Doi: 10.1200/JCO.2005.05.4346.

12. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, Kornblith AB, Holland JC, Odchimar-Reissig R., Stone RM, Nelson D., Powell BL, DeCastro CM Ensayo controlado aleatorizado de azacitidina en pacientes con síndrome mielodisplásico: un estudio del grupo de cáncer y leucemia *BJ Clin. Oncol.* 2002;20:2429–2440. Doi: 10.1200/JCO.2002.04.117.
13. Fenaux P., Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E., Santini V., Finelli C., Giagounidis A., Schoch R., Gattermann N., Sanz G., List A., et al. International Vidaza High-Risk MDS Survival Study Group. Eficacia de la azacitidina en comparación con la de los regímenes de atención convencionales en el tratamiento de síndromes mielodisplásicos de alto riesgo: un estudio de fase III aleatorizado y abierto. *Lancet Oncol.* 2009;10:223–232. Doi: 10.1016/S1470-2045(09)70003-8.
14. Zeidan AM, Mearns ES, Ng CD, Shah A, Lamarre N, Yellow-Duke A, Alrawashdh N, Yang B, Cheng WH, Bui CN, Svensson A. Clinical Outcomes in Patients With Refractory Anemia With Excess Blasts (RAEB) Who Receive Hypomethylating Agents (HMAs). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2024 Mar;24(3):177-186. Doi: 10.1016/j.clml.2023.10.010. Epub 2023 Oct 30. PMID: 37996264.
15. Rajakumaraswamy N, Gandhi M, Wei AH, Sallman DA, Daver NG, Mo S, Iqbal S, Karalliyadda R, Chen M, Wang Y, Vyas P. Real-world Effectiveness of Azacitidine in Treatment-Naive Patients With Higher-risk Myelodysplastic Syndromes. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2024 Apr;24(4):260-268.e2. DOI: 10.1016/j.clml.2023.12.008. Epub 2023 Dec 20. PMID: 38216397.
16. Bernal, T · Martínez-Cambolor, P · Sánchez-García, J. Eficacia de la azacitidina en síndromes mielodisplásicos de alto riesgo no seleccionados: resultados del registro español. *Leucemia.* 2015; 29 :1875-1881.

## 6. PRESUPUESTO

a) Presupuesto: El estudio será financiado por el autor.

**Tabla 1. Presupuesto detallado del proyecto de investigación.**

DESCRIPCIÓN	CANTIDAD	IMPORTE (S/.)
RECURSO HUMANO		
Investigador	100 horas	0
Asesor	50 horas	0
BIENES		
Fotocopias	80 unidades	40
Lapiceros	10 unidades	15
Impresiones	50 páginas	5
SERVICIOS		
Asesoría estadística	5 horas	100
Internet	60 horas	490
Transporte	30 días	300
TOTAL		950

**Fuente:** autor.

b) Cronograma

**Tabla 2. Cronograma del proyecto de investigación.**

N°	Actividades	2024		2025											
		Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	
1	Formulación del título del proyecto de tesis	X													
2	Elaboración del esquema proyecto de tesis	X													
3	Revisión y ampliación del marco teórico		X												
4	Contacto con las autoridades de la institución colaboradora			X											
5	Redacción del borrador del proyecto de tesis				X										
6	Edición y corrección					X	X								
7	Elaboración y presentación del proyecto							X							
8	Aprobación del proyecto de tesis								X						
9	Recolección de datos									X					
10	Procesamiento y análisis									X	X				
11	Elaboración del informe final										X	X			
12	Aprobación y sustentación de tesis												X		
13	Publicación del artículo														X

**Fuente:** autor.

## 7. ANEXOS

### ANEXO 1. Cambios displásicos en las líneas celulares.

Linaje	Cambios displásicos
<b>Diseritropoyesis</b>	
Nuclear	Gemación
	Puentes internucleares
	Multinuclearidad
	Cambios megaloblastoides
	Cariorexix
Citoplasmática	Sideroblastos en anillo
	Vacuolización
	Positividad al ácido peryódico de Schiff (PAS)
<b>Disgranulopoyesis</b>	
Nuclear	Hiposegmentación (pseudo-Pelger-Huët)
	Hipersegmentación
Citoplasmática	Hipogranularidad
	Gránulos de Pseudo-Chédiak-Higashi
	Escazo
	Bastones de Auer
<b>Dismegacariopoyesis</b>	
Nuclear	Hipolobación en megacariocitos de todos los tamaños
	Multinucleación (múltiples núcleos muy separados)
Citoplasmática	Micromegacariocitos

**Fuente:** World Health Organization (WHO). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2022.

## ANEXO 2. Clasificación de SMD según OMS 2022.

Blastos	Citogenética	Mutaciones	
<b>SMD con anomalías genéticas definidas</b>			
SMD con bajo número de blastos y delección 5q (SMD-5q)	<5% MO y <2% SP	Delección 5q sola o con otra anomalía distinta de la monosomía 7 o delección 7q	
SMD con bajo números de blastos y mutación SF3B1* (SMD-SF3B1)		Ausencia de delección 5q, monosomía 7 o cariotipo complejo	SF3B1
SMD con inactivación bialélica de TP53 (SMD-biTP53)	<20% MO y SP	Generalmente complejo	Dos o más mutaciones de TP53, o 1 mutación con evidencia de pérdida del número de copias de TP53 o cnLOH
<b>SMD, definido morfológicamente</b>			
SMD con bajo número de blastos (SMD-LB)	<5% MO y <2% SP		
SMD hipoplásico† (SMD-h)			
SMD con incremento de blastos (SMD-IB)			
SMD-IB 1	5-9% MO o 2-4% SP		
SMD-IB 2	10-19% MO o 5-19% SP o bastones de Auer		
SMD con fibrosis (SMD-f)	5-19% MO; 2-19% SP		
*La detección de ≥15 % de sideroblastos en anillo puede sustituir a la mutación SF3B1. Terminología relacionada			
†Por definición, ≤25 % de celularidad de la médula ósea, ajustada por edad.			
Abreviaturas: MO: médula ósea; SP: sangre periférica; cnLOH: pérdida de heterocigosidad de copia neutral			

**Fuente:** World Health Organization (WHO). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2022.

### ANEXO 3. Índice Pronóstico Internacional (IPSS)

Variable	0 puntos	0.5 puntos	1 punto	1.5 puntos	2 puntos
<b>Blastos MO (%)</b>	<5	5-10		11-20	21-30
<b>Cariotipo*</b>	Bueno	Intermedio	Malo		
<b>Citopenias</b>	0-1	2-3			
*Cariotipo: Bueno: Normal, -Y, del(5q), del (20q) como anomalías únicas; Malo: Complejo (>=3 anomalías) o anomalías del cromosoma 7; Intermedio: otras anomalías únicas o dobles.					
Grupos de riesgo: Bajo: 0 puntos; Intermedio-1: 0.5-1 puntos; Intermedio-2: 1.5-2 puntos; Alto: >=2.5 puntos.					

**Fuente:** Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos (GESMD). Guía Española de Síndromes Mielodisplásicos (GESMD). 6ta ed. Madrid: Grupo Acción Médica; 2020.

### ANEXO 4. Índice Pronóstico Internacional Revisado (IPSS-R)

Característica	0 puntos	0.5 puntos	1 punto	1.5 puntos	2 puntos	3 puntos	4 puntos
<b>Grupo de riesgo citogenético</b>	Muy bueno		Bueno		Intermedio	Pobre	Muy pobre
<b>Blastos MO (%)</b>	0-2		3-4.9		5-10	>10	
<b>Hb (g/dL)</b>	>=10		8-9.9	<8			
<b>Plaquetas (x109L)</b>	>100	50-99	<50				
<b>PMN (x109L)</b>	>=0.8	<0.8					
Grupo de riesgo: Muy bajo: 0-1.5 puntos; Bajo: >1.5-3 puntos; Intermedio: >3-4.5 puntos; Alto: >4.5-6 puntos; Muy alto: >6 puntos.							
Categorías de riesgo citogenético incluidas en IPSS-R							
Muy bueno	-Y, del (11q) aisladas						
Bueno	Normal, del (5q), del (12p) y del (20q) aisladas y anomalías dobles que incluyen del (5q) (excepto con -7 ó del (7q))						
Intermedio	del (7q), +8, +19, i(17q) aislada y cualquier otra anomalía única o doble en clones independientes						
Pobre	-7 e inv(3)/t(3q)/del(3q) aisladas, anomalías dobles que incluyen -7/del(7q) y anomalías complejas con 3 anomalías						
Muy pobre	Anomalías complejas con >3 anomalías						

**Fuente:** Greenberg P, Tuechler H, Schanz J, Sole F, Bennett JM, Garcia-Manero G, et al. 14 revised international prognostic scoring system (IPSS-R), developed by the international prognostic working group for prognosis in MDS (IWG-PM). Leuk Res [Internet]. 2011;35:S6. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0145-2126\(11\)70016-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0145-2126(11)70016-9)

## ANEXO 5. Propuesta de modificación de los criterios de respuesta del Grupo de Trabajo Internacional para alterar la historia natural del SMD (IWG 2006)

Categoría	Criterios de respuesta (las respuestas deben durar al menos 4 semanas)
Remisión completa	Médula ósea: $\leq 5\%$ de mieloblastos con maduración normal de todas las líneas celulares *
	Se observará displasia persistente * †
	Sangre periférica ‡
	Hb $\geq 11$ g/dl
	Plaquetas $\geq 100 \times 10^9$ /L
	Neutrófilos $\geq 1,0 \times 10^9$ /L †
	Blastos 0%
Remisión parcial	Todos los criterios CR si son anormales antes del tratamiento excepto:
	Los blastos de médula ósea disminuyeron $\geq 50\%$ con respecto al tratamiento previo, pero aún son $> 5\%$ La celularidad y la morfología no son relevantes
Médula ósea CR †	Médula ósea: $\leq 5\%$ de mieloblastos y disminución $\geq 50\%$ respecto al pretratamiento †
	Sangre periférica: si hay respuestas de HI, se anotarán además de la médula CR †
Enfermedad estable	No se logra al menos PR, pero no hay evidencia de progresión durante $> 8$ semanas
Falla	Muerte durante el tratamiento o progresión de la enfermedad caracterizada por empeoramiento de las citopenias, aumento del porcentaje de blastos en la médula ósea o progresión a un subtipo FAB de SMD más avanzado que el del tratamiento previo
Recaída después de RC o PR	Al menos 1 de los siguientes:
	Regresar al porcentaje de blastos de médula ósea previo al tratamiento
	Disminución de $\geq 50\%$ de los niveles máximos de remisión/respuesta en granulocitos o plaquetas
Respuesta citogenética	Reducción de la concentración de Hgb de $\geq 1,5$ g/dl o dependencia de transfusión
	Completa: Desaparición de la anomalía cromosómica sin aparición de otras nuevas Parcial: Reducción de al menos el 50% de la anomalía cromosómica
Progresión de la enfermedad	Para pacientes con:
	Menos del 5% de blastos: aumento de $\geq 50\%$ de blastos a $> 5\%$ de blastos
	5%-10% de blastos: aumento $\geq 50\%$ a $> 10\%$ de blastos
	10%-20% de blastos: aumento $\geq 50\%$ a $> 20\%$ de blastos
	20%-30% de blastos: aumento $\geq 50\%$ a $> 30\%$ de blastos
	Cualquiera de los siguientes:
Supervivencia	Al menos un 50 % de disminución de la remisión/respuesta máxima en granulocitos o plaquetas
	Reducción de la Hgb en $\geq 2$ g/dL
	Dependencia de transfusión
	Puntos finales:
	En general: muerte por cualquier causa
	Evento libre: falla o muerte por cualquier causa
	PFS: progresión de la enfermedad o muerte por SMD
	DFS: tiempo de recaer
	Muerte por causa específica: muerte relacionada con SMD

MDS indica síndromes mielodisplásicos; Hgb, hemoglobina; CR, remisión completa; HI, mejoría hematológica; PR, remisión parcial; FAB, franco-estadounidense-británica; AML, leucemia mieloide aguda; PFS, supervivencia libre de progresión; DFS, supervivencia libre de enfermedad.

\*Los cambios displásicos deben considerar el rango normal de cambios displásicos (modificación). †Modificación de los criterios de respuesta del GTI. ‡En algunas circunstancias, la terapia de protocolo puede requerir el inicio de un tratamiento adicional (por ejemplo, consolidación, mantenimiento) antes del período de 4 semanas. Dichos pacientes pueden incluirse en la categoría de respuesta en la que se encuentran en el momento en que se inicia la terapia. Las citopenias transitorias durante los ciclos repetidos de quimioterapia no deben considerarse como una interrupción de la durabilidad de la respuesta, siempre que se recuperen los recuentos mejorados del ciclo anterior.

**Fuente:** Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. Blood 2006; 108(2): 419

**ANEXO 6. Definición operacional de las variables.**

Variable	Definición conceptual	Tipo de variable		Definición operacional	Escala de medida	Categoría y valores	Instrumento
		Según su relación	Según su naturaleza				
Edad	Tiempo vivido por una persona expresado en años.	Cuantitativa	Independiente	Años	Valor absoluto	> 18 años	Ficha de recolección de datos
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina.	Cualitativa		Masculino	Nominal		Ficha de recolección de datos
				Femenino	Nominal		Ficha de recolección de datos
Incidencia	Casos nuevos de una enfermedad en un periodo de tiempo.	Cuantitativa		Casos	Valor absoluto	Número de casos por 1.000 habitantes	Cálculo de tasa de incidencia
Riesgo de progresión	Tendencia a que la enfermedad avance y lleve al paciente a la muerte o a la transformación a otra.	Cuantitativa	Dependiente	IPSS	Valor absoluto	Bajo: 0 pts; Intermedio-1: 0.5-1 pts; Intermedio-2: 1.5-2 pts; Alto: >=2.5 pts.	Ficha de recolección de datos

		Cuantitativa	Dependiente	R-IPSS	Valor absoluto	Muy bajo: 0-1.5 pts; Bajo: >1.5-3 pts; Intermedio: >3-4.5 pts; Alto: >4.5-6 pts; Muy alto: >6 pts.	Ficha de recolección de datos
Supervivencia general	Tiempo que pasa desde la fecha del diagnóstico o del comienzo del tratamiento de una enfermedad durante el cual los pacientes con la enfermedad siguen vivos.	Cuantitativa		Meses	Cuantitativa de intervalo	1-6 meses 6-12 meses >12 meses	Método de Kaplan-Meier
Supervivencia libre de progresión	Tiempo que pasa desde que comienza el tratamiento de una enfermedad y después del tratamiento durante el cual un paciente convive con la enfermedad, pero esta no empeora.	Cuantitativa		Meses	Cuantitativa de intervalo	1-6 meses 6-12 meses >12 meses	Método de Kaplan-Meier

Fuente: autor

**ANEXO 7. Ficha de recolección de datos.**

<b>FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS</b>										
<b>FILIACION</b>										
<b>CODIGO:</b>										
Edad:		Sexo:		Procedente:		Lugar de Nac:				
<b>ANTECEDENTES:</b>										
Anteced. médicos:										
Medicación habitual:										
<b>DEBUT DE SMD</b>										
Fecha y hospital al diagnóstico:										
Signos y síntomas:										
Escala funcional:	ECOG:		Karnofsky:		Charlson:					
<b>Hemograma:</b>	HB:		PQ:		Leucocitos					
	Neu:		Linf:		Mono:					
	Eo:		Baso:		Blastos (%)					
<b>Bioquímica:</b>	Cr:		DHL:		Perfil hepático:					
	Serología:									
AMO:										
BX:										
CMF:										
CG:										
PM										
<b>IPSS:</b>						<b>IPSS-R:</b>				
<b>CLASIFICACIÓN:</b>										
<b>AL TRATAMIENTO CON AZACITIDINA</b>										
Fecha de inicio:										
Esquema:			Monoterapia			Combinación:				
Dosis total:										
Frecuencia:										
Fechas administradas:										
Reacciones adversas:										
<b>Hemograma post tto</b>										
		AMO	BX	CMF	CG	PM				
<b>Post tratamiento</b>							<b>Respuesta según IWG 2006</b>			

<b>SEGUIMIENTO</b>		
Tiempo sin enfermedad hasta la fecha del estudio (meses)		Signos y síntomas presentados:
Tiempo de recaída/ progresión de enfermedad (meses)		Hemograma:
Fallecimiento (fecha, motivo)		

**Fuente:** autor.