

República Dominicana
Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña
Facultad de Ciencias de la Salud
Escuela de Medicina
Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier
Residencia de Hematología Clínica

FRECUENCIA DE DEFICIT DE VITAMINA B 12 EN PACIENTES CON
SINDROMES MIELODISPLASICOS QUE ASISTEN AL DEPARTAMENTO DE
HEMATOLOGIA DEL HOSPITAL SALVADOR BIENVENIDO GAUTIER
NOVIEMBRE 2017 MAYO 2018



Tesis de pos grado para optar por el título de especialista en:

HEMATOLOGÍA CLÍNICA

Sustentante:

Dra. Deniss Díaz Tavarez

Asesores:

Dra. Claridania Rodríguez Berroa

Dra. Esmedaly Romero

Los conceptos expuestos en la presente tesis, son de la entera responsabilidad dela sustentante de la misma

Distrito Nacional: 2018

CONTENIDO

Resumen	
Abstract	
I. Introducción	1
I.1. Antecedentes	2
I.2. Justificación	3
II. Planteamiento del problema	4
III. Objetivos	5
III.1. General	5
III.2. Específicos	5
IV. Marco teórico	6
IV.1. Vitamina b12	6
IV.1.1. Definición	6
IV.1.1.1. Estructura química	7
IV.1.1.2. Fisiología	8
IV.1.1.3. Funciones de la Vitamina B12	10
IV.1.2. Déficit de Vitamina B12	10
IV.1.2.1. Causas del déficit de Vitamina B12	10
IV.1.2.2. Epidemiología	12
IV.1.2.2.1. Prevalencia	12
IV.1.3. Fases del déficit de Vitamina B12 según Herbert	13
IV.1.4. Etapas de la deficiencia de Vitamina B12	13
IV.1.5. Clínica	13
IV.1.6. Diagnóstico y cribado	14
IV.1.7. Tratamiento	14
IV.2. Síndromes Mielodisplásicos	16
IV.2.1. Definición	16

IV. 2.2.1. La médula ósea normal	16
IV.2.2.2. Los granulocitos	17
IV.2.2.3. Glóbulos rojos	17
IV.2.2.4. Los glóbulos blancos (También conocidos como leucocitos)	17
IV.2.2.5. Los linfocitos	18
IV.2.2.6. Los monocitos	18
IV.2.2.7. Las plaquetas	18
IV.2.2.8. Patogenia	18
IV.2.3. Manifestaciones clínicas	19
IV.2.4. Dishematopoyesis	19
IV.2.5. Diseritropoyesis	20
IV.2.6. Alteración de la granulopoyesis	20
IV.2.7. Factores de Riesgos	21
IV.2.7.1. Tabaquismo	21
IV.2.7.2. Exposición ambiental	21
IV.2.7.3. Edad	21
IV.2.7.4. Causas del síndrome mielodisplásico	21
IV.2.8. Diagnóstico	23
IV.2.9. Tratamiento de los síndromes mielodisplásicos	23
IV.2.10.1. Tratamientos paliativos: tratamiento de la anemia	23
IV.2.10.1.1. Tratamientos paliativos	23
IV.2.10.2. Tratamientos para la remisión	24
IV.2.10.2.1. Fármacos inmunomoduladores	24
IV.2.10.2.2. Fármacos hipometilante del ADN	24
IV.2.10.2.3. Tratamiento inmunodepresor	25
IV.2.10.3. Tratamientos curativos en los SMD de riesgo elevado	25
IV.2.11. Quimioterapia para el síndrome mielodisplásico	25
IV.2.11.1. Quimioterapia convencional	25
IV.2.12. Trasplante de células madre para el síndrome mielodisplásico	26
IV.2.13. Pronóstico	29
V. Operacionalización de las variables	30

VI. Material y método	32
VI.1. Tipo de Estudio	32
VI.2. Demarcación geográfica y ámbito de estudio	32
VI.3. Universo	32
VI.4. Muestra	32
VI.5. Criterios	33
VI.5.1. De inclusión	33
VI.5.2. Criterio de Exclusión	33
VI. 6. Instrumento de recolección de datos	33
VI.7. Procedimiento.	33
VI.8. Tabulación	33
VI.9. Análisis	33
VI.10. Aspectos éticos	34
VII. Resultados	35
VIII. Discusión	47
IX. Conclusiones	49
X. Recomendaciones	50
XI. Referencias	51
XII. Anexos	54
XII.1. Cronograma	54
XII.2. Instrumento de recolección de datos	55
XII.3. Costos y recursos	57
XII.4. Evaluación	58

RESUMEN

Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo de corte transversal, con el objetivo de determinar la frecuencia de déficit de vitamina b 12 en pacientes con síndromes mielodisplásicos que asisten al departamento de hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier Noviembre 2017 Mayo 2018. El 47.6 por ciento de los pacientes con Frecuencia de déficit de vitamina b 12 en síndromes mielodisplásicos tenían una edad mayor a 45 años, El 52.3 por ciento de los pacientes con síndromes mielodisplásicos eran del sexo femenino, El 61.9 por ciento de los pacientes con síndromes mielodisplásicos eran Empleado, El 71.4 por ciento de los pacientes con síndromes mielodisplásicos correspondieron un hábito tóxico de café, El 61.9 por ciento de los pacientes con síndromes mielodisplásicos eran de unión libre, El 28.5 por ciento de los pacientes con síndromes mielodisplásicos según su comorbilidad fue HTA, El 42.8 por ciento de los pacientes con síndromes mielodisplásicos fueron de Citopenia refractaria con displasia unilineal tipo Anemia refractaria, El 66.7 por ciento de los pacientes con síndromes mielodisplásicos su tiempo de diagnóstico fue menor <5, El 80.9 por de los paciente si tuvieron régimen alimenticio, El 38.1 por ciento de los pacientes con síndromes mielodisplásicos según su nivel sérico de vitamina B12 al momento del diagnóstico fue de 400-499, El 38.1 por ciento de los pacientes con síndromes mielodisplásicos según su nivel sérico de vitamina B12 actual fue de ≥ 500 .

Palabra clave: Déficit de vitamina b 12, Síndromes mielodisplásicos

ABSTRACT

A descriptive, prospective, cross-sectional study was conducted with the objective of determining the frequency of vitamin B 12 deficiency in patients with myelodysplastic syndromes attending the hematology department of the Hospital Bienvenido Gautier Hospital November 2017 May 2018. The 47.6 percent of patients with frequency of vitamin B 12 deficiency in myelodysplastic syndromes were older than 45 years, 52.3 percent of patients with myelodysplastic syndromes were female, 61.9 percent of patients with myelodysplastic syndromes were employed, 71.4 percent of patients with myelodysplastic syndromes corresponded to a toxic habit of coffee, 61.9 percent of patients with myelodysplastic syndromes were free-binding, 28.5 percent of patients with myelodysplastic syndromes according to their comorbidity was HBP, 42.8 percent of the patients with myelodysplastic syndromes were of refractory cytopenia with unilineage dysplasia type refractory anemia, 66.7 percent of patients with myelodysplastic syndromes their time of diagnosis was less than 5, 80.9 percent of patients had a diet, 38.1 percent of patients with myelodysplastic syndromes According to their serum level of vitamin B12 at the time of diagnosis was 400-499, 38.1 percent of patients with myelodysplastic syndromes according to their current level of vitamin B12 actual was ≥ 500 .

Keyword: Vitamin b 12 deficiency, Myelodysplastic syndromes

I. INTRODUCCIÓN

La deficiencia de la vitamina B₁₂ resulta en un deterioro de las actividades de las enzimas que requieren de la vitamina B₁₂. La actividad deteriorada de la metionina sintasa resulta en niveles elevados de homocisteína, mientras que la actividad deteriorada de L-metilmalonil-CoA mutasa resulta en niveles aumentados de un metabolito del metilmalonil-CoA denominado ácido metilmalónico (AMM). Los individuos con una leve deficiencia de vitamina B₁₂ pueden no experimentar síntomas, aunque los niveles sanguíneos de homocisteína y/o AMM podrían estar elevados.¹ Los Síndromes Mielodisplásicos son un grupo heterogéneo de enfermedades clonales de las células stem hematopoyéticas, caracterizadas por displasia morfológica, hematopoyesis ineficaz en una o más líneas celulares de origen mieloide, citopenia(s) y una tendencia variable a progresar a Leucemia Aguda Mieloblástica.²

Bajo el nombre de Síndromes Mielodisplásicos (SMD) se agrupan enfermedades primarias adquiridas de la médula ósea, que tiene en común características morfológicas que obedecen a profundas alteraciones en su biología, en su genética y en manifestaciones epigenéticas, en su relación con el microambiente medular y que se expresan por distintos grados de insuficiencia medular pudiendo, en algunos casos, terminar evolucionando a leucemias agudas con características peculiares.² Clásicamente el diagnóstico del déficit de Vitamina B₁₂ se ha basado en la determinación plasmática de la misma, circunstancia que se ha venido realizando desde los años 50. De forma habitual el diagnóstico se ha establecido por niveles bajos de Vitamina B₁₂ séricos, generalmente por debajo de 200 pg/mL junto con la evidencia clínica de enfermedad.³

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son por naturaleza heterogéneos y diversos, como resultado de su compleja fisiopatología, en la que se reconocen desde fenómenos de disregulación epigenética a profundas alteraciones mutacionales.

I.1. Antecedentes

Giovanni José Manuel et al 2015 realizó un estudio prospectivo, descriptivo, observacional con el objetivo de establecer la prevalencia del síndrome mielodisplásico en el Hospital General de Enfermedades del IGSS. Clasificando por grupo etario, el 70% de los sujetos se encontraban en el grupo de mayores de 65 años, hecho que coincide con la literatura mundial, no existió diferencia en cuanto a la afectación por sexo, y la delección fue la anomalía más frecuente entre los pacientes en el estudio. Los síndromes mielodisplásicos son hemopatías mieloides clonales que se presentan en un espectro clínico heterogéneo, existen distintos esquemas de clasificación los cuales han evolucionado en el tiempo debido a que en los mismos se incluyen cada vez más variables desde el punto de vista citogenético, inmunohistoquímico y citopatológico que hacen cambiante su definición, la prevalencia varía a nivel global según el tipo de población estudiada, siendo de manera general de 5 casos por 100,000 habitantes, dicha prevalencia no se conoce en nuestro hospital, siendo importante desde el punto de vista de pronóstico y tratamiento ya que cierto grupo de pacientes progresan a leucemia aguda mieloide con un desenlace sombrío.⁴

En un estudio realizado por Montoro Gómez. J. Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario. Barcelona 2012. Se demuestra que la principal CDM en todos los SMD, independientemente del grupo de riesgo, está relacionada con la hemopatía. La progresión del SMD y la evolución a LMA son causas más habituales, suponen el 35 por ciento y 25,4 por ciento en los pacientes de BR y el 41,2 por ciento y 29,4 por ciento de las muertes en los pacientes de AR. Además, la probabilidad de fallecer por causas R-SMD es más del doble que la de fallecer por causas NR-SMD (69% vs. 31%).⁵

I.2. Justificación

La vitamina B12 es un descriptor genérico de un grupo de moléculas de cobalto y sus anillos de corrina, que son definidos por su particular función en el cuerpo. Todas las moléculas de sustrato corrina-cobalto de la B12, solo son sintetizadas por bacterias. Sin embargo, y excepto en los poco frecuentes casos y después de que esta síntesis está completa, el cuerpo humano tiene la capacidad de convertir cualquier forma de B12 en una forma activa, por medio de la eliminación enzimática de ciertos grupos prostéticos de químicos desde el átomo de cobalto y su posterior sustitución por otros grupos.

Se estima que la incidencia de SMD es de 4 - 12 x 100 000 por año, y puede llegar hasta 30 x 100 000 en los individuos 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. Se ha señalado cierto predominio en el sexo masculino, con una proporción de 2: 1 y no se ha encontrado relación con la raza.

Existen dos tipos de SMD; el primario es de etiología generalmente desconocida y el secundario que corresponde al 20 por ciento de los SMD habitualmente asociado al empleo de drogas antineoplásicas, entre las que sobresalen los agentes alquilantes, las epipodofilotoxinas y antraciclinas; al contacto con productos químicos, fundamentalmente los derivados del benceno; a la exposición a radiaciones ionizantes.

En República Dominicana no tenemos información estadística debido a la carencia de estudios epidemiológicos, sin embargo, las estimaciones en el país son similares a lo reportado en otros países. Esto se justifica con la necesidad de continuar efectuando estudio acerca de este síndrome, que a buen seguro nos seguirán aportando beneficios.⁶

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La vitamina B12 es un nutriente que ayuda a mantener sanas las neuronas y los glóbulos sanguíneos. Además, contribuye a la elaboración del ADN, el material genético presente en todas las células. También previene un tipo de anemia, denominada anemia megaloblástica, que provoca cansancio y debilidad en las personas.

La importancia de estudiar el síndrome de síndromes mielodisplásicos (SMD) radica en que una población sufre de este mal, Recientemente se plantea que el hábito de fumar aumenta el riesgo de padecer SMD. En la infancia su aparición se asocia con la existencia de enfermedades constitucionales.⁷

El SMD afecta principalmente a personas de edad avanzada y se asocian a factores de riesgo como los tratamientos quimioterápicos previos o la exposición a disolventes y pesticidas. El aumento de la esperanza de vida se asocia con el incremento de la frecuencia de SMD.⁷

La evolución varía de unas personas a otras, y aunque su pronóstico per se puede no ser malo, también puede empeorar notablemente debido a la presentación de complicaciones, bien debidas a la propia insuficiencia medular, bien por la transformación en LMA.⁷

Es por tanto muy importante la realización de controles periódicos de la función medular y de detección de leucemias, la administración de tratamientos preventivos, y la adquisición de costumbres de vida que ayuden a prevenir las complicaciones, para evitar que el pronóstico empeore. Por los que nos preguntamos ¿Cuál es la frecuencia de déficit de vitamina b 12 en pacientes con síndromes mielodisplásicos que asisten al departamento de hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier Noviembre 2017 Mayo 2018?

III. OBJETIVOS

III.1. General

Determinar la frecuencia de déficit de vitamina b 12 en pacientes con síndromes mielodisplasicos que asisten al departamento de hematología del hospital Salvador Bienvenido Gautier noviembre 2017 mayo 2018.

III.2. Específicos

1. Determinar la edad de los pacientes con déficit de vitamina b 12 en síndromes mielodisplasicos.
2. Identificar el sexo de los pacientes con déficit de vitamina b 12 en síndromes mielodisplasicos.
3. Determinar la ocupación de los pacientes con déficit de vitamina b 12 en síndromes mielodisplasicos.
4. Identificar el estado civil de los pacientes con déficit de vitamina b 12 en síndromes mielodisplasicos.
5. Analizar la comorbilidades de los pacientes con déficit de vitamina b 12 en síndromes mielodisplasicos.
6. Determinar hábitos tóxicos de los pacientes con déficit de vitamina b 12 en síndromes mielodisplasicos.
7. Identificar variante de síndrome mielodisplasico que padece en los pacientes.
8. Establecer el tiempo de diagnóstico de los pacientes con déficit de vitamina b 12 en síndromes mielodisplasicos.
9. Determinar tipo de tratamiento de los pacientes con déficit de vitamina b 12 en síndromes mielodisplasicos.
10. Conocer régimen alimenticio de los pacientes con déficit de vitamina b 12 en síndromes mielodisplasicos.
11. Conocer nivel sérico de vitamina B2 al momento del diagnóstico y lego de iniciar tratamiento.

IV. MARCO TEÓRICO

IV.1. Vitamina b12

IV.1.1. Definición

La vitamina B12 o Cianocobalamina es una vitamina hidrosoluble del complejo B que funciona como coenzima en múltiples reacciones enzimáticas. Participa en la formación de glóbulos rojos y en el crecimiento de los tejidos, especialmente en los de desarrollo rápido. Su déficit da lugar a la 'anemia perniciosa', caracterizada por el cansancio y la palidez.⁸

La vitamina B12 se encuentra naturalmente presente en una amplia variedad de alimentos de origen animal y en ciertos alimentos fortificados con vitamina B12 agregada. Los alimentos de origen vegetal no contienen vitamina B12 salvo que sean fortificados. Para obtener las cantidades recomendadas de vitamina B12, hay que consumir alimentos variados tales como:⁸

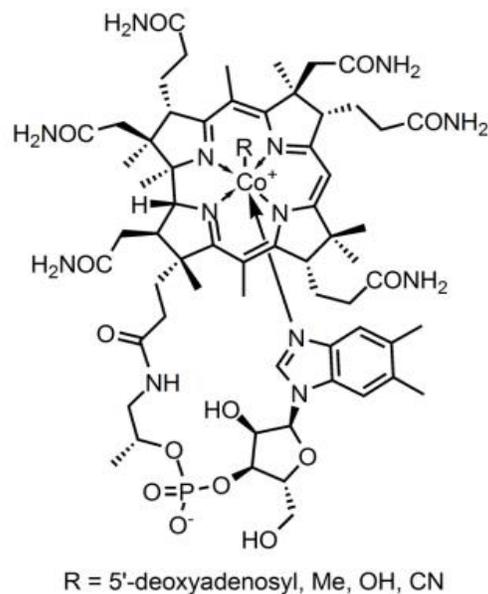
- Hígado vacuno y almejas, que son las mejores fuentes de vitamina B12.
- Pescado, carne, carne de ave, huevos, leche y otros productos lácteos, que también contienen vitamina B12.
- Ciertos cereales para el desayuno, levaduras nutricionales y otros productos.⁸

Es la única vitamina que presenta esta característica. Existen además otras particularidades que la convierten en un compuesto heterogéneo e hidrosoluble muy especial.⁹

Las fuentes fundamentales de la Vitamina B12 son las carnes rojas y en mucha menor proporción pescados, leche y huevos. Esta vitamina hidrosoluble pertenece al complejo B y ha sido la última en descubrirse. Este hecho ocurrió en 1948 en los Laboratorios Merck por los químicos Karl Folkers y Rockers quienes aislaron a partir de hígado de vacuno la Ciano-cobalamina, reconociéndola como el factor anti-anemia perniciosa.⁹

Las necesidades diarias de Vitamina B12 en niños son de 1,2 µg y de 2,5 a 5 µg en adultos y personas de edad avanzada, no existiendo grandes variaciones en relación a la edad y el sexo.¹⁰

Figura 01. Estructura química de la Vitamina B12.



Fuente: Dali-Youcef N. An update on cobalamin deficiency in adults. QJM 2012; 102 (1):17-28

IV.1.1.1. Estructura química

La Vitamina B12 estructuralmente presenta características similares a las de las porfirinas. Pertenece a la familia de los compuestos tipo “corrinoideos” resultantes de la unión de cuatro anillos pirrólicos (anillo de Corrina) alrededor de un átomo central de Cobalto (Co^{++}). En esta estructura el átomo de Cobalto tiene seis valencias, cuatro de las cuales establecen enlaces covalentes con los correspondientes anillos pirrólicos. La quinta valencia se une a un nucleótido, la 5-6 dimetilbencimidazol, y la sexta se une a radicales diferentes originando los diferentes derivados de la Cobalamina: Cianocobalamina, Hidroxicobalamina, Metilcobalamina y Desoxiadensilcobalamina. Las formas que actúan como coenzimas en los humanos son la Metil y Desoxiadensilcobalamina (conocida también como Coenzima B12).¹¹

La Ciano-cobalamina, forma sintética de la Vitamina B12 es la más utilizada con fines clínicos. Su fórmula molecular es $\text{C}_{63}\text{H}_{88}\text{CoN}_{14}\text{O}_{14}\text{P}$, contiene un 4% de Cobalto y se presenta como cristales de color rojo oscuro a la luz polarizada. La otra forma sintética es la Hidroxicobalamina, la cual también se comercializa en nuestro país. Generalmente, se presenta como combinación con otras Vitaminas del grupo B.¹²

IV.1.1.2. Fisiología

La vitamina B12 o cobalamina desempeña un papel clave como coenzima en la síntesis de ADN y la maduración celular, así como en la síntesis de lípidos neuronales. El organismo humano no es capaz de sintetizarla y debe obtenerla de la dieta, principalmente de alimentos de origen animal (carne, leche y derivados, huevos, pescado). La vitamina ingerida en la dieta se separa de las proteínas animales por la pepsina y el ácido clorhídrico gástrico, uniéndose a la haptocorrina, una proteína de origen salival, de la que se disocia en el duodeno por la acción de proteasas pancreáticas. Se absorbe en el íleon distal, tras atravesar el intestino delgado unida al factor intrínseco (FI), proteína sintetizada en las células parietales del fundus gástrico. El complejo B12-FI se une a receptores de la célula ileal y es absorbido por endocitosis. La vitamina B12 pasa al torrente circulatorio unida a la transcobalamina II, que la transporta al hígado y a otras zonas del organismo.

Es importante señalar que, al margen de este mecanismo, entre un 1 y un 2% de la B12 ingerida se absorbe por difusión pasiva, con independencia del FI, de la integridad del íleon distal o de la existencia de alteraciones gástricas o malabsorción selectiva de cobalamina.¹³⁻¹⁴

Más del 75% de la cobalamina excretada por bilis es reabsorbida. Su eliminación urinaria suele ser baja. Los requerimientos diarios de vitamina B12 son aproximadamente de 2 a 2,5 µg, aportados de sobra en una dieta equilibrada. Los almacenes tisulares de B12 son amplios, entre 3 y 10 mg, y pueden tardar lustros en vaciarse.

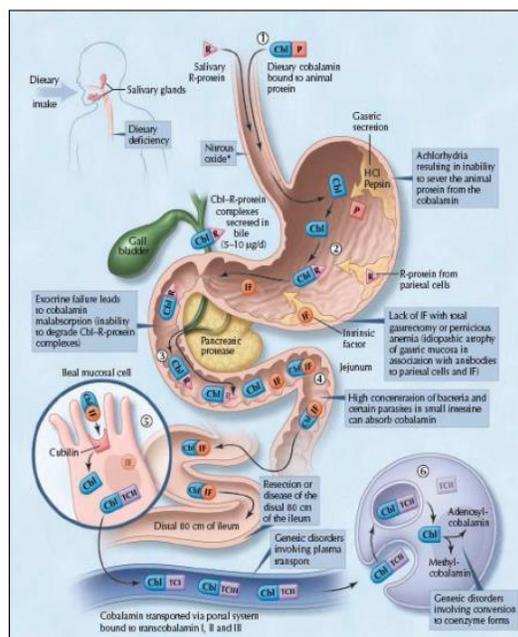
La Vitamina B12 se ingiere junto con las proteínas animales (P). En el estómago por acción de la pepsina y del ácido clorhídrico (HCl) la Vitamina B12 queda libre uniéndose entonces a una proteína denominada proteína R. Ésta es secretada por las células parietales del estómago y en menor medida por las glándulas salivales. También en el estómago se segrega el factor intrínseco (FI), glicoproteína fundamental en el proceso de absorción de la Vitamina B12.¹⁵

En el duodeno, existen unas enzimas que favorecen la ruptura del complejo Vitamina B12-proteína R y la unión de la Vitamina B12 al factor intrínseco. Posteriormente, la Vitamina B12 se absorbe por endocitosis en las células del íleon terminal, donde los

enterocitos tienen unos receptores específicos (cubilin) para el complejo constituido por el factor intrínseco y la Vitamina B12.¹⁶

Una vez absorbida y dentro de los vasos sanguíneos, la Cobalamina viaja unida a unas proteínas plasmáticas llamadas Transcobalaminas (TC). Existen tres tipos, siendo dos las más importantes, la tipo I también conocida como haptocorrina, que transporta aproximadamente el 80% de la Vitamina B12 circulante, mientras que la tipo II se une a la Vitamina B12 restante (20%) para llegar a las células de la médula ósea y a las hepáticas donde se almacena.¹⁶

Figura 02. Absorción y digestión de la Vitamina B12



Fuente: Andr s E. Vitamin B12 deficiency in elderly patients. CMAJ 2013; 171 (3): 251-259.

IV.1.1.3. Funciones de la Vitamina B12

Entre las funciones de la Vitamina B12 caben destacar las siguientes: interviene en la síntesis de ADN, ARN y proteínas; interviene en la formación de glóbulos rojos está involucrada de forma crucial en la proliferación, maduración y regeneración de las células nerviosas; participa en la síntesis de neurotransmisores y en el mantenimiento de la vaina de mielina de las neuronas media en la transformación de los ácidos grasos en energía contribuyendo a mantener la reserva energética de los

músculos; interviene en el buen funcionamiento del sistema inmune y es necesaria para el metabolismo del ácido fólico.¹⁷

IV.1.2. Déficit de Vitamina B12

IV.1.2.1. Causas del déficit de Vitamina B12

Las causas de déficit de Vitamina B12 se han dividido clásicamente en tres grupos: deficiencia nutricional, síndromes malabsortivos, síndromes mielodisplásicos y otras causas gastrointestinales.¹⁸

Otra forma de clasificarlas es según la fase de la absorción y factores del metabolismo de la Vitamina B12 que estén comprometido.¹⁹

Tabla 1. Fases de la absorción y factores del metabolismo de la Vitamina B12 y causas correspondientes de la deficiencia

Fases y factores del metabolismo de la Vitamina B12		Causas del déficit de Vitamina B12
Entradas	Dieta	Vegetarianos estrictos Pacientes graves y pacientes institucionalizados o en hospitales psiquiátricos
Digestión	Haptocorrina, Secreciones gástricas (HCl y Pepsina), Factor intrínseco, Secreciones pancreáticas y biliares, Ciclo entero-hepático	Gastrectomía Anemia perniciosa Sdr. de malabsorción alimentaria Pancreatitis crónica
Absorción	Factor intrínseco y Cubilin	Resección ileal Malabsorción Anemia perniciosa Sdr. de malabsorción alimentaria
Transporte	Transcobalaminas	Deficiencia congénita de Transcobalaminas
Metabolismo	Metabolismo intracelular fundamentado en varias enzimas intracelulares	Deficiencias congénitas en varias enzimas intracelulares

Abreviatura: HCl: Ácido Clorhídrico. Adaptado de: Dharmarajan TS. Approaches to vitamin B12 deficiency. Postgrad Med 2012; 110 (1):99- 105.

1. Alteraciones dietéticas (baja/nula ingesta)

- Vegetarianos estrictos
- Kwashiorkor.
- Alcoholismo crónico.
- Pacientes mayores ó pacientes psiquiátricos institucionalizados.¹⁹

2. Alteraciones gástricas

- Anemia perniciosa (AP), juvenil y del adulto

- Procesos infiltrativos gástricos
- Gastrectomía/cirugía bariátrica (Bypass gástrico). Gastritis atrófica - infección por H. Pylori.

3. Alteraciones intestinales

- Resección ileal ó bypass. E. de Crohn /Celiaquia /Esclerodermia / Amiloidosis /Enfermedad de Wipple.
- Parasitosis intestinal /Esprúe tropical.
- Sobre crecimiento bacteriano.
- Linfoma /otros tumores /Sdr de Zollinger-Ellison.
- Tuberculosis intestinal.
- Pancreatitis crónica.¹⁹
- Ingesta crónica de fármacos (anti H-2, IBP, metformina.

4. Alteraciones en el transporte plasmático.

- Déficit congénito de la Transcobalamina.
- Déficit congénito de la Proteína R.

5. Alteraciones del metabolismo celular

- Exposición al Óxido nítrico.
- Errores congénitos del metabolismo.¹⁹

Las patologías más frecuentemente asociadas con mala digestión de B12 son la gastritis atrófica (en relación o no con *Helicobacter pylori*), la aclorhidria y la gastrectomía. Respecto a las causas de malabsorción, cabe destacar la anemia perniciosa, ejemplo clásico de anemia megaloblástica, en la que las células parietales son destruidas por autoanticuerpos, produciéndose una deficiencia de FI que conduce a la insuficiente absorción de cobalamina. También pueden causar malabsorción la resección del íleon o las enfermedades de éste. Varios fármacos interfieren por diversos mecanismos en la absorción, incluso algunos de uso frecuente, como el omeprazol o la metformina.²⁰

En los ancianos puede darse una suma de factores. Suele existir cierto grado de malabsorción por baja acidez gástrica, menor aporte de proteínas animales en la dieta, mayor o menor grado de gastritis atrófica y la eventual toma de fármacos que puedan interferir. Se debe prestar especial atención a esta población en riesgo, sobre todo a aquellos con cirugía gástrica previa, gastritis atrófica o tratamientos antisecretores. Algunos autores estiman en más de un 12% la población de ancianos con deficiencia de vitamina B12. Respecto a su presencia en la población general, las cifras varían desde un 3 hasta un 40%.²¹

IV.1.2.2. Epidemiología

IV.1.2.2.1. Prevalencia

El déficit de la Vitamina B12 es frecuente en nuestro medio, y especialmente en la población mayor de 60 años. Dependiendo de los criterios diagnósticos empleados la prevalencia varía entre un 5 y un 40% Incluso en estudios recientes se observa una gran variabilidad en la prevalencia de esta carencia vitamínica que oscila entre el 7% de un estudio brasileño realizado en 500 pacientes ambulatorios de una muestra de 838 pacientes ingresados en el H. Universitario Jordan de Amman Esta variabilidad puede explicarse por los diferentes puntos de corte empleados por los autores para definir el déficit de Vitamina B12 y las técnicas de laboratorio empleadas. Además de existir influencias alimentarias, sociales y/o genéticas de los individuos estudiados.²²

IV.1.3. Fases del déficit de Vitamina B12 según Herbert.

	Manifestación	Comentarios
I	Depleción de los niveles séricos circulantes de Vitamina B12	Típicamente asintomáticos. Pueden permanecer así durante años.
II	Depleción de los depósitos celulares de Vitamina B12	Pueden estar asintomáticos y permanecer así durante años.
III	Evidencia bioquímica del déficit (↑AMM y ↑Hcy)	La Vitamina B12 es necesaria para la conversión de estos compuestos.
IV	Signos y síntomas clínicos de deficiencia de Vitamina B12	El espectro de manifestaciones clínicas es amplio y la secuencia de desarrollo de los síntomas varía de forma notable.

Fuente: Herbert V. Vitamin B-12 and elderly people. Am J Clin Nutr 2012; 59 (5):1093-1095.

IV.1.4. Etapas de la deficiencia de Vitamina B12.

Indicador	Normal	Depleción VB12	DVB12 funcional temprana	Anemia por DVB12
AMM	N	¿?	↑	↑
Hcy	N	↑	↑↑	↑↑
B12 sérica	N	↓	↓	↓↓
Eritrocitos	N	N	N	Anemia macrocítica
Otros	N	N	N	Hipersegmentación núcleos neutrófilos

Fuente: Pérez V, Hertramp E, Olivares M. Folato y Vitamina B12: Mirada actual. Rev Ped Elec (en línea) 2011; 2 (2): 44-52

IV.1.5. Clínica

Las manifestaciones de la deficiencia de vitamina B12 pueden ser muy sutiles e incluso pasar inadvertidas. Básicamente se dividen en sintomatología anémica, alteraciones digestivas y neurológicas. Los pacientes con deficiencia de B12 suelen presentar un síndrome anémico con macrocitosis (volumen corpuscular medio > 100), a menudo sin compromiso de otras series hematológicas. Son anemias de intensidad y clínica muy variables, aunque, en general, bien toleradas. En ancianos no es infrecuente encontrar asociados varios déficit por malabsorción, por ejemplo, de B12 y hierro, pudiendo darse una anemia multifactorial, con una velocidad corpuscular media normal o disminuida.²³

Los síntomas gastrointestinales suelen ser muy inespecíficos, en forma de diarrea, glositis y, a veces, anorexia. Las manifestaciones neurológicas son las que más deben preocupar por su gravedad y la posibilidad de llegar a ser irreversibles.

La deficiencia de B12 acarrea una deficiente síntesis de mielina y, por lo tanto, síntomas de desmielinización a distintos niveles, degeneración axonal y, finalmente, muerte neuronal. Con más frecuencia se afectan los cordones laterales y posteriores de la médula espinal, nervios periféricos y, en estadios avanzados, el cerebro. Los síntomas más tempranos son parestesias, debilidad, ataxia y mala coordinación manual. También pueden aparecer alteración de reflejos osteotendinosos, signos piramidales, irritabilidad, olvidos, demencia y psicosis franca. Es importante sospechar la afección neurológica en pacientes con factores de riesgo de deficiencia,

porque puede aparecer en ausencia de alteraciones hematológicas o de otra índole.²⁴

IV.1.6. Diagnóstico y cribado

El diagnóstico de la deficiencia se suele realizar mediante la determinación de vitamina B12 en suero (normal: 150-900 pg/ml), una prueba accesible y barata que, no obstante, adolece de ciertas limitaciones, ya que puede no reflejar el grado de deficiencia real, sobre todo en los valores en el límite inferior de la normalidad. Además, varias circunstancias pueden afectar el resultado de la prueba.

Existen pruebas más sensibles que la determinación sérica de B12 para detectar una deficiencia subclínica, aunque no son de uso habitual debido a su coste: la cuantificación de ácido metilmalónico (AMM) y homocisteína excluyen virtualmente la deficiencia.

IV.1.7. Tratamiento

La administración de vitamina B12 para corregir o prevenir la deficiencia suele ser de por vida, y tradicionalmente se ha prescrito en forma de inyecciones intramusculares. La pauta más habitual consiste en dosis diarias de 1.000 µg durante una semana, seguidos de inyecciones semanales durante 4 semanas y, después, mensuales. Este tratamiento no suele producir efectos adversos, pero comporta visitas repetidas, molestias y riesgos en relación con el uso de la vía parenteral.

Existe abundante evidencia acumulada de que la reposición de B12 puede llevarse a cabo eficazmente por vía oral. Diversos estudios han demostrado que el pequeño porcentaje (1-2%) de vitamina que se absorbe pasivamente en el intestino podría ser suficiente para conseguir, con dosis altas de vitamina B12, concentraciones adecuadas en el organismo, incluso en casos de ausencia de FI por anemia perniciosa o por gastrectomía, de aclorhidria, malabsorción o falta de integridad del íleon terminal.

Así, si las necesidades diarias de B12 son de aproximadamente 2 µg, administrando suplementos orales a dosis elevadas (1-2 mg) una vez al día se puede alcanzar la cantidad suficiente para asegurar los valores y el relleno de los almacenes tisulares a

través de la absorción pasiva intestinal. No se han descrito efectos adversos a la sobredosificación de vitamina B12.

El tratamiento oral evita las complicaciones propias de la inyección y también contraindicaciones relativas, como la anticoagulación. Sólo está contraindicado en pacientes con incapacidad para tomar medicación oral o que presenten vómitos o diarrea. Como con cualquier otra medicación, es preciso asegurar la adherencia del paciente, supuestamente más incierta que con las visitas mensuales para la administración del inyectable. La dosis de 1 mg de cobalamina oral diaria ha demostrado buenos resultados a largo plazo; se investiga la posibilidad de pautas de mantenimiento intermitentes.²⁵

Parece necesario, por último, elaborar recomendaciones sobre la detección activa y el cribado, disponer de pruebas de diagnóstico más sensibles y realizar estudios que avalen distintas pautas posológicas orales acordes con la situación de cada paciente con deficiencia de vitamina B12.

IV.2. Síndromes Mielodisplásicos

IV.2.1. Definición

Los Síndromes Mielodisplásicos son un grupo heterogéneo de enfermedades clonales de las células stem hematopoyéticas, caracterizadas por displasia morfológica, hematopoyesis ineficaz en una o más líneas celulares de origen mieloide, citopenia(s) y una tendencia variable a progresar a Leucemia Aguda Mieloblástica.²⁶

Son alteraciones que pueden ocurrir cuando las células productoras de sangre en la médula ósea se convierten en células anormales. Esto provoca que bajen los recuentos de uno o más de los tipos de células en la sangre. El síndrome mielodisplásico se considera un tipo de cáncer.

En el síndrome mielodisplásico (MDS), algunas de las células en la médula ósea son anormales (displásicas) y no producen células normales de manera normal. Por lo tanto, muchas de las células sanguíneas que son producidas por estas células de la médula ósea son defectuosas. Las células defectuosas a menudo mueren más temprano que las células normales, y el organismo también destruye algunas de las

células sanguíneas anormales, dejando a la persona sin suficientes células sanguíneas normales. Se pueden afectar los diferentes tipos de células, aunque el hallazgo más común en los MDS es una escasez de glóbulos rojos (anemia).²⁶

El diagnóstico del síndrome mielodisplásico primario solo puede realizarse si no hay quienes causen una mielodisplasia secundaria. Como lo son: exposición a fármacos y toxinas. Tratamiento con factores de crecimiento infecciones víricas, trastornos inmunitarios, trastornos congénitos, deficiencia de vitaminas, deficiencia de cobre y suplemento excesivo de zinc.

La deficiencia de ácido fólico y vét B₁₂ producen trastornos reversibles que pueden producir cambios mielodisplásico.²⁷

IV. 2.2.1. La médula ósea normal.

La médula ósea se encuentra dentro de ciertos huesos, incluyendo el cráneo, las costillas, la pelvis y la columna vertebral. Está constituida por células productoras de sangre, células adiposas y tejidos de sostén que facilitan el crecimiento de las células productoras de sangre. Una pequeña fracción de células productoras de sangre es un tipo especial de célula conocida como células madre de la sangre. Las células madre son necesarias para producir nuevas células. Cuando una célula madre se divide se originan dos células: una célula que permanece como célula madre y otra célula que puede seguir cambiando y dividiéndose para producir células sanguíneas. Existen tres tipos de células sanguíneas: glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas.²⁸

IV.2.2.2.Los granulocitos.

Son un grupo de glóbulos blancos que destruye las bacterias. Son llamados granulocitos, ya que contienen gránulos que se pueden observar con un microscopio. Estos gránulos contienen enzimas y otras sustancias que pueden destruir los gérmenes que causan las infecciones. En la médula ósea, los granulocitos se originan de células jóvenes llamadas mieloblastos. El tipo más común de granulocito es el neutrófilo; esta célula es crucial en combatir bacterias. Otros tipos de

granulocitos son los basófilos y los eosinófilos. Cuando el número de neutrófilos en la sangre es bajo, se le llama neutropenia. Esto puede causar infecciones graves.²⁸

IV.2.2.3. Glóbulos rojos.

Recogen el oxígeno en los pulmones y lo transportan al resto del organismo. Estas células también transportan bióxido de carbono a los pulmones. A una insuficiencia de glóbulos rojos se le llama anemia. Puede causar que las personas se sientan cansadas, débiles y pueden lucir pálidas. La anemia grave puede causar dificultad para respirar.²⁸

IV.2.2.4. Los glóbulos blancos (También conocidos como leucocitos).

Son importantes en la defensa del organismo contra las infecciones. Los dos tipos principales de glóbulos blancos son: los linfocitos y los granulocitos.²⁸

IV.2.2.5. Los linfocitos.

Son células inmunitarias que se encuentran en la médula ósea, la sangre y los ganglios linfáticos. Éstos producen los anticuerpos que ayudan al organismo a combatir los gérmenes. Ellos también pueden destruir directamente estos gérmenes al producir sustancias tóxicas que dañan las células. Usualmente, los linfocitos no son anormales en los síndromes mielodisplásicos.²⁹

IV.2.2.6. Los monocitos.

Están relacionados con la familia de los granulocitos, y también son importantes para proteger el cuerpo contra las bacterias. A las células en la médula ósea que se convierten en monocitos se les llama monoblastos. Los monocitos pueden abandonar el torrente sanguíneo para convertir macrófagos en algunos de los órganos del cuerpo. Los macrófagos pueden destruir gérmenes atrapándolos y destruyéndolos. También son importantes para ayudar a los linfocitos a reconocer los gérmenes y comenzar a producir los anticuerpos para combatirlos.²⁹

IV.2.2.7. Las plaquetas.

Se piensa en plaquetas como un tipo de célula sanguínea, pero en realidad son pequeños fragmentos de una célula. Las plaquetas comienzan como una célula grande en la célula de médula ósea llamada megacariocito. Los fragmentos de esta célula se desprenden y entran al torrente sanguíneo como plaquetas. Las plaquetas son necesarias para la coagulación de su sangre. Estas bloquean las áreas de vasos sanguíneos dañadas y producen el coagulo para evitar la salida alimentos sanguíneo s. Una disminución de plaquetas, llamada trombocitopenia, puede causar sangrado anormal o moretones.²⁹

IV.2.2.8. Patogenia.

En el síndrome mielodisplásico (MDS), algunas de las células en la médula ósea son dañadas y presentan problemas para producir nuevas células sanguíneas. Por lo tanto, muchas de las células sanguíneas que son producidas por las células de la médula ósea son defectuosas. El organismo destruye muchas de estas células sanguíneas anormales, dejando al paciente con bajos recuentos sanguíneos, ya que no existen suficientes células sanguíneas normales.^{30,31}

Los pacientes con un SMD tienen un riesgo elevado que puede progresar y convertirse en una neoplasia de rápido crecimiento de la médula ósea llamado leucemia mieloide aguda. Debido a que la mayoría de los pacientes no padece leucemia, el SMD estuvo anteriormente clasificado como una enfermedad de bajo potencial maligno. Ahora que los médicos conocen más sobre el SMD y se considera una forma de cáncer. La razón principal para esto es el SMD es una enfermedad clonal. Esto significa que existe una gran población de células anormales que provienen todas de una célula única anormal. Estas células anormales tienen los mismos genes (como si fueran gemelos idénticos) y comparten características de crecimiento anormal. El crecimiento clonal es típico de un cáncer.³⁰⁻³¹

En el pasado, el SMD fue llamado pre-leucemia o leucemia quiescente (smoldering). Debido a que la mayoría de los pacientes con SMD no padece leucemia, estos términos no son precisos y ya no se usan.³⁰⁻³¹

IV.2.3. Manifestaciones clínicas.

Los SMD suelen afectar a pacientes de > 65 años, particularmente hombres. Los síntomas son inespecíficos y suelen reflejar el grado de anemia. La exploración física suele ser normal. Algunas citopenias, entre ellas habitualmente una anemia macrocítica, pueden persistir durante meses o años. La médula ósea suele presentar alteraciones.³²

IV.2.4. Dishematopoyesis.

La alteración de la hematopoyesis se manifiesta por citopenias en presencia de una médula ósea normocelular o hiper celular. Los componentes y las características de la alteración de la hematopoyesis, que se observan en diversas combinaciones en cada síndrome, son:³²

IV.2.5. Diseritropoyesis.

1. Sangre periférica:

Anemia y reticulocitopenia por eritropoyesis ineficaz; anisocitosis, poiquilocitosis, punteado basófilo; macrocitosis (cuando existe una meraración megaloblastoide); y poblaciones de eritrocitos dimórficos (normocíticos, normocrómicos y microcíticos, hipocrómicos).³²

2. Médula ósea.

Hiperplasia o hipoplasia eritroide; sideroblastos en anillo; maduración megaloblastoide (células multinucleadas, fragmentos nucleares, cario vacuolas citoplásmicas).³²

3. Otros análisis.

La disminución de la expresión de CD55 y CD59 en granulocitos y eritrocitos define la hemoglobinuria paroxística nocturna. En algunos mielodisplasia puede detectarse una citoquímica positiva para ácido periódico Schiff (PAS) y un aumento de las concentraciones de hemoglobina fetal.³²

IV.2.6. Alteración de la granulopoyesis.

1. Sangre periférica.

Neutropenia; gránulos neutrófilos disminuidos o anómalos; hiposegmentación de neutrófilos (anomalía de pseudo-Pelger-Huët), hipersegmentación o núcleos extraños.

2. Médula ósea.

Hiperplasia granulocítica; gránulos anormales o disminuidos en precursores de neutrófilos; aumento del número de blastos.

3. Otros análisis.

Disminución de la puntuación de fosfatasa alcalina neutrófilia de la actividad mieloperoxidásica.³²

IV.2.7. Factores de Riesgos.

IV.2.7.1. Tabaquismo.

Fumar aumenta el riesgo de MDS. Muchas personas saben que el hábito de fumar puede causar cáncer de pulmón, boca, garganta y laringe, así como de otros órganos, pero pocas conocen que puede afectar las áreas que no tienen contacto directo con el humo. Las sustancias que se encuentran en el humo del tabaco y que causan cáncer son absorbidas por la sangre y pasan a través de los pulmones. Una vez en el torrente sanguíneo, estas sustancias se propagan a muchas partes del organismo.³⁰⁻³¹

IV.2.7.2. Exposición ambiental.

Los factores de riesgo ambientales, como la radiación y ciertas sustancias químicas, han sido asociados con el MDS. La exposición a dosis elevadas de radiación (como el ser sobreviviente de una explosión atómica o de un accidente nuclear) aumenta el riesgo de padecer un síndrome mielodisplásico. La exposición prolongada en el lugar de trabajo al benceno y a ciertas sustancias químicas utilizadas en las industrias del petróleo y de la goma puede también aumentar el riesgo de padecer MDS.³⁰⁻³¹

IV.2.7.3. Edad.

El riesgo de padecer MDS aumenta con la edad. Esta enfermedad rara vez se presenta en personas mayores de 40 años, con la mayoría de los casos detectados en personas mayores de 60 años.³⁰⁻³⁷

IV.2.7.4. Causas del síndrome mielodisplásico.

Algunos casos de síndrome mielodisplásico (MDS) están relacionados con factores de riesgo conocidos, pero la causa se desconoce en la mayoría de los casos. Durante los últimos años, los científicos han logrado grandes avances en comprender cómo ciertos cambios en el ácido desoxirribonucleico (ADN o DNA, por sus siglas en inglés) de las células de la médula ósea pueden causar que se origine un síndrome mielodisplásico. El ADN es la estructura química que porta las instrucciones para casi todo lo que hacen nuestras células. Por lo general nos parecemos a nuestros padres porque ellos son la fuente de nuestro ADN. Sin embargo, el ADN afecta algo más que nuestra apariencia externa.³⁰⁻³¹

Algunos genes (partes del ADN) contienen instrucciones para controlar los procesos de crecimiento y división de nuestras células. Ciertos genes que promueven la división celular se denominan oncogenes. Otros, conocidos como genes supresores de tumores, pueden retrasar la división celular o hasta inducir la muerte de las células en el momento apropiado. Los cánceres pueden ser causados por mutaciones (defectos en los genes) del ADN que activan a los oncogenes o desactivan a los genes supresores de tumores.³⁰⁻³¹

La exposición a la radiación o a ciertos químicos puede causar mutaciones que conducen a MDS. Algunas veces estos cambios genéticos ocurren sin ninguna razón aparente. Cada vez que una célula se prepara para dividirse en dos nuevas células debe copiar su ADN. Este proceso no es perfecto y pueden producirse errores de duplicación. Por suerte, las células tienen enzimas de reparación que leen y corrigen el ADN. Cuando una célula no puede corregir el error del ADN, se supone que se autodestruya y muera. Sin embargo, se pueden pasar por alto algunos errores, en especial cuando las células están creciendo rápidamente.³⁰⁻³¹ El ADN humano está empacado en 23 pares de cromosomas. A menudo, las células del MDS contienen

cromosomas alterados. Las pruebas para identificar estos problemas con los cromosomas pueden ayudar a predecir el pronóstico de pacientes con MDS. Algunas veces, parte de un cromosoma se adhiere a un cromosoma diferente. Esto se conoce como translocación. Al igual que las mutaciones, las translocaciones pueden activar los oncogenes o desactivar los genes supresores de tumores. Las translocaciones que surgen durante la vida de una persona son bastante comunes en algunas formas de leucemia y síndromes mielodisplásicos. Otra anomalía cromosómica que se observa en el MDS se llama una eliminación. Esto es donde parte o todo un cromosoma se ha perdido, o eliminado. Otro tipo de anomalía cromosómica se llama duplicación, lo que significa que existe una copia adicional de parte o todo un cromosoma.³⁰⁻³¹

IV.2.8. Diagnóstico.

El cuadro clínico es dependiente de la displasia; igual o más del 10 por ciento de las células de al menos un linaje mieloide en la MO y las citopenias (anemia, neutropenia y trombocitopenia). Sin embargo el paciente puede estar asintomático.

El diagnóstico puede sospecharse clínicamente o a partir de un hallazgo en un estudio de biometría hemática de rutina. Se deben investigar otras causas de citopenias: ingesta de medicamentos, infección por virus (hepatitis, parvovirus B19, VIH, VEB), deficiencias nutricionales (B12, hierro y ácido fólico), hemoglobinuria paroxística nocturna (CD55, CD59) y determinación de eritropoyetina. Además se deberá realizar tinción de Pearls, citometría de flujo y citogenética en MO. Se recomienda realizar estudio de histocompatibilidad al diagnóstico con fines terapéuticos.

IV.2.9. Tratamiento de los síndromes mielodisplásicos.

Dado que el tratamiento de los SMD no es eficaz en la mayoría de los pacientes, debe animarse a éstos a participar en ensayos clínicos. La elección terapéutica debe basarse en la edad del paciente, el estado general y la categoría del subgrupo IPSS. A continuación Se muestran algunas de las opciones terapéuticas de las que

disponen los pacientes, mediante un tratamiento habitual o los ensayos clínicos disponibles.³³

IV.2.10.1. Tratamientos paliativos: tratamiento de la anemia.

IV.2.10.1.1. Tratamientos paliativos.

Tratamiento de la anemia. La eritropoyetina (EPO) aumenta las concentraciones de hemoglobina en alrededor del 15 por ciento de los pacientes; en el 5-10 por ciento puede disminuir la necesidad de transfundir eritrocitos. La respuesta suelen producirse en 2 a 3 meses, si es que lo hacen. Las concentraciones de EPO antes del tratamiento están inversamente relacionadas con la probabilidad de respuesta.

1. Las dosis elevadas de EP (40000-60000 U a la semana) pueden ser útiles. LA dosis se ajusta si el fármaco es eficaz. La respuesta es más probable si el paciente tiene sideroblastos en concentraciones plasmáticas de EPO <500 mU/ml.

2. La combinación de EPO Y G-CSF (1 [ug/kg]/día) puede aumentar la tasa respuesta de la anemia Producir actividad eritropoyética sinérgica d pacientes que no respondes a la eritropoyetina sola.³³

IV.2.10.2. Tratamientos para la remisión.

IV.2.10.2.1. Fármacos inmunomoduladores.

Se ha demostrado que la talidomida en dosis bajas que mejora la anemia y disminuye la necesidad de transfundir eritrocitos. También se ha demostrado que la leonalidomida (10 la lenalidomida (10 [mg/m²] día durante 21 días al mes) mejora la cifra de hemoglobina y la dependencia de la transfusión en algunos pacientes con SMD. La lenalidomida es más eficaz en aquellos con de lesiones 5q, de modo que el 80 por ciento de los pacientes alcanza mi eritroide; pueden observarse también respuestas citogenéticas transitorias. Las respuestas son menos frecuentes (~40%) en pacientes con SMD con hallazgos normales o con otros hallazgos citogenéticos.³³

IV.2.10.2.2. Fármacos hipometilante del ADN.

En un estudio clínico aleatorizado fase III que comparó la azacitidina (75 {mg/m²}/día s.c. durante 7 días cada 28 días) con el tratamiento paliativo únicamente

se identificó la utilidad de la azacitidina en la mejoría de los recuentos sanguíneos, la disminución o la eliminación de la necesidad de transfusiones y la mejoría tanto de la supervivencia como de la calidad de vida. La decitabina produjo un espectro similar de mejoría en un estudio clínico aleatorizado en fase III.³³

IV.2.10.2.3. Tratamiento inmunodepresor.

La celularidad y la ausencia de blastos de la médula ósea aumentan la probabilidad de respuesta de los SMD a los inmunodepresores como la prednisona, la globulina antitimocítica (ATG) y la ciclosporina.³³

IV.2.10.3. Tratamientos curativos en los SMD de riesgo elevado.

La quimioterapia de inducción seguida del ATCMH puede conducir a la resolución completa de la mielodisplasia. Aunque habitualmente se creía que el ATCMH era la única opción curativa de los SMD, la supervivencia sin signos de enfermedad a los 3 años prevista en pacientes de <60 años depende de la categoría de riesgo de la enfermedad. El ATCMH puede ofrecerse en la enfermedad de riesgo intermedio o avanzada.³³

La quimioterapia habitual de los SMD o la LMA relacionada con SMD se asocia a unas tasas de respuesta menores que las de la LMA de novo. Esta disparidad se debe a la avanzada edad de los pacientes con SMD, la citogenética de riesgo desfavorable y el aumento de la expresión de resistencia a múltiples fármacos.³³

IV.2.11. Quimioterapia para el síndrome mielodisplásico.

La quimioterapia (químico) es el uso de medicamentos para tratar una enfermedad como el cáncer. Los medicamentos se pueden ingerir en forma de pastillas o se pueden inyectar con una aguja en la vena o el músculo. Estos medicamentos entran al torrente sanguíneo y llegan a la mayoría de las áreas del cuerpo, y se consideran tratamiento sistémico. Este tipo de tratamiento es útil para enfermedades como el síndrome mielodisplásico (MDS) que no están localizadas en una parte del cuerpo. El propósito de la quimioterapia es eliminar las células madre anormales y permitir el crecimiento de nuevas células normales.³⁴

IV.2.11.1. Quimioterapia convencional.

Debido a que el MDS puede convertirse en leucemia aguda, es posible que los pacientes con MDS reciban el mismo tratamiento que los pacientes con leucemia. Los medicamentos de quimioterapia que se usan a menudo para el MDS y la leucemia mieloide incluyen citarabina con idarubicina, citarabina con topotecán, y citarabina con fludarabina. Este tipo de tratamiento puede ayudar a algunos pacientes, pero ocasiona muchos efectos secundarios graves. Las complicaciones de la quimioterapia pueden acelerar la muerte, particularmente en las personas de edad muy avanzada. A pesar de esto, este tratamiento puede ser una opción para algunos pacientes con MDS avanzado.³⁴ Otra opción es administrar dosis más bajas de medicamentos de quimioterapia. Este método puede reducir la probabilidad de graves efectos secundarios. Los medicamentos de quimioterapia pueden causar muchos efectos secundarios. Los efectos secundarios dependen del tipo y dosis de los medicamentos administrados, así como de la duración del tiempo que se administran. Entre los efectos secundarios comunes se encuentran:³⁴

- Caída del cabello.
- Ulceras en la boca.
- Falta de apetito.
- Náusea y vómito.
- Bajos recuentos sanguíneos.

A menudo, la quimioterapia disminuye la producción de sangre, lo que conduce a bajos recuentos sanguíneos. En el MDS, este problema usualmente empeora primero antes de que mejore. Esto puede resultar en la disminución de la resistencia a infecciones (debido a los bajos recuentos de glóbulos blancos), a que le salgan moretones o sangre con facilidad (debido a los bajos recuentos de plaquetas) y a que tenga cansancio (debido a los bajos recuentos de glóbulos rojos).³⁴ A veces, cuando los recuentos de glóbulos blancos son muy bajos durante el tratamiento, los pacientes pueden disminuir su riesgo de infección si evitan la exposición a bacterias, hongos o virus. Puede que se recomiende el uso de una mascarilla protectora cuando estén rodeados de mucha gente y en áreas en construcción. Durante este período, los pacientes deberán ser particularmente cuidadosos con el lavado de sus

manos y evitar las flores frescas y el consumo de frutas y verduras crudas, así como otros alimentos que podrían ser portadores de gérmenes. Otra manera importante de proteger a los pacientes con niveles bajos de glóbulos blancos contra las infecciones es el tratamiento con antibióticos potentes. Éstos se pueden administrar antes de que aparezcan los signos de infección o ante el primer signo de que pudiera estarse originando una.³⁵ Mientras los niveles de plaquetas están bajos, el paciente puede recibir transfusiones de plaquetas como medida para prevenir o tratar el sangrado. En forma similar, el cansancio causado por la disminución de los niveles de glóbulos rojos se puede tratar con transfusiones de estas células o con factores de crecimiento, tal como eritropoyetina (discutido más adelante) para aumentar los recuentos de glóbulos rojos.³⁶ La mayoría de estos efectos secundarios son temporales y desaparecerán una vez concluido el tratamiento. Su equipo de atención médica también puede sugerirle algunas maneras para disminuir los efectos secundarios. Por ejemplo, se pueden suministrar otros medicamentos junto con la quimioterapia para prevenir o reducir la náusea y el vómito.³⁷

Los medicamentos de quimioterapia también pueden dañar los órganos como los riñones, el hígado, los testículos, los ovarios, el cerebro, el corazón y los pulmones. Con una supervisión cuidadosa, estos efectos secundarios son poco comunes. Si se producen efectos secundarios graves, es posible que se tengan que reducir o interrumpir los tratamientos de quimioterapia, al menos temporalmente.

La supervisión minuciosa y el ajuste de las dosis de los medicamentos son importantes debido a que algunos efectos secundarios pueden ser permanentes.³⁸

IV.2.12. Trasplante de células madre para el síndrome mielodisplásico.

El único tratamiento que puede curar el MDS es el trasplante de células madre. En este tratamiento, el paciente recibe altas dosis de quimioterapia y/o irradiación corporal total para destruir las células en la médula ósea (incluyendo las células anormales de la médula ósea). Luego el paciente recibe células madres nuevas y sanas productoras de sangre. Existen dos tipos principales de trasplantes de células madre: el alotrasplante (allogénico) y el autotrasplante (autólogo). En el autotrasplante de células madre, después de destruir la médula ósea, el paciente

recibe nuevamente sus propias células madre. Este tipo de trasplante no es un tratamiento convencional para pacientes con MDS, ya que sus médulas óseas contienen células madre anormales. Para un alotrasplante de células madre, el paciente recibe células madre productoras de sangre de otra persona (un donante). Las células del donante tienen que ser compatibles con el tipo de células del paciente. Los mejores resultados se han visto cuando el donante es familiar del paciente, como un hermano o una hermana. Con menos frecuencia, el donante es compatible con el paciente, pero no es un familiar. Las células madre para el trasplante se pueden obtener de múltiples muestras de la médula ósea. Con más frecuencia, las células madre productoras de sangre son separadas y removidas de la sangre periférica (circulante) mediante un método conocido como aféresis. El alotrasplante de células madre puede ocasionar graves, incluso fatales, efectos secundarios por lo que rara vez se utiliza en pacientes de edad muy avanzada. Debido a estos efectos secundarios, algunos médicos administran este tratamiento sólo a personas menores de cierta edad.

Un tipo especial de alotrasplante, llamado alotrasplante de células madre no mieloablatoivo, pudiera ser una opción para los pacientes de mayor edad. Algunas veces, a este tipo de trasplante se le llama un minitrasplante o un mini-alo. Para esta clase de trasplante, las dosis de quimioterapia y/o radiación que se administran son más bajas que las usadas para un alotrasplante convencional. Estas dosis no son lo suficientemente altas como para destruir todas las células de la médula ósea, pero son suficientes para permitir que las células del donante tomen control y crezcan en la médula ósea. Las dosis más bajas de quimioterapia y/o radiación causan menos efectos secundarios, aunque algunos efectos secundarios graves permanecen, particularmente enfermedad de injerto contra huésped.³⁹ Los efectos secundarios de un trasplante de células madre se dividen en general en tempranos y a largo plazo. Las complicaciones y los efectos secundarios tempranos son los mismos que los causados por cualquier otro tipo de quimioterapia en altas dosis. Éstas pueden incluir:

- Daño a los pulmones debido a radiación (ocurre en raras ocasiones).

- El daño a los ovarios causa esterilidad y menopausia abrupta, usualmente con síntomas como sofocos repentinos de calor y pérdida de los períodos menstruales.
- El daño a la glándula tiroides puede producir problemas con el metabolismo.
- Cataratas (daño del cristalino del ojo) que puede afectar la visión.

El efecto secundario más grave del alotrasplante se conoce como enfermedad de injerto contra huésped (o GVHD, por sus siglas en inglés) que ocurre cuando las nuevas células inmunitarias (del donante) atacan los tejidos del paciente porque los ven como extraños. Esto es más común si el donante no es un familiar o si las células no son totalmente compatibles. La GVHD puede presentarse temprano en el proceso de trasplante, lo que se llama GVHD agudo. También se puede presentar posteriormente y durar mucho tiempo, lo que se conoce como GVHD crónico. Los lugares comunes de la GVHD incluyen la piel, donde puede presentarse sarpullido, ampollas o llagas abiertas. Cuando la GVHD afecta a los intestinos, puede causar diarrea, lo que puede ser grave. También puede causar problemas en el hígado y los pulmones. Como parte del trasplante para prevenir la GVHD, se administran medicamentos para suprimir el sistema inmunitario. Si se desarrolla GVHD a pesar de estos medicamentos, puede que se necesiten tratamientos adicionales para suprimir el sistema inmunitario.²⁶ El daño a las articulaciones llamado necrosis aséptica es una complicación que se presenta en raras ocasiones. Sin embargo, si el daño es grave, puede ser necesario reemplazar parte del hueso y de la articulación.

Aunque actualmente el alotrasplante de células madre es el único tratamiento que puede curar a algunos pacientes con síndromes mielodisplásicos, no todos los pacientes que reciben un trasplante son curados. Además, pacientes pueden morir de las complicaciones de este tratamiento. Sus probabilidades de cura son mayores si usted es joven y su síndrome mielodisplásico no ha comenzado a convertirse en leucemia. Aun así, los médicos recomiendan esperar hasta que el MDS alcance una etapa más avanzada antes de considerar el trasplante.

Para más información sobre los trasplantes de células madre consulte nuestro documento *Trasplante de células madre (trasplantes de sangre periférica, médula ósea y sangre del cordón umbilical)*.⁴⁰

IV.2.13. Pronóstico.

La esperanza de vida en los SMD oscila entre varios meses y los 10 años, según el cuadro inicial, la citopenia, la citogenética y la edad. Una edad > 50 años es un factor pronóstico desfavorable importante. El International Prognostic Scoring System (IPSS, Sistema internacional de puntuación pronóstica) constituye una agrupación pronóstica ponderada basada en las citopenias, la citogenética y el porcentaje de blastos en la médula ósea. El IPSS clasifica a los pacientes en grupos de riesgo bajo, intermedio y elevado asignando una puntuación a los blastos en la médula ósea en situación inicial, la citogenética (favorable frente a desfavorable) y la citopenia de distintas estirpes.⁴¹

V. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variables	Definición	Indicador	Escala
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de la adolescente hasta el momento de la entrevista.	Años cumplidos	Ordinal
Sexo	Condición orgánica que distingue a los machos de las hembras.	Femenino Masculino	Nominal
Ocupación	Actividad del trabajo de los pacientes.	Ama de casa Empleado publico Chiripeo Pensionado Independiente	Nominal
Hábito toxico	Consumo frecuente de alguna sustancia dañina.	Tabaco Alcohol Café Otros	Nominal
Estado civil	Conjunto de las circunstancias personales que determinan los derechos y obligaciones de las personas.	Casada/o Divorciada/o Unión libre Viudo/a Soltera/o	Nominal
Comorbilidades	La presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario.	HTA DM IRC Gastropatia Otros	Nominal

Síndromes mielodisplásico	Son alteraciones que pueden ocurrir cuando las células productoras de sangre en la médula ósea se convierten en células anormales.	Citopenia refractaria con sideroblastos en anillo. Citopenia refractaria con sideroblastos en anillo. Citopenia refractaria con displasia Multilinaje sideroblastos en anillo.	Nominal
Tiempo de diagnóstico	Tiempo que transcurre desde la fecha del diagnóstico o el comienzo del tratamiento de una enfermedad hasta.	<5 5-10 11-15 >16	Nominal
Tipo de tratamiento	Diferentes forma de que se administra el tratamiento.	Ácido fólico	Nominal
Régimen alimenticio	Es el conjunto de sustancias alimentarias que se ingieren formando hábitos o comportamientos nutricionales de los seres humanos.	Si No	Nominal

VI. MATERIAL Y METODO

VI.1. Tipo de Estudio

Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo de corte transversal, con el objetivo de determinar la frecuencia de déficit de vitamina B12 en pacientes con síndromes mielodisplásicos que asisten al departamento de hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, Noviembre 2017-Mayo 2018.

VI.2. Demarcación geográfica y ámbito de estudio

El estudio será realizado en el Hospital Dr. Salvador B. Gautier, ubicado en la calle Alexander Fleming esquina Pepillo Salcedo, del Ensanche La Fe, del Distrito Nacional. Es un centro docente, asistencial, principal hospital de referencia del Instituto Dominicano de Seguros Sociales, pionero en la oferta de atenciones de alta complejidad. Está delimitado hacia el Norte por la calle Genard Pérez, al Sur por la calle Alexander Fleming, al Este por la calle 39 y al Oeste por la calle Juan 23.



Mapa cartográfico



Vista aérea

VI.3. Universo

El universo estará compuesto por todos los pacientes que asisten al departamento de hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, Noviembre 2017-Mayo 2018.

VI.4. Muestra

La muestra estuvo compuesta por todos los pacientes con déficit de vitamina B12 en síndromes mielodisplásicos que asisten al departamento de hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, Noviembre 2017-Mayo 2018.

VI.5. Criterios

VI.5.1. De inclusión

Se incluyen todos los pacientes con déficit de vitamina b 12 en síndromes mielodisplasicos que asisten al departamento de hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier Noviembre 2017 Mayo 2018.

VI.5.2. Criterio de Exclusión

Todos aquellos que no cumplan con el criterio de inclusión

VI. 6. Instrumento de recolección de datos

La recolección de la información se realizó a través de un formulario integrado por preguntas abiertas y cerradas, elaboradas a partir de las referencias consultadas sobre la frecuencia de déficit de vitamina b 12 en pacientes con síndromes mielodisplasicos

VI.7. Procedimiento.

La investigación se llevó a cabo de la siguiente manera: el sustentante de la tesis se encargará de recopilar los datos, basados en el protocolo estandarizado descrito, utilizando como fuente de información la encuesta realizada a los pacientes que fueron elegidos de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión ya establecidos, en el período noviembre 2017 mayo 2018.

VI.8. Tabulación

Los datos obtenidos en la presente investigación fueron sometidos a revisión para su procesamiento y tabulación.

VI.9. Análisis

Los datos obtenidos en el estudio se presentaron en frecuencia simple.

VI.10. Aspectos éticos

El presente estudio fue ejecutado con apego a las normativas éticas internacionales, incluyendo los aspectos relevantes de la Declaración de Helsinki³² y las pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS).⁴⁰

Todos los datos recopilados en este estudio se manejaron con el estricto apego a la confidencialidad. A la vez, la identidad de pacientes participantes fue protegida en todo momento, manejándose los datos que potencialmente puedan identificar a cada persona de manera desvinculada del resto de la información proporcionada contenida en el instrumento.

Finalmente, toda información incluida en el texto de la presente tesis tomada de otros autores, fue justificada por su llamada correspondiente.

VII. RESULTADOS

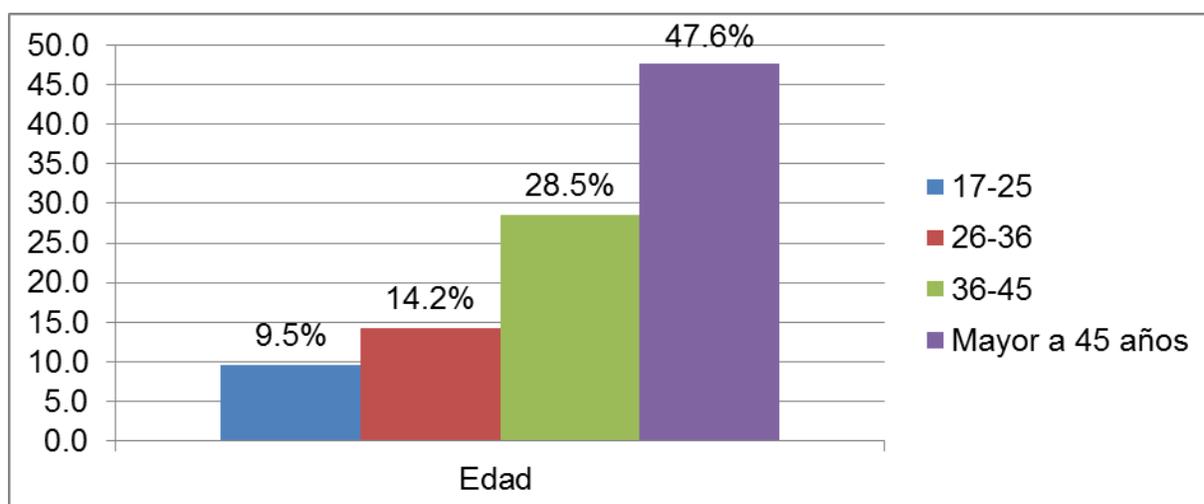
Cuadro 1. Frecuencia de déficit de vitamina b 12 en pacientes con síndromes mielodisplasicos que asisten al departamento de hematología del hospital salvador bienvenido Gautier noviembre 2017 mayo 2018. Según edad.

Edad	Frecuencia	%
17-25	2	9.5
26-36	3	14.2
36-45	6	28.5
Mayor a 45 años	10	47.6
Total	21	100.0

Fuente: expediente clínico

El 47.6 por ciento de los pacientes con Frecuencia de déficit de vitamina b 12 en síndromes mielodisplasicos tenían una edad mayor a 45 años, el 28.5 por ciento de 36-45 años de edad, el 14.2 por ciento de 26-36 años de edad y el 9.5 por ciento de 17-25 años.

Gráfico 1. Frecuencia de déficit de vitamina b 12 en pacientes con síndromes mielodisplasicos que asisten al departamento de hematología del hospital salvador bienvenido Gautier noviembre 2017 mayo 2018. Según edad.



Fuente: Cuadro 1.

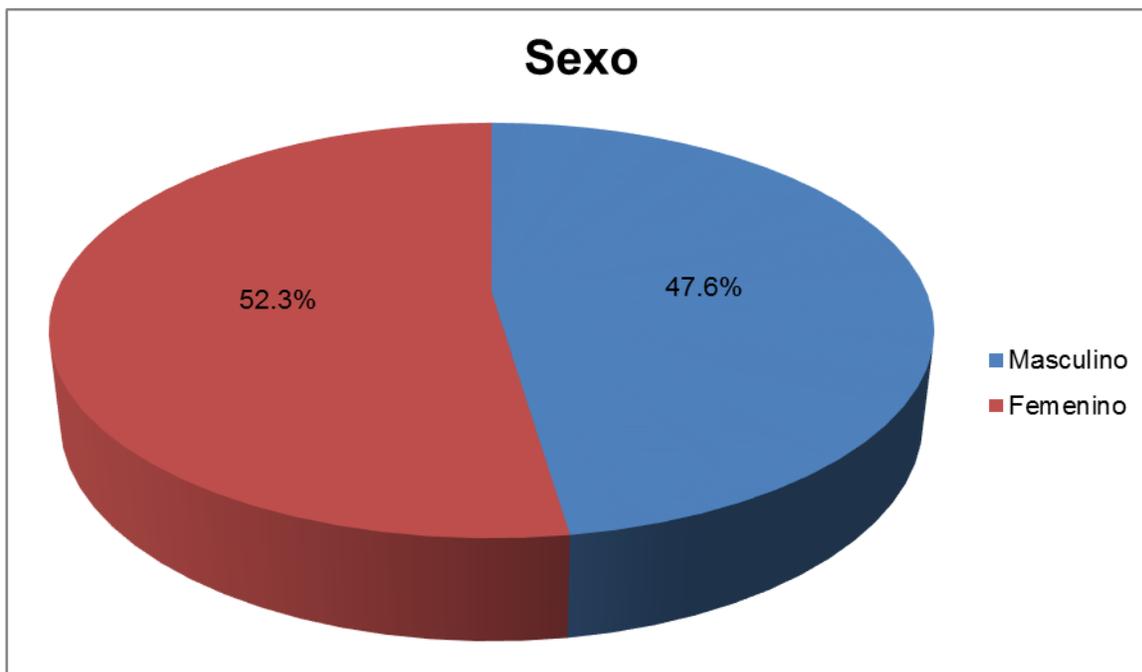
Cuadro 2. Frecuencia de déficit de vitamina b 12 en pacientes con síndromes mielodisplasicos que asisten al departamento de hematología del hospital salvador bienvenido Gautier noviembre 2017 mayo 2018. Según sexo.

Sexo	Frecuencia	%
Masculino	10	47.6
Femenino	11	52.3
Total	21	100.0

Fuente: expediente clínico

El 52.3 por ciento de los pacientes con síndromes mielodisplasicos eran del sexo femenino y el 47.6 por ciento masculino.

Gráfico 2. Frecuencia de déficit de vitamina b 12 en pacientes con síndromes mielodisplasicos que asisten al departamento de hematología del hospital salvador bienvenido Gautier noviembre 2017 mayo 2018. Según sexo.



Fuente: Cuadro 2.

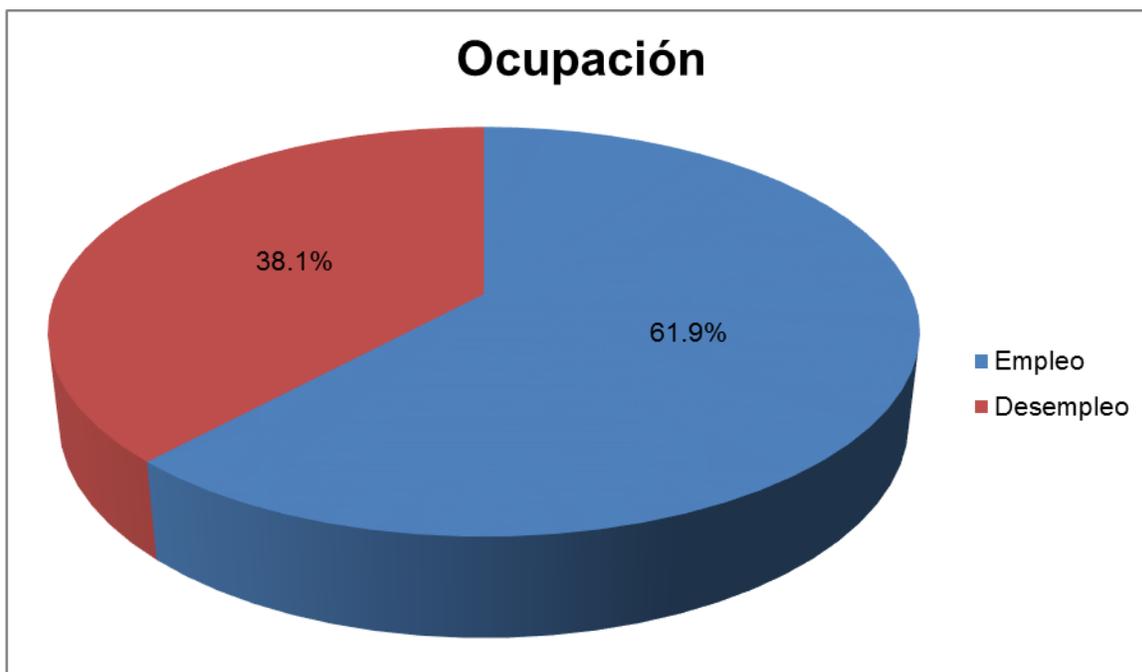
Cuadro 3. Frecuencia de déficit de vitamina b 12 en pacientes con síndromes mielodisplasicos que asisten al departamento de hematología del hospital salvador bienvenido Gautier noviembre 2017 mayo 2018. Según ocupación.

Ocupación	Frecuencia	%
Empleo	13	61.9
Desempleo	8	38.1
Total	21	100.0

Fuente: expediente clínico

El 61.9 por ciento de los pacientes con síndromes mielodisplasicos eran Empleo y el 38.1 por ciento desempleos.

Gráfico 3. Frecuencia de déficit de vitamina b 12 en pacientes con síndromes mielodisplasicos que asisten al departamento de hematología del hospital salvador bienvenido Gautier noviembre 2017 mayo 2018. Según ocupación.



Fuente: Cuadro 3.

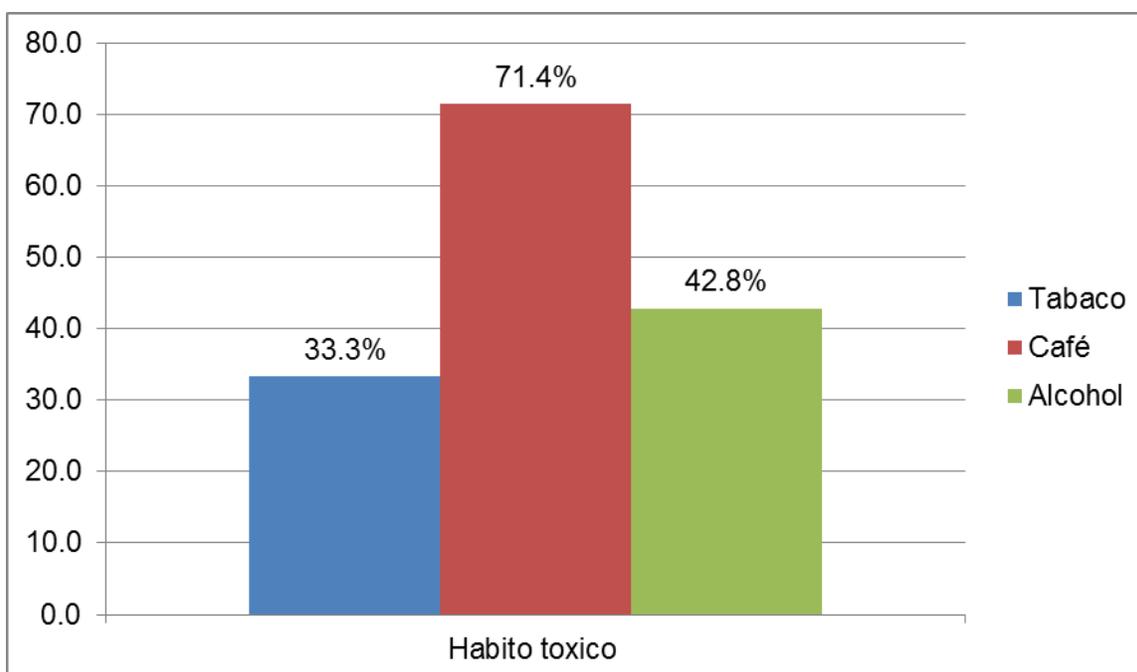
Cuadro 4. Frecuencia de déficit de vitamina b 12 en pacientes con síndromes mielodisplasicos que asisten al departamento de hematología del hospital salvador bienvenido Gautier noviembre 2017 mayo 2018. Habito toxico.

Habito toxico	Frecuencia	%
Tabaco	7	33.3
Café	15	71.4
Alcohol	9	42.8

Fuente: expediente clínico

El 71.4 por ciento de los pacientes con síndromes mielodisplasicos correspondieron un habito toxico de café, el 33.3 por ciento tabaco y el 42.8 por ciento alcohol.

Gráfico 4. Frecuencia de déficit de vitamina b 12 en pacientes con síndromes mielodisplasicos que asisten al departamento de hematología del hospital salvador bienvenido Gautier noviembre 2017 mayo 2018. Habito toxico.



Fuente: Cuadro 4.

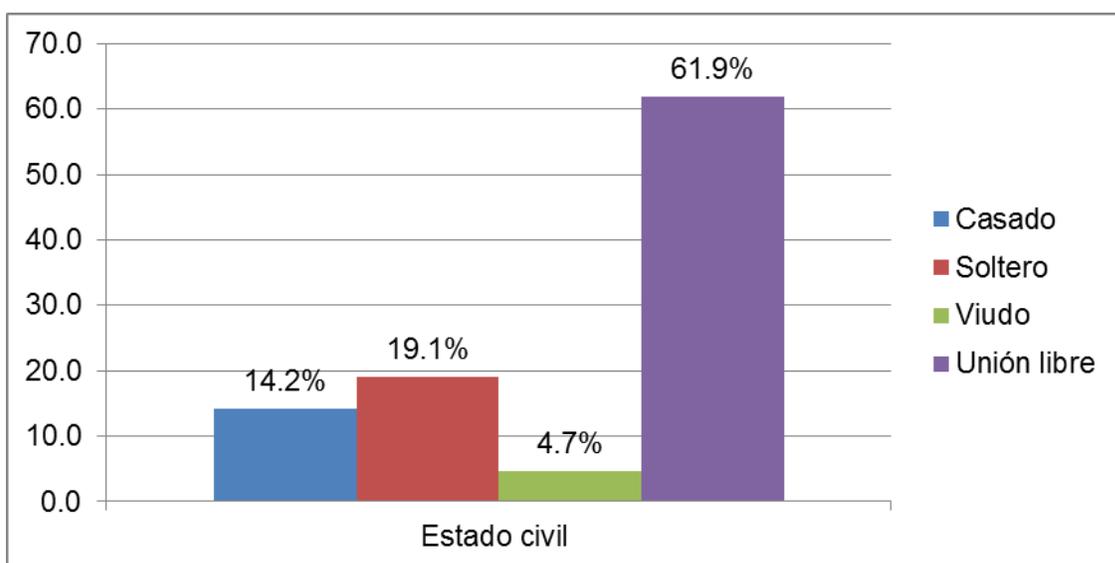
Cuadro 5. Frecuencia de déficit de vitamina b 12 en pacientes con síndromes mielodisplasicos que asisten al departamento de hematología del hospital salvador bienvenido Gautier noviembre 2017 mayo 2018. Estado civil.

Estado civil	Frecuencia	%
Casado	3	14.2
Soltero	4	19.1
Viudo	1	4.7
Unión libre	13	61.9
Total	21	100.0

Fuente: expediente clínico

El 61.9 por ciento de los pacientes con síndromes mielodisplasicos eran de unión libre, el 19.1 por ciento soltero, el 14.2 por ciento casados y el 4.7 por ciento viudo.

Gráfico 5. Frecuencia de déficit de vitamina b 12 en pacientes con síndromes mielodisplasicos que asisten al departamento de hematología del hospital salvador bienvenido Gautier noviembre 2017 mayo 2018. Estado civil.



Fuente: Cuadro 5.

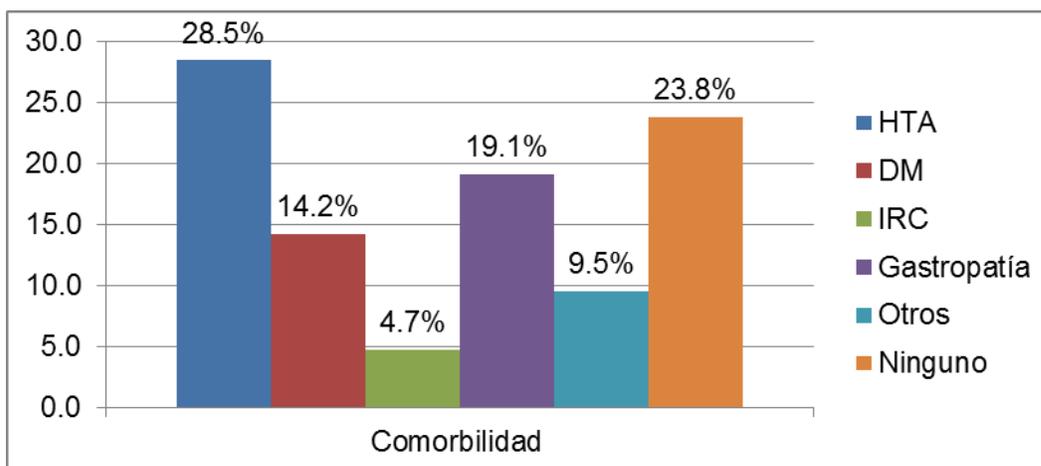
Cuadro 6. Frecuencia de déficit de vitamina b 12 en pacientes con síndromes mielodisplasicos que asisten al departamento de hematología del hospital salvador bienvenido Gautier noviembre 2017 mayo 2018. Según comorbilidad.

Comorbilidad	Frecuencia	%
HTA	6	28.5
DM	3	14.2
IRC	1	4.7
Gastropatía	4	19.1
Otros	2	9.5
Ninguno	5	23.8
Total	21	100.0

Fuente: expediente clínico

El 28.5 por ciento de los pacientes con síndromes mielodisplasicos según su comorbilidad fue HTA, el 14.2 por ciento DM, el 4.7 por ciento IRC, el 19.1 por ciento gastropatía, el 9.5 por ciento otros y el 23.8 por ciento ninguno.

Gráfico 6. Frecuencia de déficit de vitamina b 12 en pacientes con síndromes mielodisplasicos que asisten al departamento de hematología del hospital salvador bienvenido Gautier noviembre 2017 mayo 2018. Según comorbilidad.



Fuente: Cuadro 6.

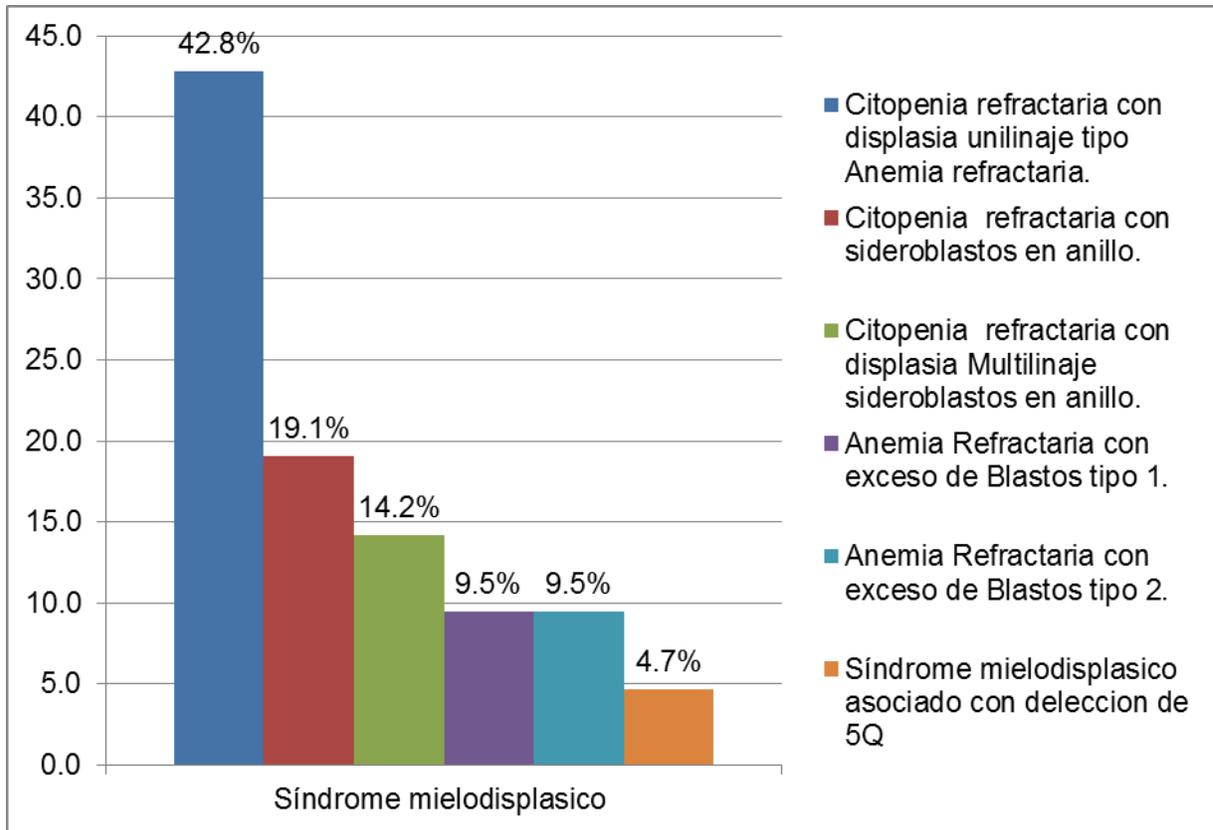
Cuadro 7. Frecuencia de déficit de vitamina b 12 en pacientes con síndromes mielodisplasicos que asisten al departamento de hematología del hospital salvador bienvenido Gautier noviembre 2017 mayo 2018. Según síndrome mielodisplastico.

Síndrome mielodisplastico	Frecuencia	%
Citopenia refractaria con displasia unilínaje tipo Anemia refractaria.	9	42.8
Citopenia refractaria con sideroblastos en anillo.	4	19.1
Citopenia refractaria con displasia Multilínaje sideroblastos en anillo.	3	14.2
Anemia Refractaria con exceso de Blastos tipo 1.	2	9.5
Anemia Refractaria con exceso de Blastos tipo 2.	2	9.5
Síndrome mielodisplastico asociado con deleción de 5Q	1	4.7
Total	21	100.0

Fuente: expediente clínico

El 42.8 por ciento de los pacientes con síndromes mielodisplasicos fueron de Citopenia refractaria con displasia unilínaje tipo Anemia refractaria, el 19.1 por ciento de Citopenia refractaria con sideroblastos en anillo, el 14.2 por ciento de Citopenia refractaria con displasia Multilínaje sideroblastos en anillo, el 9.5 por ciento de Anemia Refractaria con exceso de Blastos tipo 1, Anemia Refractaria con exceso de Blastos tipo 2 y el 4.7 por ciento Síndrome mielodisplastico asociado con deleción de 5Q.

Gráfico 7. Frecuencia de déficit de vitamina b 12 en pacientes con síndromes mielodisplasicos que asisten al departamento de hematología del hospital salvador bienvenido Gautier noviembre 2017 mayo 2018. Según síndrome mielodisplastico.



Fuente: Cuadro 7.

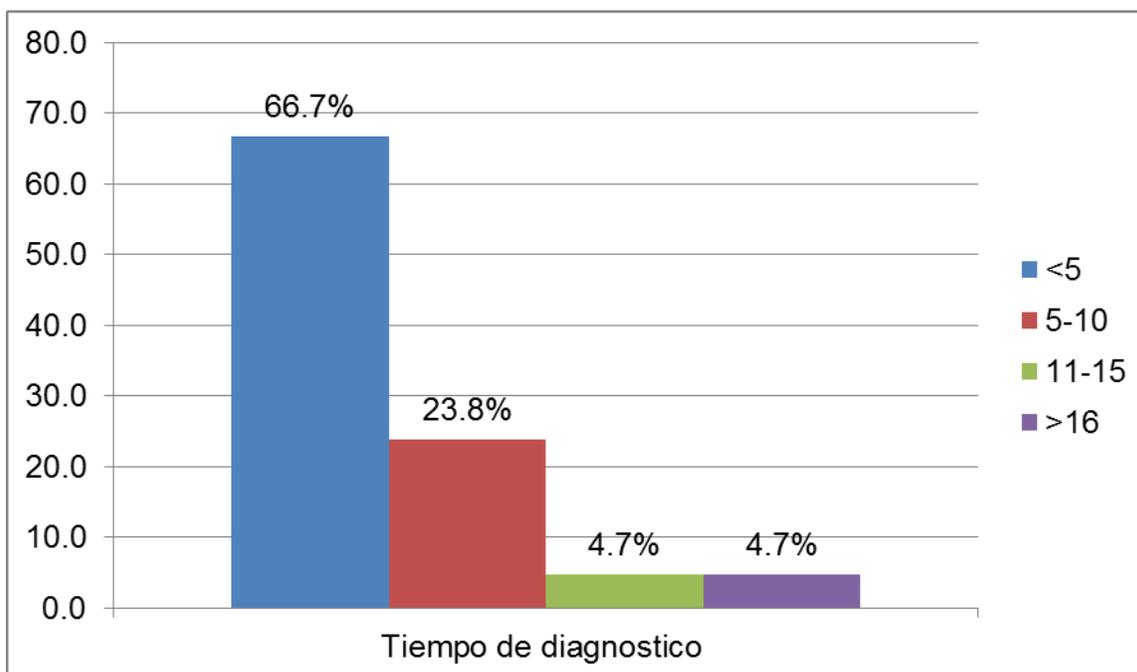
Cuadro 8. Frecuencia de déficit de vitamina b 12 en pacientes con síndromes mielodisplasicos que asisten al departamento de hematología del hospital salvador bienvenido Gautier noviembre 2017 mayo 2018. Según tiempo de diagnóstico.

Tiempo de diagnostico	Frecuencia	%
<5	14	66.7
5-10	5	23.8
11-15	1	4.7
>16	1	4.7
Total	21	100.0

Fuente: expediente clínico

El 66.7 por ciento de los pacientes con síndromes mielodisplasicos su tiempo de diagnóstico fue menor <5, el 23.8 por ciento de 5-10, el 4.7 por ciento de 11-15 y mayor de >16.

Gráfico 8. Frecuencia de déficit de vitamina b 12 en pacientes con síndromes mielodisplasicos que asisten al departamento de hematología del hospital salvador bienvenido Gautier noviembre 2017 mayo 2018. Según tiempo de diagnostico



Fuente: Cuadro 8.

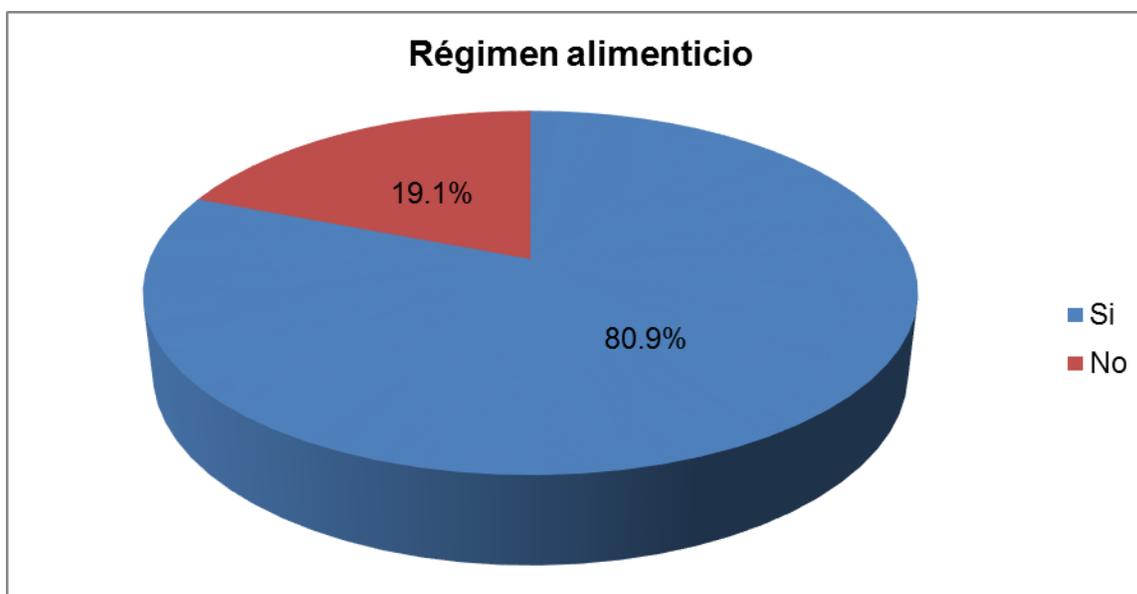
Cuadro 9. Frecuencia de déficit de vitamina b 12 en pacientes con síndromes mielodisplasicos que asisten al departamento de hematología del hospital salvador bienvenido Gautier noviembre 2017 mayo 2018. Según régimen alimenticio.

Régimen alimenticio	Frecuencia	%
Si	17	80.9
No	4	19.1
Total	21	100.0

Fuente: expediente clínico

El 80.9 por de los paciente si tuvieron régimen alimenticio y el 19.1 por ciento no tuvieron.

Gráfico 9. Frecuencia de déficit de vitamina b 12 en pacientes con síndromes mielodisplasicos que asisten al departamento de hematología del hospital salvador bienvenido Gautier noviembre 2017 mayo 2018. Según régimen alimenticio.



Fuente: Cuadro 9.

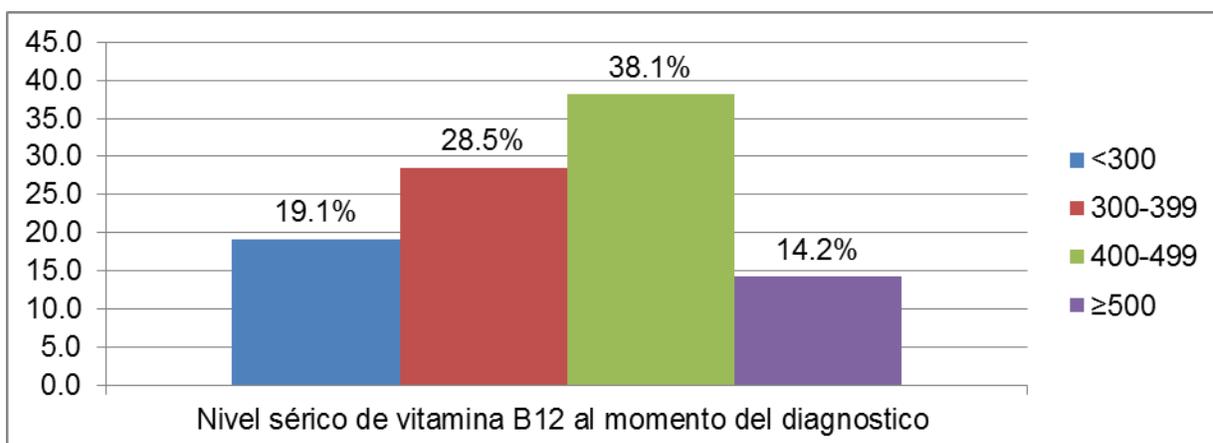
Cuadro 10. Frecuencia de déficit de vitamina b 12 en pacientes con síndromes mielodisplasicos que asisten al departamento de hematología del hospital salvador bienvenido Gautier noviembre 2017 mayo 2018. Según nivel sérico de vitamina B12 al momento del diagnóstico.

Nivel sérico de vitamina B12 al momento del diagnostico	Frecuencia	%
<300	4	19.1
300-399	6	28.5
400-499	8	38.1
≥500	3	14.2
Total	21	100.0

Fuente: expediente clínico

El 38.1 por ciento de los pacientes con síndromes mielodisplasicos según su nivel sérico de vitamina B12 al momento del diagnóstico fue de 400-499, el 28.5 por ciento de 300-399, el 14.2 por ciento de ≥500 y el 19.1 por ciento de <300.

Gráfico 10. Frecuencia de déficit de vitamina b 12 en pacientes con síndromes mielodisplasicos que asisten al departamento de hematología del hospital salvador bienvenido Gautier noviembre 2017 mayo 2018. Según nivel sérico de vitamina B12 al momento del diagnóstico.



Fuente: Cuadro 10

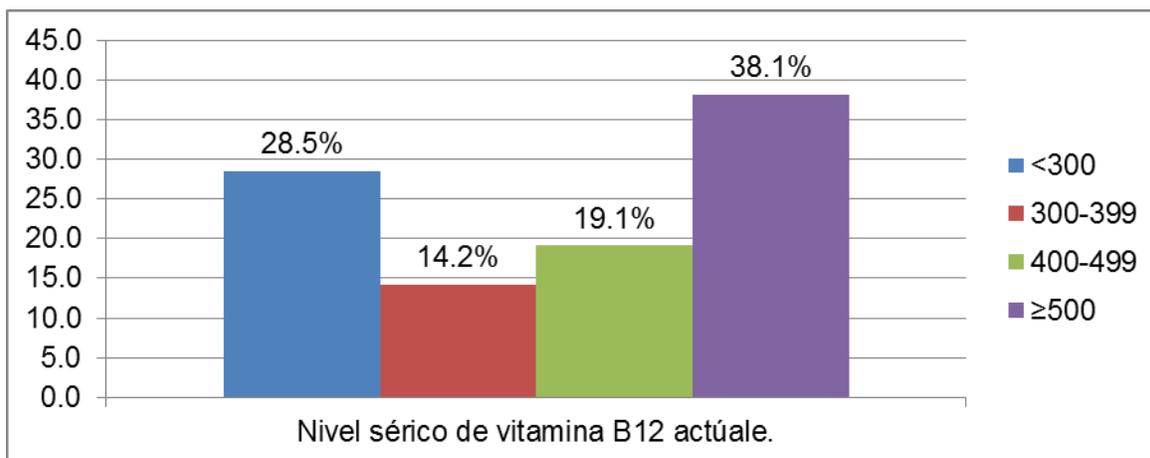
Cuadro 11. Frecuencia de déficit de vitamina b 12 en pacientes con síndromes mielodisplasicos que asisten al departamento de hematología del hospital salvador bienvenido Gautier noviembre 2017 mayo 2018. Según nivel sérico de vitamina B12 actúale.

Nivel sérico de vitamina B12 actúale.	Frecuencia	%
<300	6	28.5
300-399	3	14.2
400-499	4	19.1
≥500	8	38.1
Total	21	100.0

Fuente: expediente clínico

El 38.1 por ciento de los pacientes con síndromes mielodisplasicos según su nivel sérico de vitamina B12 actúale fue de ≥500, el 19.1 por ciento de 400-499, el 14.2 por ciento de 300-399 y el 28.5 por ciento de <300.

Gráfico 11. Frecuencia de déficit de vitamina b 12 en pacientes con síndromes mielodisplasicos que asisten al departamento de hematología del hospital salvador bienvenido Gautier noviembre 2017 mayo 2018. Según nivel sérico de vitamina B12 actúale.



Fuente: Cuadro 11.

VIII. DISCUSIÓN

Una vez obtenidos los resultados, procedemos a realizar las comparaciones de estudios de Frecuencia de déficit de vitamina b 12 en pacientes con síndromes mielodisplásicos.

El 47.6 por ciento de los pacientes con Frecuencia de déficit de vitamina b 12 en síndromes mielodisplásicos tenían una edad mayor a 45 años; en un estudio realizado por Esperanza Such Taboada, en la Universidad de Valencia, España 2013, donde el 32.6 por ciento de los pacientes con Frecuencia de déficit de vitamina b 12 en síndromes mielodisplásicos tenían una edad mayor a 45 años siendo este el porcentaje más bajo que nuestro estudio.

El 52.3 por ciento de los pacientes con síndromes mielodisplásicos eran del sexo femenino; en un estudio realizado por Iris Faritza Córdoba Franco, en la Universidad de Salamanca, España, en el año 2011, donde el 42.3 por ciento de los pacientes con síndromes mielodisplásicos eran del sexo femenina siendo así el porcentaje más bajo que nuestro estudio.

El 71.4 por ciento de los pacientes con síndromes mielodisplásicos correspondieron un hábito tóxico de café; en un estudio realizado por Verónica Oyarce en la universidad nacional autónoma de Nicaragua, Managua facultad de ciencias médicas 2015, donde el 62.3 por ciento de los pacientes con síndromes mielodisplásicos correspondieron un hábito tóxico de café.

El 61.9 por ciento de los pacientes con síndromes mielodisplásicos eran de unión libre; en un estudio realizado por Esperanza Such Taboada, en la Universidad de Valencia, España 2013, donde el 70.3 por ciento de los eran de unión libre.

El 28.5 por ciento de los pacientes con síndromes mielodisplásicos según su comorbilidad fue HTA; en un estudio realizado por Verónica Oyarce en la universidad nacional autónoma de Nicaragua, Managua facultad de ciencias médicas 2015, donde el 30.2 por ciento de los pacientes según su comorbilidad fue HTA.

El 42.8 por ciento de los pacientes con síndromes mielodisplásicos fueron de Citopenia refractaria con displasia unilineal tipo Anemia refractaria; en un estudio realizado por Montoro Gómez. J. Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario. Barcelona 2012, donde el 33.3 por ciento de los pacientes con

síndromes mielodisplásicos fueron de Citopenia refractaria con displasia unilineal tipo Anemia refractaria.

El 66.7 por ciento de los pacientes con síndromes mielodisplásicos su tiempo de diagnóstico fue menor <5 en un estudio realizado por Montoro Gómez. J. Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario. Barcelona 2012, donde el 53.6 por ciento de los pacientes con síndromes mielodisplásicos su tiempo de diagnóstico fue menor <5.

El 38.1 por ciento de los pacientes con síndromes mielodisplásicos según su nivel sérico de vitamina B12 al momento del diagnóstico fue de 400-499, en un estudio realizado por Montoro Gómez. J. Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario, donde el 42.3 por ciento de los pacientes al momento del diagnóstico fue de 400-499.

IX. CONCLUSIONES

Analizados y discutidos los resultados se ha llegado a las siguientes conclusiones:

El 47.6 por ciento de los pacientes con Frecuencia de déficit de vitamina b 12 en síndromes mielodisplasicos tenían una edad mayor a 45 años, El 52.3 por ciento de los pacientes con síndromes mielodisplasicos eran del sexo femenino, El 61.9 por ciento de los pacientes con síndromes mielodisplasicos eran Empleado, El 71.4 por ciento de los pacientes con síndromes mielodisplasicos correspondieron un habito toxico de café, El 61.9 por ciento de los pacientes con síndromes mielodisplasicos eran de unión libre, El 28.5 por ciento de los pacientes con síndromes mielodisplasicos según su comorbilidad fue HTA, El 42.8 por ciento de los pacientes con síndromes mielodisplasicos fueron de Citopenia refractaria con displasia unilinaje tipo Anemia refractaria, El 66.7 por ciento de los pacientes con síndromes mielodisplasicos su tiempo de diagnóstico fue menor <5, El 80.9 por de los paciente si tuvieron régimen alimenticio, El 38.1 por ciento de los pacientes con síndromes mielodisplasicos según su nivel sérico de vitamina B12 al momento del diagnóstico fue de 400-499, El 38.1 por ciento de los pacientes con síndromes mielodisplasicos según su nivel sérico de vitamina B12 actúale fue de ≥ 500

X. RECOMENDACIONES

Luego de haber discutido, analizado y concluido los resultados procedemos a recomendar:

1. En pacientes con trombocitopenia grave se pueden presentar hematomas e infección en los sitios de aplicación. Por lo que se recomienda vigilar la administración.
2. Debe realizarse la valoración de la celularidad de la medula ósea del paciente de acuerdo con la edad, el porcentaje de displasia en cada línea celular y de blastos, para detectar los casos de SMD hipocelular que se puedan beneficiar de terapia inmunosupresora.
3. En pacientes que presenten anemia refractaria a tratamientos con hematinicos y/o neutropenia y/o trombocitopenia debe investigarse la posibilidad de SMD.
4. Dejar de fumar disminuye modestamente el riesgo de desarrollar mielodisplasia.

XI. REFERENCIAS

1. Weir DG, Scott JM. Vitamin B12 "Cobalamin". In: Shils M, ed. Nutrition in Health and Disease. 9th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 2010:447-458.
2. Alessandrino EP, Amadori S, Cazzola Myelodysplastic syndromes: recent advances. Haematologica 2012; 86:1124-1157.
3. Adams JF, Clark JS, Ireland JT, Kesson CM, Watson WS. Malabsorption of vitamin B12 and intrinsic factor secretion during biguanide therapy. Diabetología 2013; 24: 16– 8.
4. Giovanni José Manuel; "Prevalencia del síndrome mielodisplásico; Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna Para obtener el grado de Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna Enero 2015.
5. Ayalew Tefferi., et al., Síndromes mielodisplásicos - IntraMed - Artículos - Síndromes mielodisplásicos. N Engl J Med 2009; 361:1872-85. Actualizado. El Domingo, 26 de Junio de 2011
6. Komrokji RS, Zhang L, Bennet J. Myelodysplastic Síndromes classification and risk stratification. Hematol Oncol Clin N Am 24 (2012) 443-457.
7. Epling-Burnette PK, List AF. Advancements in the molecular pathogenesis of myelodysplastic syndrome. Curr Opin Hematol. 2013 Mar;16(2):70-6.
8. Solomon LR. Disorders of cobalamin (vitamin B12) metabolism: emerging concepts in pathophysiology, diagnosis and treatment. Blood Rev 2012; 21(3): 113-30.
9. Scott JM, Molloy AM. The discovery of vitamin B(12). Ann Nutr Metab 2012; 61 (3): 239-45.
10. Schrier SL. Physiology of vitamin B12 and folate deficiency. Disponible en: www.uptodate.com/contents/physiology-of-vitamin-b12-and-folate-deficiency. Ultimo acceso 27 de julio de 2013.
11. Kozyraki R. Cases O. Vitamin B12 absorption: mammalian physiology and acquired and inherited disorders. Biochimie 2013; 95 (5): 1002-7.
12. O'Leary F, Flood VM, Petocz P, Allman-Farinelli M, S Samman. B vitamin status, dietary intake and length of stay in a sample of elderly rehabilitation patients. J Nutr Health Aging 2014; 15 (6): 485-9

13. Dharmarajan TS. Approaches to vitamin B12 deficiency: early treatment may prevent devastating complications. *Postgrad Med* 2014; 110:99-105.
14. Naimer MS, Tannenbaum DW. Vitamin B12 deficiency. New trends in management using oral supplementation. *Patient Care Canada* 2012;12:64-80. 3. National Institutes.
15. Yacut M, Ustün Y, Kabaçam G, Soykan I. Serum vitamin B12 and folate status in patients with inflammatory bowel diseases. *Eur J Intern Med* 2010; 21 (4): 320-3.
16. Andrès E, Serraj K, Zhu J, Vermorken AJ. The pathophysiology of elevated vitamin B12 in clinical practice. *QJM* 2013; 106 (6):505-15. doi: 10.1093/qjmed/hct051.
17. Martínez-Estrada KM, Cadabal Rodríguez T, Miguens Blanco I, García Méndez L. Manifestaciones neurológicas por déficit aislado de Vitamina B12. *Semergen* 2013; 39 (5): e8-e11.
18. Mariño Suárez JE, Izquierdo Pradas L, Milan Vegas A. Deficiencia de vitamina B12 en pacientes diabéticos tratados con metformina. *Med Clin (Barc)* 2012; 138 (11): 498–500.
19. Stabler SP. Vitamin B12 Deficiency. *N Engl J Med* 2013; 368: 149-60.
20. Bradford GS, Taylor CT. Omeprazole and vitamin B12 deficiency. *Ann Pharmacother* 2011;33:641-3.
21. Willett WC, Stampfer MJ. What vitamins should I be taking, doctor? *N Engl J Med* 2012;345:1819-24.
22. Stabler SP. Vitamin B12 deficiency in older people: improving diagnosis and preventing disability. *J Am Geriatr Soc* 2013;46:1317-9.
23. Delva MD. Vitamin B12 replacement. To B12 or not to B12? *Can Fam Physician* 2015; 43:917-22. 12.
24. Snow CF. Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency: a guide for the primary care physician. *Arch Intern Med* 2013; 159:1289-98.
25. Lane L, Rojas-Fernández C. Treatment of vitamin B12–deficiency anemia: oral versus parenteral therapy. *Ann Pharmacother* 2002;36: 1268-72.

26. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-2405.

XII. ANEXOS

XII.1. Cronograma

Actividades	Tiempo: 2018	
Selección del tema	2018	Marzo
Búsqueda de referencias		Marzo
Elaboración del anteproyecto		Abril
Sometimiento y aprobación	2018	Abril
Tabulación y análisis de la información		Mayo
Redacción del informe		Mayo
Revisión del informe		Mayo
Encuadernación		Junio
Presentación	Julio	

XII.2. Instrumento de recolección de datos

FRECUENCIA DE DEFICIT DE VITAMINA B 12 EN PACIENTES CON SINDROMES MIELODISPLASICOS QUE ASISTEN AL DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGIA DEL HOSPITAL SALVADOR BIENVENIDO GAUTIER NOVIEMBRE 2017 MAYO 2018

Cuestionario

1. Cuál es su Edad? 17-25 ---- 26-35---- 36-45---- mayor a 45 años--

2. Cual es sexo? A. Femenino ____ B. Masculino

3. Cuál es su ocupación? A. Empleado B. Desempleado

4. Que hábitos tóxicos tiene?
 - a. Tabaco
 - b. Alcohol
 - c. Café
 - d. Sustancias ilegales
 - e. Hookah
 - f. Tisanas
 - g. Drogas

5. Cuál es su estado civil?
 - A. Casado
 - B. Soltero
 - C. Viudo
 - D. Unión Libre
 - E.

6. Que comorbilidades tiene?
 - A. HTA

- B. DM
- C. IRC
- D. Gastropatías
- E. otros

7. Identificar variante de síndrome mielodisplásico que padece

- A. citopenia refractaria con displasia unilinaje tipo Anemia refractaria
- B. citopenia refractaria con displasia unilinaje tipo neutropenia refractaria
- C. citopenia refractaria con sideroblastos en anillo
- D. citopenia refractaria con displasia Multilinaje sideroblastos en anillo
- E. Anemia Refractaria con exceso de Blastos tipo 1
- F. Anemia Refractaria con exceso de Blastos tipo 2
- G. síndrome mielodisplásico inclasificable
- H. Síndrome mielodisplásico asociado con deleción del 5Q

Tiempo de diagnosticado: _____

Mencione régimen de tratamiento

Régimen alimenticio:

Carne Sí No

Cuantas veces a la semana: _____

NIVEL DE SERICO DE VITAMINA B12 AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO

NIVEL DE SERICO DE VITAMINA B12 ACTUALES _____

XII.3. Costos y recursos

XII.3.1. Humanos			
<ul style="list-style-type: none"> • Dos sustentantes • Dos asesores (metodológico y clínico) • Estadígrafo • Digitador • Médicos generales • Secretaria 			
XII.3.2. Equipos y materiales	Cantidad	Precio	Total
Papel bond 20 (8 1/2 x 11)	3 resmas	120	360.00
Papel Mistique	3 resmas	80.00	240.00
Lápices	2 unidad	10.0	20.00
Borras	2 unidad	05.00	10.00
Bolígrafos	2 Unidad	10.0	20.00
Sacapuntas	1 unidad	0	12.00
Computador Hardware: Pentium III 700 Mhz; 128 MB RAM; 20 GB H.D.;CD-ROM 52x		12.00	
Impresora Epson stylus 440			
Scanner: Microteck 3700			
Software:			
Microsoft Windows XP			
Microsoft Office XP			
MSN internet service			
Omnipage Pro 10			
Dragon Naturally Speaking			
Easy CD Creator 2.0			
Presentación:			
Sony SVGA VPL-SC2 Digital	1 unidades		2,500.00
data proyector	2 unidades		3200.00
Cartuchos Epson stylus 440		2,500.00	
		1600.00	
		.00	
XII.3.3. Información			
Adquisición de libros			
Revistas			
Otros documentos			
Referencias (ver listado de referencias)			
XII.3.4. Económicos			
Papelería(copias)	1000 copias		750.00
Encuadernación	8 informes	00.75	14,000.00
Alimentación		250.	6,000.00
Transporte		00	4,000.00
Imprevistos			2,000.00
Total			\$ 33,112.00

XII.4. Evaluación

Sustentante:

Dra. Deniss Díaz Tvarez

Asesores

Dra. Claridania Rodríguez Berroa

Dra. Esmedaly Romero

Autoridades:

Dr. Cesar Augusto Matos Moronta
Jefe Departamento de Hematología

Dra. Esmedaly Romero
Coordinadora de la Residencia

Dr. John González
Jefe de Enseñanza e investigaciones científicas

Dr. William Duke
Decano Facultad de Ciencias de la Salud

Fecha de presentación: _____

Calificación: _____