FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A SÍNDROME MIELODISPLÁSICO: UNA REVISION SISTEMATICA EXPLORATORIA

INVESTIGADORES:

ADYS ISABEL CAMACHO AYOLA

MARIANA MONTOYA CASTILLO

MARIA CAMILA URIBE NOREÑA

ASESORA:

YESSICA MARIA GIRALDO CASTRILLON

FACULTAD DE MEDICINA

ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA

MEDELLÍN, NOVIEMBRE DE 2021

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A SÍNDROME MIELODISPLÁSICO: UNA REVISION SISTEMATICA EXPLORATORIA

INVESTIGADORES:

ADYS ISABEL CAMACHO AYOLA

MARIANA MONTOYA CASTILLO

MARIA CAMILA URIBE NOREÑA

ASESORA:

YESSICA MARIA GIRALDO CASTRILLON

FACULTAD DE MEDICINA

ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA

TÍTULO: ESPECIALISTA EN EPIDEMIOLOGÍA

MEDELLÍN, NOVIEMBRE DE 2021

Tabla de contenido

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A SÍNDROME MIELODISPLÁSICO: UNA REVISION SISTEMATICA EXPLORATORIA 1

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A SÍNDROME MIELODISPLÁSICO: UNA REVISION SISTEMATICA EXPLORATORIA 2

Resumen 6

Introducción 8

Planteamiento del problema 14

Pregunta de investigación 19

Justificación 20

Marco teórico 23

Epidemiología 23

Factores de riesgo para síndrome mielodisplásico 24

Benceno 24

Pesticidas y herbicidas. 27

Metales 29

Radiación 29

Tabaco 34

Otros agentes 35

Síndrome mielodisplásico y terapias citotóxicas 35

Enfermedades autoinmunes y síndrome mielodisplásico 37

Fisiopatología 38

Historia y clasificación 40

Objetivos 43

Objetivo general 43

Objetivos específicos 43

Metodología 44

Enfoque Metodológico 44

Tipo de estudio: 44

Arbol ontológico 44
Búsqueda, identificación y selección 45
Criterios de inclusión de la revisión sistemática exploratoria: 48
Criterios de exclusión de la revisión sistemática exploratoria: 49
Búsqueda de articulos, identificacion y selección de articulos 49
Extracción de datos 50
Evaluación de riesgo de sesgos 50
Evaluación de calidad de la evidencia 52
Resultados 54
Heterogeneidad 65
Discusión 68
Limitaciones 73
Fortalezas 73
Implicaciones para la práctica clínica y perspectivas en investigaciones futuras 73
Recomendaciones 74
Conclusiones 75
Bibliografía 76

Resumen

Los síndromes mielodisplásicos son considerados un grupo heterogéneo de enfermedades clonales, que afectan a las células madre hematopoyéticas, cuya característica principal es hematopoyesis inefectiva con alteración no solo funcional sino también morfológica.

Su incidencia aumenta francamente con la edad, con promedio de edad entre 65 y 70 años al momento del diagnóstico. En los últimos años hemos visto un aumento de incidencia de esta patología que no solo se debe al envejecimiento de la población sino también al aumento de los factores de riesgo que existen para desarrollar esta enfermedad.

Los síndromes mielodisplásicos suelen ser entidades asintomáticas hasta etapas muy avanzadas, por lo que conlleva a una morbimortalidad importante.

Es por esto que es de suma importancia tener en cuenta todos los factores de riesgo como por ejemplo exposición medioambeintal (principalmente el benceno), previa administración de citotóxicos, antecedente de enfermedad autoinmune, entre otros; para evaluar un paciente de manera global y hacer un diagnóstico temprano de síndrome mielodisplásico para evitar muchas complicaciones, incluyendo la muerte.

Palabras clave: Síndromes mielodisplásicos, factores de riesgo, benceno, citotóxicos, enfermedades autoinmunes.

Abstract:

Myelodysplastic syndromes are considered a heterogeneous group of clonal diseases, which affect hematopoietic stem cells, whose main characteristic is ineffective hematopoiesis with not only functional otherwise also morphological alteration.

It`s incidence increases frankly with age, with an average age between 65 and 70 years at the time of diagnosis. In recent years we have seen an increase in the incidence of this pathology that is not only due to the aging of the population otherwise to the increase in risk factors that exist for developing the disease.

Myelodysplastic syndromes are usually asymptomatic until very advanced stages, which leads to significant morbimortality.

This is why it is extremely important to consider all risk factors such environmental exposure (mainly benzene), previous administration of cytotoxic drugs, a history of autoimmune disease, among others; to comprehensively evaluate a patient and make an early diagnosis of myelodysplastic syndrome to avoid many complications, including death.

Key words: Myelodysplastic syndromes, risk factors, benzene, cytotoxic, autoimmune diseases.

Introducción

Los síndromes mielodisplásicos, son neoplasias hematológicas que se caracterizan por hematopoyesis inefectivas con displasias en una o más líneas hematopoyéticas, llevando a citopenias de diferentes grados, lo que desencadena que esta condición progrese a una leucemia mieloide aguda (1), mientras que otros estudios determinan una transformación que conlleva a preleucemias o leucemias latentes (2) convirtiendo esta patología en una de alta complejidad para su abordaje clínico empezando por su diagnóstico, ya que requiere el descarte de otras patologías y la realización de múltiples exámenes diagnósticos, lo que lleva una dificultad en su diagnóstico, junto con la utilización de más de 4 procedimientos diagnósticos tales como citometría de alto flujo, los cariotipos, técnica fish o pruebas a exposición a ciertas sustancias, que son procedimientos de alto costo, terminando con las limitadas posibilidades de terapia específica, siendo el estudio citogenético la metodología que posee alta especificidad y baja sensibilidad (3). Cabe resaltar que las anomalías citogenéticas más comunes que se observan en síndrome mielodisplásico son deleción 5q, trisomía del 8, ausencia del Y, deleción 20q, y monosomía 7, directamente evaluadas por el sistema internacional de puntaje pronóstico como parte de los items para derminar el grado de gravedad de la enfermedad de un

paciente, junto con otros items como las citopenias existentes, y porcentaje de blastos; generando un puntaje y una media de supervivencia (4,5).

A nivel mundial, esta patología usualmente se presenta en pacientes de edad avanzada, con un promedio de edad de inicio siendo de 70 años, siendo poco frecuente en adultos jóvenes. Se ha estimado que su incidencia en la población general varía entre los 25 a 50 casos por 100.000 después de los 60 años pero se hace notar en varias referencias a nivel europeo y a nivel de Norteamérica, la presencia de un subdiagnóstico o la exposicion de vacios de conocimeinto sobretodo en la tematica en relacion con los factores de riesgo, en las diferentes bases de datos junto a variaciones según la edad, geografía y género, añadidas a su dificultad diagnóstica y a los diferentes criterios que utilizan (6)

Con la inversion de la piramide poblacion y la alta espectativa de vida que se halla en las personas en la actualidad , es importante que se entienda sobre las enfermedades de la infancia que pueden cronificarse; sobre esta patologia en especifico se habla de casos muy puntuales en la infancia a nivel mundial, que pueden representar 10% de las hemopatologías a esta edad, con predominio en el sexo masculino(7), en su mayoría asociadas a cromosopatías como síndrome de Down y anemia de Fanconi, directamente relacionada a leucemia mielomonocítica juvenil, neurofibromatosis, y tumor de Wills (2).

A nivel de Latinoamérica y Colombia, se ha observado una ausencia casi absoluta de datos epidemiológicos, siendo uno de los estudios más relevantes

hallados, una caracterización realizada en Bogotá, la cual menciona que el curso de la enfermedad es variable, con supervivencias que oscilan entre 9 y 144 meses, resaltando que en Colombia no se cuenta con datos de incidencia, ni prevalencia, al igual que se desconoce las particularidades de los pacientes(8) .

Los pocos datos de Latinoamérica arrojan también que la población más afectada son las personas de mayor edad, al igual que en los países desarrollados. En este continente también se ha visto un aumento de la tasa de lo que de manera extraoficial se denomina, síndrome mielodisplásico secundario y esto debido a exposiciones tóxicas, no solo secundarias a tratamientos sino también a factores ambientales y ocupacionales. Debido a esto se crea un grupo Latinoamericano de síndromes mielodisplásicos, conformado por varios especialistas, el cual tiene diferentes propósitos: estudiar desde su patogénesis hasta enfoques terapéuticos, conocer mejor la situación de la enfermedad en la región, y por último, trabajar en conjunto para mejorar acciones locales (9).

Otra forma de adquirir el síndrome, que se ha presentado como un problema durante los años es a través de interacciones medioambientales como el benceno el cual está presente en combustibles, tabaco y cierto tipo de plástico, los pesticidas, insecticidas y ciertas radiaciones como los rayos x o la radiación no ionizante que según la intensidad de la interacción que se tenga con ella, plantean tanto a nivel nacional como a nivel internacional, el cuestionamiento hacia como saber a partir de que niveles se es peligrosa dicha interacción pero

además plantea la necesidad de crear protecciones para las personas que a nivel laboral deben enfrentarse con estas sustancias(10–12). Otros de los factores de riesgo importantes son la exposición previa a sustancias citotóxicas para enfermedades malignas pre existentes y además enfermedades sistémicas como las autoinmunes que en ocasiones son tratadas con agentes similares a los que se tratan las neoplasias (13–15).

Para impactar en el diagnóstico oportuno de estas neoplasias, es primordial en que los profesionales deben tener un conocimiento óptimo, para tener claro los factores para estos trastornos y así remitir a los pacientes para manejo integral y asesoramiento genético, cuando sea oportuno (16).

Es por ello que se vuelve de vital importancia el reconocimiento de factores de riesgo asociados al desarrollo de esta patología, aún más en el medio que nos rodea debido a la baja información disponible; asociado a esto se suma un diagnóstico complejo de hacer. Se vuelve pertinente realizar una asesoría inicial según los factores de riesgo, en pro de tratamiento potencialmente curativo según la relación de medicamentos usados para el manejo de patologías oncológicas sólidas y hematológicas asociadas, debido a que los signos y síntomas de presentación de los síndromes mielodisplásicos son inespecíficos. Muchos pacientes son asintomáticos al momento del diagnóstico, y sólo llegan a la atención médica a causa de las anomalías encontradas en los análisis sanguíneos de rutina (anemia, neutropenia y trombocitopenia). Otros se

presentan con síntomas o complicaciones resultantes de una citopenia no reconocida (infección, síndrome anémico) (17).

En el 2001 la OMS, realizó modificaciones a la clasificación, y entre los cambios se propusó una sola línea para el diagnóstico, lo que conlleva a que la citopenia sea inexplicable y la duración mayor a 6 meses; posteriormente en el 2008 , se subdidvidió en 5 subtipos y se adicionó una sexta categoría para los casos donde no hay variedad, entonces cambia el término citopenias a síndrome mielodisplásico; posteriormente aparecieron términos tales como el ICUS (citopenia idiopática de significado indeterminado), con o sin displasia evidente en la médula, al igual que el síndrome 5q. Se describieron también otros factores pronósticos negativos con valor independiente como, la existencia de comorbilidades fundamentales cardíacas, el incremento de los niveles séricos de la deshidrogenasa láctica y la beta 2 microglobulina, la fibrosis medular, y la expresión de patrones anormales en la citometría de flujo (7).

Por todo lo anterior, la importancia radica, en el llenado de vacíos de conocimiento para asi facilitar el óptimo diagnóstico oportuno en pacientes, con el fin de mejorar la calidad de vida y evitando complicaciones y progresión, brindando las opciones terapéuticas adecuadas para dicha enfermedad, de la mano de una clara identificación de factores de riesgo directamente asociados.

Es por esto que el objetivo de este estudio es identifcar sistemáticamente la mejor evidencia disponible sobre los factores de riesgo asociados al síndrome mielodisplásico, centrándonos en factores medioambientales, terapias citotóxicas y patologías autoinmunes.

Planteamiento del problema

Los síndromes mielodisplásicos, son neoplasias hematológicas que se caracterizan por hematopoyesis inefectivas con displasias en una o más líneas hematopoyéticas, llevando a citopenias de diferentes grados, lo que desencadena que esta condición progrese a una leucemia mieloide aguda (1), mientras que otros estudios determinan una transformación que conlleva a preleucemias o leucemias latentes (2) convirtiendo esta patología en una de alta complejidad para su abordaje clínico empezando por su diagnóstico, ya que requiere el descarte de otras patologías y la realización de múltiples exámenes diagnósticos, lo que lleva una dificultad en su diagnóstico, junto con la utilización de más de 4 procedimientos diagnósticos tales como citometría de alto flujo, los cariotipos, técnica fish o pruebas a exposición a ciertas sustancias, que son definidos por el POS (plan obligatorio de salud), como procedimientos de alto costo, terminando con las limitadas posibilidades de terapia específica, siendo el estudio citogenético la metodología que posee alta especificidad y baja sensibilidad (3). Cabe resaltar que las anomalías citogenéticas más comunes que se observan en síndrome mielodisplásico son deleción 5q, trisomía del 8, ausencia del Y, deleción 20q, y monosomía 7, directamente evaluadas por el sistema internacional de puntaje pronóstico como parte de los items para derminar el grado de gravedad de la enfermedad de un paciente, junto con otros items como las citopenias existentes, y porcentaje de blastos; generando un puntaje y una media de supervivencia (4,5).

A nivel mundial, esta patología usualmente se presenta en pacientes de edad avanzada, con un promedio de edad de inicio siendo de 70 años, siendo poco frecuente en adultos jóvenes. Se ha estimado que su incidencia en la población general varía entre los 25 a 50 casos por 100.000 después de los 60 años pero se hace notar en varias referencias a nivel europeo y a nivel de Norteamérica, la presencia de un subdiagnóstico en las diferentes bases de datos junto a variaciones según la edad, geografía y género, añadidas a su dificultad diagnóstica y a los diferentes criterios que utilizan (6)

Con la inversion de la piramide poblacion y la alta espectativa de vida que se halla en las personas en la actualidad , es importante que se entienda sobre las enfermedades de la infancia que pueden cronificarse; sobre esta patologia en especifico se habla de casos muy puntuales en la infancia a nivel mundial, que pueden representar 10% de las hemopatologías a esta edad, con predominio en el sexo masculino(7), en su mayoría asociadas a cromosopatías como síndrome de Down y anemia de Fanconi, directamente relacionada a leucemia mielomonocítica juvenil, neurofibromatosis, y tumor de Wills (2)

A nivel de Latinoamérica y Colombia, se ha observado una ausencia casi absoluta de datos epidemiológicos, siendo uno de los estudios más relevantes hallados, una caracterización realizada en Bogotá, la cual menciona que el curso de la enfermedad es variable, con supervivencias que oscilan entre 9 y 144

meses, resaltando que en Colombia no se cuenta con datos de incidencia, ni prevalencia, al igual que se desconoce las particularidades de los pacientes(8) .

Los poco datos de Latinoamérica arrojan también que la población más afectada son las personas de mayor edad, al igual que en los países desarrollados. En este continente también se ha visto un aumento de la tasa de lo que de manera extraoficial se denomina, síndrome mielodisplásico secundario y esto debido a exposiciones tóxicas, no solo secundarias a tratamientos sino también a factores ambientales y ocupacionales. Debido a esto se crea un grupo Latinoamericano de síndromes mielodisplásicos, conformado por varios especialistas, el cual tiene diferentes propósitos: estudiar desde su patogénesis hasta enfoques terapéuticos, conocer mejor la situación de la enfermedad en la región, y por último, trabajar en conjunto para mejorar acciones locales (9).

Otra forma de adquirir el síndrome, que se ha presentado como un problema durante los años es atreves de interacciones medioambientales como el benceno el cual está presente en combustibles, tabaco y cierto tipo de plástico, los pesticidas, insecticidas y ciertas radiaciones como los rayos x o la radiación no ionizante que según la intensidad de la interacción que se tenga con ella, plantean tanto a nivel nacional como a nivel internacional, el cuestionamiento hacia como saber a partir de que niveles se es peligrosa dicha interacción pero además plantea la necesidad de crear protecciones para las personas que a nivel laboral deben enfrentarse con estas sustancias(10–12)

Para impactar en el diagnóstico oportuno de estas neoplasias, es primordial en que los profesionales deben tener un conocimiento óptimo, para tener claro los factores para estos trastornos y así remitir a los pacientes para manejo integral y asesoramiento genético, cuando sea oportuno (16).

Es por ello que se vuelve de vital importancia el reconocimiento de factores de riesgo asociados al desarrollo de esta patología, aún más en el medio que nos rodea debido a la baja información disponible; asociado a esto se suma un diagnóstico complejo de hacer. Se vuelve pertinente realizar una asesoría inicial según los factores de riesgo, en pro de tratamiento potencialmente curativo según la relación de medicamentos usados para el manejo de patologías oncológicas sólidas y hematológicas asociadas, debido a que los signos y síntomas de presentación de los síndromes mielodisplásicos son inespecíficos. Muchos pacientes son asintomáticos al momento del diagnóstico, y sólo llegan a la atención médica a causa de las anomalías encontradas en los análisis sanguíneos de rutina (anemia, neutropenia y trombocitopenia). Otros se presentan con síntomas o complicaciones resultantes de una citopenia no reconocida (infección, síndrome anémico) (17).

En el 2001 la OMS, realizó modificaciones a la clasificación, y entre los cambios se propusó una sola línea para el diagnóstico, lo que conlleva a que la citopenia sea inexplicable y la duración mayor a 6 meses; posteriormente en el 2008 , se

subdidvidió en 5 subtipos y se adicionó una sexta categoría para los casos donde no hay variedad, entonces cambia el término citopenias a síndrome mielodisplásico; posteriormente aparecieron términos tales como el ICUS (citopenia idiopática de significado indeterminado), con o sin displasia evidente en la médula, al igual que el síndrome 5q. Se describieron también otros factores pronósticos negativos con valor independiente como, la existencia de comorbilidades fundamentales cardíacas, el incremento de los niveles séricos de la deshidrogenasa láctica y la beta 2 microglobulina, la fibrosis medular, y la expresión de patrones anormales en la citometría de flujo (7).

Por todo lo anterior, la importancia radica, en el conocimiento amplio, para el óptimo diagnóstico oportuno en pacientes, con el fin de mejorar la calidad de vida y evitando complicaciones y progresión, brindando las opciones terapéuticas adecuadas para dicha enfermedad, de la mano de una clara identificación de factores de riesgo directamente asociados.

Pregunta de investigación

¿Cuáles son los factores de riesgo; en relación a medicamentos citotóxicos usados para neoplasias hematológicas o sólidas, enfermedades autoinmunes y su terapia, y exposición a sustancias medioambientales; asociados al síndrome mielodisplásico?

Los elementos de la pregunta fueron:

P: Pacientes mayores de 18 años

E: Administración de medicamentos citotóxicos para neoplasias hematológicas o sólidas; enfermedades autoinmunes y su terapia; exposición a sustancias medioambientales

C: Sin exposición previamenta mencionada

O: Síndrome mielodisplásico

Justificación

El síndrome mielodisplásico ha sido una entidad casi exclusiva de personas mayores de 70 años (18), sin embargo, hemos evidenciado en varios reportes que en los últimos años ha afectado también a población menor de 70 años (19). Esta patología se caracteriza por tener una supervivencia variable, siendo casi siempre menos del 50% a los 5 años, aunque esto depende de varios aspectos, como lo son: edad, sexo, dependencia transfusional, subtipo de síndrome mielodisplásico, porcentaje de blastos en la médula, número de citopenias y citogenética (20). Además, como si fuera poco lo anterior, los síndromes mielodisplásicos tienen la capacidad de transformarse en leucemia mieloide aguda, observando un riesgo de hasta 84% en pacientes clasificados de muy alto riesgo (21). En cuanto a las complicaciones médicas son comunes las admisiones a centros hospitalarios debido a episodios de sangrado, casos de anemia grave requiriendo transfusiones, infecciones, y hasta ingresos a unidad de cuidados intensivos, generando aumento en los costos para el sistema de salud (22)(23).

Todo lo anterior explica la importancia de conocer los factores de riesgo asociados a los síndromes mielodisplásicos, para así poder disminuir la incidencia de esta patologia previniendo su aparicion y asi disminuir los gatos en salud que pueden surgir al darse cuidado a los enfermos con sindrome mieolodisplasico ademas de aquellos que de esta patologia progresan a

leucemia mielode, pero ademas impactar en la morbimortalidad en población que se considera económicamente activa, evitando además altos gastos en el sistema de salud. (24)

Es bien sabido, que identificando los factores de riesgo con mayor peso relacionados al síndrome mielodisplásico, se podrían crear programas de promoción y prevención dirigidos tanto por médicos generales como por especialistas, para lograr disminuir exposición a tóxicos relacionados con el desarrollo de la enfermedad, logar entender cómo proteger de manera más eficaz a aquellos que laborar con dichos tóxicos y así educar de forma más eficaz a los empleadores de estas personas para así fomentar la importancia del uso y entrega de adecuados elementos de protección pero además de diseños de formas de trabajo que permitan evitar el desarrollo de la patología

Además, se podrían realizar tamizajes a personas con antecedentes de exposición a sustancias toxicas tales como el benceno, pesticidas, insecticidas o radiación ionizante como no ionizante, a quimioterapeuticos, entre otros, creando una cultura de prevención y también se podría llevar un mejor control de patologías que sean causantes del síndrome en mención.

En caso de no conocer los factores de riesgo con clariadad de esta enfermedad, podríamos ver en un futuro no muy lejano aumento importante de incidencia en síndrome mielodisplásico, con todos sus efectos deletéreos que conlleva esta patología.

Al tener disponibilidad de bases de datos científicas altamente reconocidas, tenemos acceso a estudios que nos permitan llevar a cabo la revisión sistemática propuesta, por lo que se considera muy viable y factible el proyecto. Además, hasta el momento, no hay disponibilidad ni a nivel mundial ni nacional, de una revisión sintetizada de los factores de riesgo ni cuales de estos tienen mayor peso, por lo que es importante realizarla.

Marco teórico

El síndrome mielodisplásico es un grupo heterogéneo de trastornos neoplásicos que afectan principalmente a las células madre hematopoyéticas, que se caracterizan por la aparición de alteraciones genéticas y morfológicas, que llevan a una hematopoyesis alterada y citopenias a nivel periférico con alta posibilidad de progresión a leucemia mieloide aguda según la variante (17)(23).

Epidemiología

Esta enfermedad a nivel mundial y regional es descrita como una de las neoplasias hematológicas más comunes, con una incidencia de 36.4 casos por cada 100,000 personas por año en pacientes mayores de 80 años en el 2016 y una edad diagnóstica promedio de 70 años, junto con una tasa de supervivencia máxima de 3 años en el 60% de los casos (1), donde se estima que luego de causas idiopáticas, el principal factor de su aparición es el desgaste de la médula asociado con la edad (25).

A pesar de lo anterior, instituciones como el Instituto Nacional de vigilancia para cáncer, fuentes epidemiológicas y resultados finales en Estados Unidos conocido como SEER por sus siglas en inglés, la red de leucemia europea o el también llamado, grupo latinoamericano de síndrome mielodisplásico, se establecen altas discrepancias a la hora de realizar reportes acerca de esta patología, ya que se sospecha un subdiagnóstico, por la complejidad que requiere acertar con dicho síndrome, asociado a la poca bibliografía existente (26) (27).

Factores de riesgo para síndrome mielodisplásico

La bibliografía acerca de aquellas situaciones puede llevar al desarrollo de esta patologia comienzan desde 1945 donde a través de un diseño de casos y controles estudian la exposición de tinte de pelo como factor para el desarrollo de la patoloia pero en épocas mas recientes se ha tenido la realización de estudios tales como “Medical Conditions and Modifiable Risk Factors for Myelodysplastic Syndrome: A Systematic Review” (28) donde se realiza un esfuerzo para unir conocimientos en la identificación de factores que llevan al desarrollo de esta enfermedad y así analizar el incremento de la incidencia, concomitante a factores asociados tales como medicamentos, terapias e incluso ciertas enfermedades tales como las autoinmunes en adultos. Una cosa clara que deja el articulo es que hay factores de riesgo de esta enfermedad relacionados con exposiciones ocupacionales tales como el benceno , sustancia a la cual están expuestos aquellos que trabajan con petroleo (25)(18).

Todos estos factores de riesgo tienen algo en común: generan un daño a una o más áreas del ADN, siendo el más sensible, el ADN de las células de la médula ósea (29).

Benceno

De estos, los primeros factores de riesgo identificados ha sido el benceno un hidrocarbono aromático relativamente estable, pero que posterior a su metabolismo, el cual toma lugar principalmente a nivel hepático y en pequeños niveles en la

medula osea donde al pasar por el citocromo p-450 se le adiciona radicales hidroxilos lo cual lleva a la creación de fenol y este fenol es transformado 2- S-glutathionyl hidroquinona e hidroquinona que a su vez en los tejidos pueden oxidarse a esp-benzoquinona and o-benzoquinona.

Estos metabolitos junto con el mucoaldeido que también es creado por el metabolismo atravez del sistema microsomal en el hígado son sustancias alkalizante que tienen la capacidad de reaccionar con múltiples sustancias de la célula incluyen el ADN,teniendo como consecuencia la afectación de los cromosomas 5 y 7 de forma más común, aunque también, puede afectar a los cromosomas 21 y 8.(30)

Este agente es utilizado en la creación de solventes industriales tales como el fenol y la acetona, anilinas, y en pequeño porcentaje algunos detergentes, pero además como aditivo para la gasolina o durante el proceso de vulcanización para realización de llantas. En un reporte generado por el programa nacional de toxicología de los Estados Unidos se identifica que el benceno puede estar en pequeñas cantidades en el ambiente, en especial en áreas con alta congestion vehicular y/o presencia de fumadores, comparando específicamente que desde 1988 donde se liberaba al ambiente 34 millones de libras anuales a 6 millones de libras para el 2001. Si mencionan que es durante forma laboral donde la exposición a benceno es más ingesta a nivel laboral, poniendo un estimado de insumo de solamente el trabajador en el proceso de vulcanización de 0.0045 mg/kg de peso corporal , comparado con

que solo por contaminación de vehículos se puede ingerir en una hora diaria de exposición es 40 µg (31)

Revisiones como la publicada en 1996 titulada como “Clinical Features of Hematopoietic Malignancies and Related Disorders among Benzene-exposed Workers in China”, donde se analiza varias cohortes de pacientes de diferentes áreas del país donde se logra abstraer que con una exposición al benceno, se puede llegar a tener una prevalencia del 90% de alteraciones a nivel hematopoyético a largo plazo (32) . Información que de forma similar brindó la cohorte de Pliofilm, una fábrica de caucho en estados unidos. (33)

Hasta el momento no se cuenta con un modelo animal que determine los niveles exactos a los cuales el benceno produce las alteraciones necesarias para producir síndrome mielodisplásico y posteriormente leucemia mieloide aguda, por lo que en las múltiples guías y herramientas de cálculo de riesgo para el desarrollo de leucemia mieloide aguda , solo se utiliza la información epidemiológica generada en estudios de cohorte como el realizado en Reino Unido en 2012 y otro posteriormente realizado en 2017 en Shanghai en varios hospitales de tipo cohorte. El primero con trabajadores en la industria de petróleo, y otro en donde se encontró que alto riesgo era trabajos con una exposición mayor a 3 pmm más de 15 a 60 minutos semanalmente o una exposición mayor a 0.6 ppm anualmente (34) con períodos de latencia para la aparición de 2 a 5 años. Además, falta información para determinar con exactitud cuánto se necesita para producir síndrome mielodisplásico (35).

Pesticidas y herbicidas.

Se ha encontrado además que exposición a sustancias como el amonio y los pesticidas tales como paraquat o aquellos a base de arsenico(36) también puede llevar a síndrome mielodisplásico. Desde épocas tan tempranas como 1973 se postula que tanto pesticidas como herbicidas promueven estrés oxidativo alto, alteraciones cromosomales, pero no siempre se encontraba una asociación causal directa con el síndrome mielodisplásico en específico por lo cual se desarrollaron un metaanálisis nombrado “Pesticide Exposure as a Risk Factor for Myelodysplastic Syndromes: A Meta-Analysis Based on 1,942 Cases and 5,359 Controls” de 2014 donde se estudian múltiples estudios de casos y controles de Europa y Asia , donde al analizar los artículos muestran una correlación del 95% del uso de pesticidas, herbicidas e insecticidas, y el riesgo de síndrome mielodisplásico, mencionando que hay necesidad de seguimiento de tipo cohorte para profundizar en el tema(37).

Según un estudio de casos y controles, titulado “ occupational and enviromental exposures and mielodisplasia “ se observó a treves de la metodología de casos y controles, se evaluó en paciente diagnosticados con síndrome mielodisplásico a través de cuestionarios donde evaluaron a que estuvieron expuestos de forma ocupacional o hobbies que pudieron desarrollarse cerca de un área donde un potencial factor de riesgo podía estar ubicado y que pudo llevar al desarrollo de este síndrome y en caso de haber estado cerca, si utilizaron algún material protector

y también la intensidad de la exposición clasificándola según las horas de exposición .

Al revisar los resultados del estudio se dieron cuenta de diferentes cosas: inicialmente que la radiación esta estadísticamente significativamente asociada con la aparición de síndrome mielodisplásico pero la exposición no fue de forma ocupacional.

Otra de las observaciones que muestra el artículo es que hay una mayor probabilidad de desarrollo de síndrome mielodisplásico en aquellos con una exposición gases halogenados, metales que, aunque no fueron estadísticamente significativas pero que según los autores mostraría una relación dosis respuesta para el desarrollo de la patología, a excepción de los campos electromagnéticos de alto voltaje donde si no se encontró ninguna asociación.

Otra de las situaciones descritas por el estudio fue un aumento del riesgo al aumentar la intensidad de la exposición en aquellos con contacto con químicos, halogenados orgánicos, metales como el cobre o el níquel, gases inorgánicos; sugiriendo un gradiente dosis respuesta.

Ahora, con los factores hallados en el anterior estudio, expandirá en los avances que se han determinado de dos factores de riesgo, recalcados por el estudio: exposición a metales y exposición a radiación, pero enfocada desde un ámbito ocupacional.

Metales

Por otro lado se ha identificado que ciertos elementos de la naturaleza como los metales pesados, los cuales son utilizados a nivel industrial como las refinerías, combustión de petróleo, estaciones nucleares, líneas de alta tensión, plástico, textiles, microelectrónicos entre otros, se han podido identificar como posibles carcinógenos bajo ciertos factores tales como dosis, ruta de exposición, tipo exacto (38), como lo demuestra estudios como el estudio de casos y controles como el Cytogenetic abnormalities in the myelodysplastic syndromes and occupational or environmental exposure en donde se encontró que estos a treves de alteraciones con un OR de 4.0 (0.4-195.1) o en la revison de 2010 titulada The Epidemiology of Myelodysplastic Syndromes donde continúan mencionando a los metales como riesgo para el desarrollo de la enfermedad a través de la creación de radicales libres.(11,39)

De los primeros carcinógenos descritos para esta patología, se ha descrito a algunos metales pesados tales como el cobre, el níquel, arsénico, este último relacionado con los pesticidas, pero hasta al momento no se hallan mayores especificaciones de otros tipos de metales predisponentes a la enfermedad

Radiación

Con los avances de la tecnología estamos en contacto con diferentes tipos de radiación en las diferentes áreas, pero primero hay que entender varios aspectos generales sobre la radiación:

Conocemos como radiación toda aquella energía que viaja a través de partículas u ondas en alta velocidad y estos se dividen en dos tipos de radiación: radiación ionizante que comprende la radiación ultravioleta, radón, rayos X y rayos gamma (energía nuclear) y la categoría de radiación no ionizante, que comprende ondas de radio, teléfonos celulares, microondas, radiación infrarroja y luz visible.(40)

Los seres humanos se exponen de diferentes formas a la radiación ya sea a través de estar en contacto de minerales como el radón, o cuando se vive cerca a estructuras como las líneas eléctricas, las torres de telecomunicaciones, las plantas nucleares o como a la radiación cósmica pero también en el ámbito de la salud cuando se expone esta en contacto con maquinas de rayos x, tomógrafos o cuando se utiliza como terapia para el tratamiento de ciertas enfermedades.

La organización mundial de la salud al igual que ententes como la comisión internacional para la protección de radiación no ionizante, se ha identificado que el daño generado por la radiación tanto ionizante como no ionizante depende de los siguientes factores:

- El tipo de radiación
- La dosis (cantidad) de radiación
- Cómo fue la exposición
- Duración de la exposición y áreas del cuerpo expuestas

En caso de la radiación no ionizante se ha hecho la distinción como factor a tener en cuenta para cuantificar el daño, si la exposición es regulada o no y si es intencional o accidental .

Ahora en general para la radiación se tiene una consideración especial a la hora de analizar el daño y es si este si la exposición es de tipo ocupacional o si fue a nivel de población general ya que en estudios realizados se ha observado que la población expuesta es más homogénea, se ha cuantificado mejor las diferentes duraciones de las exposiciones mientras que en la población general se ha hallado que ciertas condiciones como los ancianos, niños y mujeres embarazadas o consumiendo ciertas terapias son más sensibles que un adulto sano pero aun se describe variación como lo describe la comisión internacional para la protección de radiación no ionizante en su documento " PRINCIPLES FOR NON-IONIZING RADIATION PROTECTION" (41,41)

Enfocándose exclusivamente en la radiación ionizante, en revisiones sistemáticas como "Systemic mechanisms and effects of ionizing radiation: A new 'old' paradigm of how the bystanders and distant can become the players "se describen que los daños que puede realizar la radiacion ionizante va desde quebrar una o ambas hebras del DNA, la oxidacion de bases nucleicas o incluso la perdida de bases nucleicas al los electrones de la radiacion generar radicales libres como resultado de su interaccion con el agua. (42)

En 2008 se mostró que al menos 10% de los 20,000 casos de síndrome mielodisplásico estaban relacionados con radio o quimioterapia, principalmente cuando se realizaba radioterapias a altas dosis para alotransplantes, en tratamiento en linfoma folicular y tratamiento de la enfermedad de Hodking

A nivel medico, la asociacion americana de radiologia describe que se utilizan la "dosis efectiva" cuando hablan sobre los riesgos de la radiación en el cuerpo entero, tales como la posibilidad de desarrollar un cáncer más adelante durante la vida y tiene en cuenta cuán sensibles son los diferentes tejidos a la radiación a la hora de explicarle lo riesgos de una imagen diagnostica a un paciente por ello y lo anterior mentemencionado que uno de los factores de riesgo descrito en la literatura que lleva a el desarrollo de síndrome mielodisplásico es la exposición a radioterapia, describiendo la problemática en metodología de casos y controles o en libros con regímenes de irradiación total usado como mínimo en una ronda de quimioterapia y un periodo de latencia significativos, en unas fuentes especificando un mínimo de 6 meses (43,44)

Artículo que complementan la relación de la radiación en el desarrollo de síndrome mielodisplásico es la revisión de Akiro Kimura en donde analiza a los supervivientes de las bombas atómicas, en donde halla difirentes mutaciones, a distintos niveles tales como los receptores tirosinkinasa y factores de crecimiento rnxt , similares a los que se obtienen cuando se analiza aquellos con síndrome mielodisplásico posterior a radioterapia (45)

Posteriormente, en 2017 en la revisión sistemática “Carcinogenic potential of antitumor therapies - is the risk predictable?” (46), se describe que este tipo de situaciones sucede en 28% luego de la terapia citotóxica de los linfomas no Hodking, en 16% luego de la terapia para cáncer de seno, 6% mieloma y 6% cáncer de próstata, y ya en menor incidencia carcinoma de vejiga, cáncer de piel, y carcinoma de tiroides. Por último, con otros estudios, se habla de la asociación de quimioterapia de tumor solidos con síndrome mielodisplásico, el cual describe una cohorte retrospectiva, observando una alta incidencia de este, posterior a la quimioterapia principalmente en la terapia con platino en pacientes con cáncer de tipo gastrointestinal. Además, se ha conseguido continuar describiendo una alta incidencia de este con la quimioterapia del cáncer de ovario y de útero. (33, 30, 34).

De las diferentes presentaciones que comprende la radiación no ionizante, en relación con el síndrome mielodisplásico, se ha visto que los campos electromagnéticos, en estudios posteriores como el de casos y controles “Myeloid leukemias and myelodysplastic syndromes: chemical exposure, histologic subtype and cytogenetics in a case-control study” o el estudio de la asociacion de cancer de dinamarca titualda “Electromagnetic fields and health effects-epidemiologic studies of cancer, diseases of the central nervous system and arrhythmia-related heart disease” (48) (49) muestran que se halla que hay una asociacion frente al desarrollo de mielodisplasia sin alteración en el cariotipo pero la determinan como estadísticamente no significativa, aunque estudio como publicado en 2018 de

Lancet en donde se analizan cohortes históricas de niños expuestos a radiación ionizante que desarrollaron posteriormente neoplasias mieloides y leucoides, habiendo 8 participantes con síndrome mielodisplásico, en cuyo análisis mostro que el riesgo del desarrollo de las neoplasias aumenta luego de dosis acumuladas de radiación ionizante menor de 100 mvs en estos niños y adolecentes expuestos, con un riego relativo de 3·09 (95% CI 1·41-5·92; p=0·008) para síndrome mielodisplásico combinado con leucemia mieloide aguda(50)

Volviendo a discutir el documento " ocupational and enviromental exposures and mielodisplasia" , es importante recalcar que también mencionan que los químicos asociados con el desarrollo de síndrome mielodisplásico son principalmente aquellos con grupos benceno, pero además mencionan que sustancias a base de gases halogenados como los anestésicos o ciertas sustancias para limpiar presentan también una asociación con el desarrollo de síndrome mielodisplásico.

Tabaco

Centrándonos en el tabaco , en el 2000 mediante un estudio de casos y controles, titulado Smoking and myelodysplastic síndromes, mostro que el fumar al menos por un año , en algún tiempo anterior al diagnositco, especificando para el estudio un aproximado de 20 años antes o después del diagnóstico, estaba asociado a un riesgo elevado de síndrome mielopisplasico, principalmente el generado con alteraciones en el cromosoma 7, incluso mencionan que los resultados indican una relación con la intensidad y duración del consumo de dicho tabaco

Otros agentes

Si no hallaron evidencia de que tintes, pegantes y pinturas, pero al final mencionan que químicos orgánicos como los químicos alifáticos y el formaldehido aunque posteriormente en estudios como la revisión “The importance of evaluating specific myeloid malignancies in epidemiological studies of environmental carcinogens” muestran que la asociación de formaldehido es realmente con leucemia mieloide aguda mas que con síndrome mielodisplásico(51)

Ahora otros estudios tales como “Chemical exposures and risk of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in a population-based study” se encuentro que la exposición a sustancias como tintes, soluciones para broncear y polvo de carbón no se asocian al desarrollo de síndrome mielodisplásico (ORs = 0.57–1.68).

Síndrome mielodisplásico y terapias citotóxicas

También conocidos como síndromes mielodisplásicos relacionados con terapias, es la situación en la cual se desarrolla síndromes mielodisplásicos, leucemias mieloides agudas o en si neoplasias mieloproliferativas o mielodisplásicas, como complicación tardía de aquellos tratamientos usados para tratar neoplasias malignas siendo las más comunes el cáncer de seno, cáncer de ovario , neoplasias hematológicas entre otros y enfermedades no malignas tales como las enfermedades autoinmunes. Fuera de esto se identificado que cada terapia que lleva a generar una de estas situaciones puede generar un expresión especifica del síndrome mielodisplásico (52)

De los agentes que llevan a esta situacion, los principales que se han idenfticado como causantes de esta situacion a los agentes alquilantes como la ciclofosfamida , antraciclinas e inhibidores de la topoisomerasa 2 como la doxorubicina (DOX), mitoxantrona (MIT) or 4-epidoxorubicina (Epi)] y algunos factores de crecimiento como se puedo demostrar en estudios como el estudio “Risk for the development of treatment-related acute myelocytic leukemia and myelodysplastic syndrome among patients with breast cancer: review of the literature and the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience” (43,53). Fuera de esto se refiere en la literatura que estos casos tienen un peor poronostico que los casos índice y hay estudios como el denominado “Therapy-Related Myelodysplastic Syndrome Morphologic Subclassification May Not Be Clinically Relevant” donde se menciona que la subclasificaciónes planteadas y usadas hasta el momento: La FAB, la clasificaciones del WHO para 2008 y 2016 a pesar de que si tienen la intención de calcular pornostico en especial si se unen con la escala IPSS por lo que analizaron una cohorte de pacientes diagnosticados como síndrome mielodisplásico asociado a terapia donde reportan que no hayan una relación estadísticamente significativa entre los subgrupos de mielodisplasia por medicamento y una mayor severidad de la enfermedad.(52)

Se ha identificado que el problema con las terapias citotóxicas, es en parte por el daño que generan al ADN, por ejemplo, se ha identificado que los inhibidores de la topo isomerasa 2 generan una translocación t11q23 que generalmente tras un

período de latencia de 2 a 5 años suele evolucionar a síndrome mielodisplásico, o que los agentes alquilantes tales como la ciclofosfamida, generan un daño a nivel de los cromosomas 5 y 7 que pueden llevar luego de 2 años al desarrollo de síndrome mielodisplásico, pero también se han generado discusiones en que estos daños han de acompañarse de cierta predisposición genética por parte del paciente como alteraciones en los genes de respuesta al daño tisular o hábitos de vida tales como el consumo de cigarrillo (46). Otros medicamentso que han sido postulados como posibles generadores de este sindrome por medio de difrentes reportes de caso son : Metrotexate, cisplatin, carboplatino,azathioprina, fludarabina y 5-fluoracilo.

Enfermedades autoinmunes y síndrome mielodisplásico

Por otro lado, uno de los factores que es importante entender es la presencia a priori de una enfermedad autoinmune para el desarrollo de síndrome mielodisplásico. Se ha visto que entre un 10 a 20% de las personas con enfermedades autoinmunes pueden presentar síndrome mielodisplásico, llegándose a encontrar en la vasculitis, esclerosis sistémica, lupus, artritis reumatoide, enfermedades del tejido conectivo o de los neutrófilos, y aparentemente afectan con mayor facilidad a los pacientes jóvenes, identificados en promedio aquellos con 66 a 70 años de edad, y con un pronóstico que varía con el tipo de enfermedad autoinmune que se combine con el síndrome mielodisplásico debido a que en ambas situaciones hay disregulación del sistema inmune con precisión en las células T (35, 36). Por otro lado hay

postulaciones en donde se observa una posible relacion entre las condiciones debido a los medicamentos usados como se expresa en el articulo de JAMA oncology “Association of Therapy for Autoimmune Disease With Myelodysplastic Syndromes and Acute Myeloid Leukemia”(15)

Ahora, a pesar de lo anterior mencionado, la relación entre síndrome mielodisplásico y enfermedades autoinmunes como se recoge en la revisión “Síndrome mielodisplásico luego una enfermedad autoinmune”, se ha mostrado como heterogénea ya que depende de múltiples factores como la enfermedad autoinmune en sí, el tiempo de evolución de la enfermedad, su severidad y duración de la terapia de control que tenga la patología (14).

Fisiopatología

Es importante entender el mecanismo de funcionamiento de esta enfermedad, ya que principalmente esta asociado a un daño o alteración en el ADN, específicamente en genes nombrados como “driver” en inglés, que se pudo haber adquirido por interacciones ambientales tales como la exposición a elementos o alteraciones familiares, como se ha podido evidenciar en los avances de los últimos años. Varios ejemplos son la presencia de mutación SF3B1, mutaciones de la línea germinal, síndromes como la anemia de Fanconi, disqueratosis congénita, desórdenes familiares de las plaquetas relacionadas a malignidades mieloides, síndrome mielodisplásico familiar con el gen gata 2 mutado, anemia aplásica familiar

con la mutación del gen SRP72 y leucemia mieloide aguda con el gen CEBPA mutado (56)(57).

Es importante aclarar que la unión de más de un gen driver en más de una vía conlleva a la evolución de un síndrome mielodisplásico, ejemplo de esto es la combinación de mutaciones en reguladores epigenéticos, que se combinan con mutaciones a nivel de SF3B1 o haplodeficiencias como la deleción del brazo largo del cromosoma 5.

A continuación en la imagen 1 se describen los genes implicados en el desarrollo de síndrome mielodisplásico.

Funciones	Genes Conductores
Metilación del DNA	*DNMT3A, TET2, IDH1*, IDH2*, and WT1*
Modificacion Cromatica	*EZH2, SUZ12, EED, JARID2, ASXL1, KMT2, KDM6A, ARID2, PHF6, and ATRX*
Transcripción de RNA	*SF3B1, SRSF2, U2AF1, U2AF2, ZRSR2, SF1, PRPF8, LUC7L2*
Complejo de cohesina	*STAG2, RAD21, SMC3, and SMC1A (PDS5B, CTCF, NIPBL, and ESCO2)*
Transcripción	*RUNX1+, ETV6+, GATA2+, IRF1, CEBPA, BCOR, BCORL1, NCOR2, and CUX1*
Receptos de citoquinas	*FLT3, KIT, JAK2 and MPL, CALR, and CSF3R*
Reguladores moleculares	*PTPN11, NF1, NRAS,KRAS, and CBL (RIT1 and BRAF)*
Otras transcripciones	*GNAS, GNB1, FBWX7, and PTEN*
Ciclo celular-codificación	*TP53 and CDKN2A*
Reparacion de DNA	*ATM, BRCC3, and FANCL*
Otros	*NPM1, SETBP1, and DDX41+*

*Mutaciones IDH1 y IDH2, pero formas apareadas, que afectan la metilación de DNA
+Variantes germinales implicadas en la predisposicion de AML/MDS.

Imagen 1. Genes implicados en el desarrollo de síndrome mielodisplásico

Por el momento se han descrito cuatro fases donde se describe el crecimiento y la programación del síndrome, la primera de estas fases, se basa en que células progenitorias, que tienen la capacidad de autorenovación, secundario a las mutaciones y estancamiento de cada una de sus líneas evolutivas, generan numerosas células con las mismas características, situación que además se ha visto propiciada por interacciones al activar el sistema inmune que dan paso a la proliferación con más comodidad , a diferencia de modificar “el ambiente “ de la médula donde se encuentran (58), lo que nos lleva a la segunda fase conocida como la fase de hematopoyesis clonal, donde se percatan grandes cantidades de células mutantes que migran a través de la sangre periférica a otras médulas, donde se producen nuevos clones locales a una frecuencia tan alta que permite determinar que el 4% de las células de esa médula pertenecen a este clon.

La tercera de las fases, caracteriza la enfermedad como diagnóstico de síndrome mielodisplásico, donde las células se pueden observar con claridad en el extendido de sangre periférica, y por último, la cuarta fase es la migración final hacia la leucemia mieloide secundaria.

Historia y clasificación

El descubrimiento de esta patología y la construcción de su clasificación van muy de la mano, e inician en 1942 cuando Paul Chevallier describe un caso de odo-leucemia, posterior a una exposición a benceno, el cual se denomina anemia que evoluciona hasta leucemia, término que se oficializó en Chicago en 1950, fecha en

la cual se describieron casos similares; posteriormente en 1970 Dreyfus y colegas crean el término anemia refractaria con exceso de blastos que se clasificaron según la morfología de los blastos y características clínicas junto con el nacimiento del término mielodisplasia (1).

Durante 1976 la FAB, o la cooperativa americana, inglesa y francesa formula dos tipos de categorías: la anemia refractaria con exceso de blastos y la leucemia mielomonocitica crónica. Luego hasta el 2001, la Organización mundial de la salud (OMS) desarrolla una nueva clasificación, siendo de estas la más reciente la del 2016, conocida como el libro azul de las neoplasias hematológicas, la cual se diferenciaba con la de 1976 en que incluye la morfología, immuno-fenotipificacion , marcadores genéticos , clínica y microfotografías morfológicas e histológicas (59).

En la clasificación de 2016, la OMS, establece 3 pilares para el diagnóstico de esta enfermedad que da una escala pronóstico y cronicidad con respecto a leucemia mieloide, basada en caracteristicas tales como: citopenias clínicamente persistentes y sin causa aparente, displasia morfológica significativa de elementos hematopoyéticas, evidencia citogenética y/o clonal de hematopoyesis como deleciones 7q, 5q o i(17q) , pilares que se pueden hallar con un extendido de sangre periférica con tintura Romanowski , aspirado de médula ósea, cariotipo, pruebas genéticas, citometría de flujo, inmunofenotipos y consecuencia de terapias citotóxicas, que descarten diagnósticos diferenciales, o la existencia de un posible

caso de leucemia mieloide aguda ya que se ha visto que en ocasiones las citopenias y las displasias no siempre pertenecen a la misma patología (47).

Estos pilares, junto con el riesgo de su evolución a leucemia mieloide aguda, produce dos categorías, basadas en el tipo de riesgo, por lo cual se define bajo riesgo, como la presencia de menos del 5% e incluye los síndromes que tiene displasia en una sola línea, más de una línea con displasia ya sea con o sin anillos de sideroblastos en el interior, síndrome al cual se le haya únicamente la deleción 5q y el síndrome mielodisplásico inclasificable. La segunda categoría, es la denominada de alto riesgo, aquella con un porcentaje de blastos entre un 5 a 19% y contiene el síndrome con unos blastos de 5-9% en médula y/o 2 a 4% de blastos en extendido de sangre periférica, o aquella que contiene un exceso de 10% a 19% de blastos, bastones de Auer o 5% a 19% de blastos en extendido de sangre periférica. Se considera exceso de blastos, el 20% con que conlleva al diagnóstico de leucemia mieloide aguda a excepción de cuando se presentan las anormalidades citogenéticas como PML-RARA, inv(16)/t(16;16); CBFBMYH11, o t(8;21); RNX1-RUNXT1, las cuales requieren un conteo de citopenia distinto al 20% .

Objetivos

Objetivo general

- Identificar la mejor evidencia disponible sobre los factores de riesgo asociados al síndrome mielodisplásico

Objetivos específicos

- Caracterizar los estudios acerca de las patologías autoinmunes, asociadas con en el diagnóstico de síndrome mielodisplásico.
- Extraer los datos sobre factores ambientales asociados en el diagnóstico de síndrome mielodisplásico
- Evaluar la evidencia disponible sobre la relación de las terapias usadas para el manejo de patologías oncológicas sólidas y hematológicas asociados en el diagnóstico de síndrome mielodisplásico.
- Realizar un análisis exploratorio de la evidencia disponible sobre los factores de riesgo asociados al síndrome mielodisplásico

Metodología

Enfoque Metodológico: La investigación se realizó bajo un enfoque cualitativo ya que se recopiló la evidencia disponible sobre los factores de riesgo asociados al síndrome mielodisplásico.

Tipo de estudio: Revisión sistemática exploratoria

Arbol ontológico

En la Figura 1. Se muestra la construcción del arbol ontológico con las palabras MeSH y DeCS con las cuales se realizaron las búsquedas en las diferentes bases de datos.

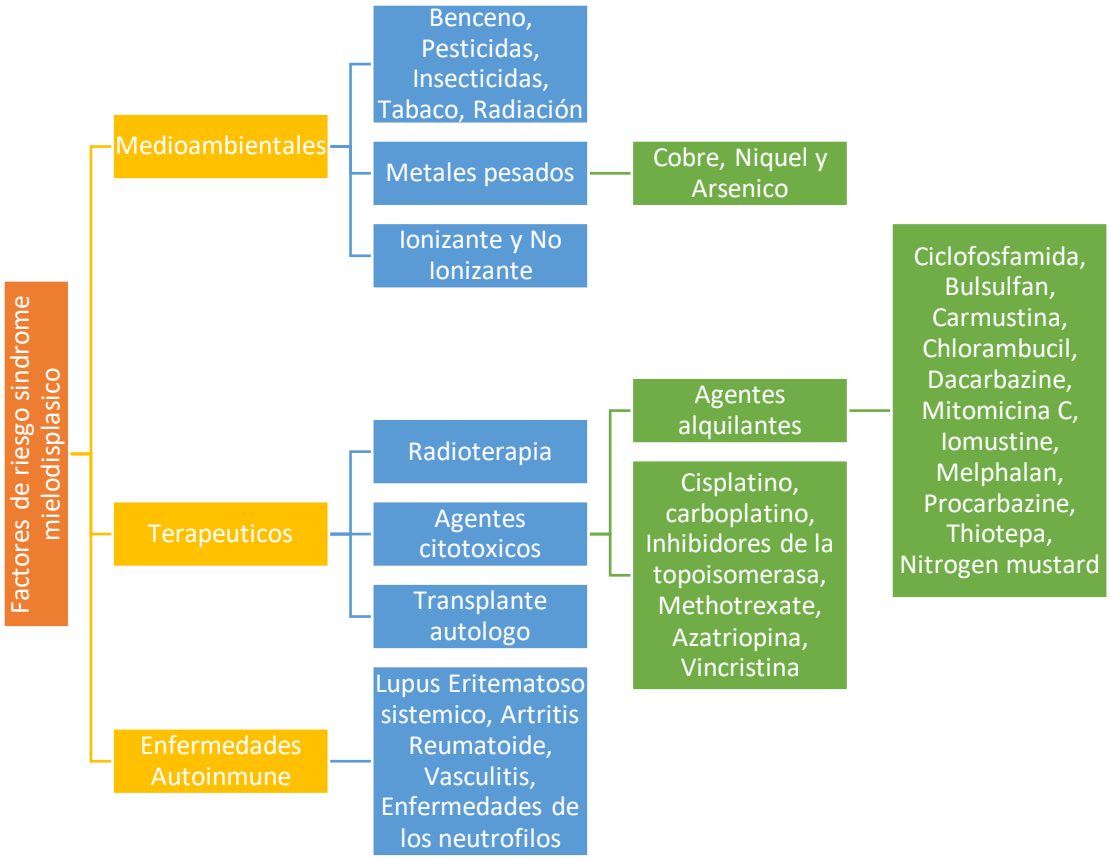

Figura 1. Arbol ontológico

Búsqueda, identificación y selección

Teniendo presente las ontologías se revisaron las bases de datos bibliográficas: PubMed, Cochrane, LILACS y Google académico de agosto de 2021 hasta octubre de 2021. Los artículos fueron identificados y exportados al referenciador de ZOTERO.

Se realizó una búsqueda bibliográfica de artículos científicos originales sin restricción de idioma, apoyándonos en traductores oficiales y además traductores virtuales en caso de no contar con los primeros.

Para lograr mayor especificidad se usaron términos MeSh y DeCS, utilizando como base los siguientes términos: “myelodysplastic syndrome”, “risk factors”, “autoimmune disease”, “systemic lupus erythematosus”, “rheumatoid arthritis”, “vasculitis”, “connective tissue diseases”, “neutrophil diseases”, “tobacco”, “smoking”, “ionizing radiation”, “benzene”, “fungicides”, “insecticides”, “rodenticides”, “cytotoxic chemotherapies”, “cytotoxins”, “cytotoxic agents”. Para esto se aplicaron los términos booleanos AND y OR.

Se realizaron 3 estrategias de búsqueda, una por cada objetivo específico, con el fin de realizar una búsqueda más exhaustiva, las cuales se describen en las imágenes 2, 3 y 4, done se arrojan el número de resultados en cada una

	GOOGLE (total artículos = 3520)	PUBMED (total artículos =1190)	LILACS (total artículos =109)	COCHRANE (total artículos =44)
Enfermedades Autoinmunes	• (myelodysplastic syndrome) AND (etiology* OR source* OR acquisition* OR risk OR risk factor* OR causa*) AND (systemic lupus erythematosus OR rheumatoid arthritis OR vasculitis OR connective tissue disease OR neutrophil diseases OR autoimmune diseases related) NOT (therapy OR treatment)	• ((((((autoimmune diseases) OR (systemic lupus erythematosus)) OR (rheumatoid arthritis)) OR (vasculitis)) OR (connective tissue diseases)) OR (neutrophil diseases) AND (alladult[Filter])) AND (myelodysplastic syndrome AND (alladult[Filter]))	• ((síndrome mielodisplásico) AND (lupus eritematoso sistémico) OR (artritis reumatoidea) OR (vasculitis) OR (enfermedades del tejido conectivo) OR (enfermedades de los neutrófilos)) AND (mj:("Síndromes mielodisplásicos") AND limit:("humans"))	• MYELODYSPLASTIC SYNDROME en Texto completo AND “AUTOIMMUNE DISEASES” en Texto completo • MYELODYSPLASTIC SYNDROME en Texto completo AND “SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS” en Texto completo • MYELODYSPLASTIC SYNDROME in All Text AND “RHEUMATOID ARTHRITIS” in All Text • MYELODYSPLASTIC SYNDROME in All Text AND “VASCULITIS” in All Text • MYELODYSPLASTIC SYNDROME in All Text AND “CONNECTIVE TISSUE DISEASES” in All Text • MYELODYSPLASTIC SYNDROME in All Text AND “NEUTROPHIL DISEASES” in All Text • MYELODYSPLASTIC SYNDROME in All Text AND “NEUTROPHIL DISORDERS” in All Text

Imagen 2. Estrategia de búsqueda para enfermedades autoinmunes

	GOOGLE (total artículos = 5000)	PUBMED (total artículos =318)	LILACS (total artículos =33)	COCHRANE (total artículos =521)
Factores Medioambientales	• myelodysplastic syndrome AND etiology * * * factor * * risk factor * AND benzene "myelodysplastic syndrome and benzene"	• (((ionizing radiation) AND (no ionizing radiation)) AND (Risk factors)) AND (myelodysplastic syndrome) • ((ionizing radiation) AND (myelodysplastic syndrome)) • (myelodysplastic syndrome) AND (etiology* OR source* OR acquisition* OR risk OR risk factor* OR causa*OR enviromental risk factor*OR ocupational risk factor) AND (heavy metals* OR cooper* OR arsenic*OR nickel*) • (myelodysplastic syndrome) AND (tobacco) / (myelodysplastic syndrome) AND (tobacco) AND smoking/ ((myelodysplastic syndrome) AND (tobacco) AND smoking) AND (Etiology/Broad[filter]) • (myelodysplastic syndrome) AND (etiology* OR source* OR acquisition* OR risk OR risk factor* OR causa*OR enviromental risk factor*) AND (benzene)	• (myelodysplastic syndrome) AND (non ionizing radiation) • (myelodysplastic syndrome) AND (etiology* OR source* OR acquisition* OR risk OR risk factor* OR causa*OR enviromental risk factor*OR ocupational risk factor) AND (adult) (heavy metal OR arsenic OR mercury OR cooper OR niquel) • (myelodysplastic syndrome) AND (tobacco) AND (smoking) • (myelodysplastic syndrome) AND (etiology* OR source* OR acquisition* OR risk OR risk factor* OR causa*OR enviromental risk factor*OR ocupational risk factor) AND (benzene) • (myelodysplastic syndrome) AND (pesticides) AND (risk factor) AND (adults)	• ((no ionizing radiation)) AND (myelodysplastic syndrome)) • (myelodysplastic syndrome) AND (etiology* OR source* OR acquisition* OR risk OR risk factor* OR causa*OR enviromental risk factor*OR ocupational risk factor) AND (heavy metals* OR cooper* OR arsenic*OR nickel*)AND (adult) • myelodysplastic syndrome and tobacco • (myelodysplastic syndrome) AND (etiology* OR source* OR acquisition* OR risk OR risk factor* OR causa*OR enviromental risk factor*OR ocupational risk factor) AND (benzene) • (myelodysplastic syndrome) AND (etiology* OR source* OR acquisition* OR risk OR risk factor* OR causa*OR enviromental risk factor*OR ocupational risk factor) AND (pesticides* OR fungicides* OR rodenticides*)AND (adult)

Imagen 3. Estrategia de búsqueda para factores medio ambientales

	GOOGLE (total artículos = 6380)	PUBMED (total artículos =298	LILACS (total artículos =162)	COCHRANE (total artículos =32)
Agentes Citotóxicos	• myelodysplastic syndrome & cytotoxic agents AND therapy AND risk factors AND (treatment risk OR factors OR AND OR therapy) AND therapy-related myelodysplastic syndrome	• ("myelodysplastic syndromes"[MeSH Terms] OR ("myelodysplastic"[All Fields] AND "syndromes"[All Fields]) OR "myelodysplastic syndromes"[All Fields] OR ("myelodysplastic"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "myelodysplastic syndrome"[All Fields]) AND ("cytotoxic chemotherapies"[Title/Abstract] OR ("cytotoxins"[Pharmacological Action] OR "cytotoxins"[MeSH Terms] OR "cytotoxins"[All Fields] OR ("cytotoxic"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "cytotoxic agents"[All Fields]))	• (myelodysplastic syndrome) AND (cytotoxic agents) AND (mj:("Síndromes Mielodisplásicos"))	• (myelodysplastic syndrome) AND (cytotoxic agents) AND (mj:("Síndromes Mielodisplásicos"))

Imagen 4. Estrategia de búsqueda para agentes citotóxicos

Inicialmente, los artículos se identificaron a través de la búsqueda individual de cada uno de los investigadores (MMC, CUN, ACA, YGC); luego fueron analizados por

dos evaluadores independiente revisando título/resumen. Las discrepancias se resolvieron mediante el concepto de un tercer evaluador.

Posterior a la identificación de duplicados se procedió a la eliminación de los mismos. Se realizó una búsqueda bibliográfica de artículos científicos originales sin restricción de idioma, apoyándonos en traductores oficiales y además traductores virtuales en caso de no contar con los primeros.

Criterios de inclusión de la revisión sistemática exploratoria:

Para artículos primarios, fueron todos artículos observacionales, experimentales, ensayos clínicos, revisiones de tema, metanalisis con y sin revisión sistemática, reporte de caso o series de caso, híbridos de cohortes, en general todos los artículos relacionados con la pregunta de investigación y que se publicaron hasta la fecha indicada.

Se incluyeron los estudios según los criterios de elegibilidad que incluyera pacientes mayores de 18 años, relacionados con factores medio ambientales (tales como benceno, metales pesados, pesticidas, insecticidas, tabaco, radiación), con enfermedades autoinmunes y sus terapias (tales como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, vasculitis, enfermedad de tejido conectivo, enfermedades de los neutrófilos), y con tratamientos para patologías oncológicas sólidas y hematológicas (tales como agentes alquilantes, inhibidores de topoisomerasa, metotrexate, azatioprina, vincristina), como posibles factores de riesgo para el desarrollo de síndrome mielodisplásico.

Criterios de exclusión de la revisión sistemática exploratoria:

Se excluyeron estudios realizados en animales, en mujeres embarazadas y los que no se pudieron obtener registro físico o electrónico.

Búsqueda de articulos, identificacion y selección de articulos

Teniendo presente las ontologias se revisaron las bases de datos bibliográficas: PubMed, Cochrane, LILACS y Google académico de agosto de 2021 hasta octubre de 2021. Los artículos fueron identificados y exportados al referenciado bibliográfico ZOTERO.

Se realizó una búsqueda bibliográfica de artículos científicos originales sin restricción de idioma, apoyándonos en traductores oficiales y además traductores virtuales en caso de no contar con los primeros.

Para lograr mayor especificidad se usaron términos MeSh y DeCS, utilizando como base los siguientes términos: “myelodysplastic syndrome”, “risk factors”, “autoimmune disease”, “systemic lupus erythematosus”, “rheumatoid arthritis”, “vasculitis”, “connective tissue diseases”, “neutrophil diseases”, “tobacco”, “smoking”, “ionizing radiation”, “benzene”, “fungicides”, “insecticides”, “rodenticides”, “cytotoxic chemotherapies”, “cytotoxins”, “cytotoxic agents”. Para esto se aplicaron los términos booleanos AND y OR.

Inicialmente, los artículos se identificaron a través de la búsqueda individual de cada uno de los investigadores (MMC, CUN, ACA, YGC); luego fueron analizados por

dos evaluadores independiente revisando título/resumen. Las discrepancias se resolvieron mediante el concepto de un tercer evaluador.

Posterior a la identificación de duplicados se procedió a la eliminación de los mismos. Se realizó una búsqueda bibliográfica de artículos científicos originales sin restricción de idioma, apoyándonos en traductores oficiales y además traductores virtuales en caso de no contar con los primeros.

Extracción de datos

Luego de la evaluación de duplicados se pasó a la extracción de datos en una tabla de excel creada por la asesora YMG. Dichos datos variaban dependiendo del tipo de estudio incluido: Autores, año de publicación, tipo de estudio, tiempo de seguimiento, número de pacientes, características de estos, exposición, control, desenlaces (global), estimadores con sus respectivos IC y valor de p, sesgos y calidad de la evidencia. Esta tabla se presenta en el anexo 1.

Evaluación de riesgo de sesgos

A los estudios incluidos se les evaluó el riesgo de sesgos y además la calidad de evidencia con escalas validadas según el tipo de estudio. Se usó el manual de Cochrane capítulo 25, a través de los criterios de la tabla 1.0 sobre riesgo de sesgos(60). Se realizó la traducción al español clasificando los artículos según el riesgo de sesgo como: bajo riesgo, moderado riesgo, serio riesgo y crítico.

Tabla 1. Riesgo de sesgos.

Risk-of-bias judgement	Interpretation
Low risk of bias	The study is comparable to a well-performed randomized trial with regard to this domain.
Moderate risk of bias	The study is sound for a non-randomized study with regard to this domain but cannot be considered comparable to a well-performed randomized trial.
Serious risk of bias	The study has some important problems in this domain.
Critical risk of bias	The study is too problematic in this domain to provide any useful evidence on the effects of intervention.
No information	No information on which to base a judgement about risk of bias for this domain.

Tomado de capitulo 25 del manual de corporación Cochrane.

Evaluación de calidad de la evidencia

Para la calidad de la evidencia se utilizaron los criterios del GRADE (Grading of Recomendations Assessment, Development and Evaluation), clasificando a los artículos con un puntaje máximo inicial como se establece en la tabla 2.0 (61). En el caso de los articulos: de cohortes híbridos (cohortes anidados) , cross sectional, revisiones de tema, revisiones sistemáticas y metanálisis se realizó un análisis crítico y se le otorgó un nivel de evidencia

Tabla 2. Sistema GRADE: clasificación de la calidad de la evidencia

Tabla 5.1. Grados de calidad de la evidencia	
Grado	Definición
Alta	Hay una confianza alta en que el verdadero efecto está cercano del estimativo del efecto.
Moderada	Hay una confianza moderada en el estimativo del efecto: el verdadero efecto es probable que este cercano al estimativo del efecto, pero hay una posibilidad que sea sustancialmente diferente.
Baja	La confianza en el estimativo del efecto es limitada: el verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente del estimativo del efecto.
Muy baja	Se tiene muy baja confianza en el estimativo del efecto: el verdadero efecto es probable que sea sustancialmente diferente al estimativo del efecto.

Tomado de https://gdt.gradepro.org/app/handbook/translations/es/handbook.html#h.206ipza

Se controló sesgos de publicación y selección al no elegir estudios que no se pudieron obtener texto completo que sus revistas fueron descontinuadas, imposibilitando el acceso a dichos artículos.

Resultados

En la aplicación de diferentes estrategias de búsqueda y fuentes de información durante agosto de 2021 a octubre de 2021, se identificaron 17607 artículos, de los cuales excluímos: por duplicado o por error en motor de búsqueda de google 8531, y por título 7186, , incluyendo finalmente 1890, de los cuales se excluyeron 1773, quedando en total 117 artículos (Figura 2), de los cuales 1 correspondía a ensayo clínico (62), 3 revisiones sistemáticas (28,51,63), 9 cross-sectional (64–72), 5 metanálisis (37,73–76), 15 revisiones de tema (77–79), 25 estudios de cohorte(13,47,73,80,80–99), 23 casos y controles (36,48,100–116) y 36 reportes o series de casos(91,95,117–141).

Estos fueron agrupados para su análisis, a partir de las 3 categorías de factores de riesgo abordadas y además se hizo extracción de algunas variables como se muestra algunas de ellas en la tabla 3.

En algunas circunstancias se identificaron factores de riesgo combinados, por ejemplo en 6 artículos se estudiaron tanto enfermedades autoinmunes como citotóxicos, en 11 artículos se tuvieron en cuenta enfermedades autoinmunes y factores medioambientales, y en 10 artículos estaban presentes los 3 factores de riesgo (enfermedades autoinmunes, factores medioambientales y medicamentos citotóxicos).

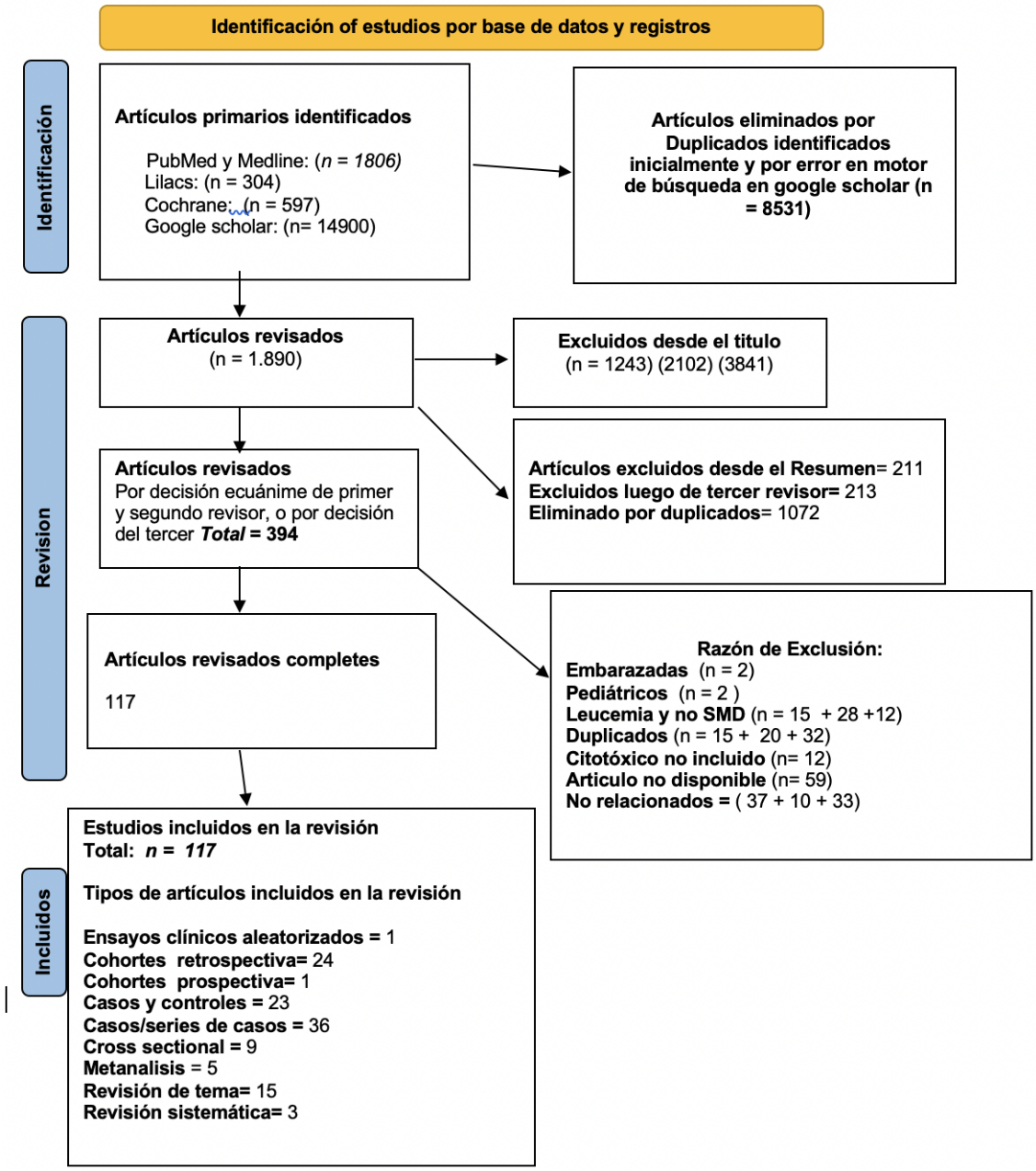

Figura 2. Flujograma de búsqueda y proceso de identificación, selección e inclusión de artículos primarios

	FACTORES IDENTIFICADOS		
	Enfermedad autoinmune	Citotóxicos	Medio ambiental
Artículos identificados	26 (22%)	34 (29%)	23 (20%)
Tipo de estudio			
-Reporte o serie de caso	16	10	1
-Cross sectional	6	2	1
-Casos y controles	2	5	7
-Cohorte retrospectiva	2	12	2
-Ensayo clínico aleatorio	0	1	0
-Revisión de tema	0	4	5
-Cohorte prospectiva	0	0	1
-Revisión sistemática y metanálisis	0	0	6
Año de publicación			
-Antes del año 2000	2	4	3
-Del año 2000 en adelante	24	30	20

Tabla 3. Características cualitativas de los estudios identificados según el tipo de estudio y año de publicación

Factores de riesgo : Citotóxicos

Con respecto a los citotóxicos se percibió una dificultad de asociar algún factor en particular a síndrome mielodisplasico, la mayoría de artículos tenía esquemas de más de 5 citotóxicos en sus quimioterapias, (62,87,101,122,124) por lo que en la mayoría de estos casos no se logra proponer una asociación o como mínimo generar una hipótesis en el caso de las series y reportes de caso.

Entre las combinaciones de quimioterapéuticos los RR (riesgos relativos) llegaron a asociarse con SMD entre 4.8 – 10.8 ; entre los quimioterapéuticos descritos están

mecloretamina, cisplatino, procarbazina con prednizona, vincristina inclusive con un aumento de OR (odds ratio) =1.4 asociado a cirugía (81,101,122,142)

La Radioterapia se asoció fuertemente con un evento que aumenta la asociación fluctuando con un OR de 3.44 – 3.9 (84,124)

Entre los canceres más mencionados por su alta tasa de quimioterapia fueron los linfomas no hodking, estos se asociaron fuertemente a SMD. Sin embargo, la diferenciación entre las medidas de asociación, no permiten una síntesis clara cualitativa(62,85,141,143).

El cáncer de mama igualmente ha reportado un RR ajustado por edad 2,34 - 1,46 (IC del 95%: 1,49 - 3,46) presentándose casos descritos desde 2.5 años desde el inicio de la terapia con quimioterapia adyuvante (98,121)

En general se describe una asociación del SDM con algún cáncer en hasta un 75.8 % de los casos incidentes(86) Los casos relacionados con SMD se describen posterior a la quimioterapia como uno de cada 354 (0,3%) para el carcinoma de mama y uno de cada 103 (1%) para el Linfoma no hodking.

Con respecto a la radioterapia la bibliografía es contradictoria, lo que si esta descrito es cuando se encuentra asociado a la quimioterapia o cirugia esta presenta un HR, 1,7; IC del 95%, 1,1–2,5 con p=significativa (144) para aumento SMD en el tiempo, por otro lado estudios siguen demostrando la no asociación de este tipo de la radioterapia por si sola con SMD (97)

Múltiples citotóxicos no estuvieron representados por más de un estudio o no presentaron la misma medida de asociación en esta revisión por lo que se describieron de forma individual estos corresponden a: luegar de residencia (110), fármacos antituberculosos (OR) adj = 3,15; (IC) del 95% = 1,22-8,12 (103) Ciclofosfamida OR, 3,58; IC del 95%, 0,91-14,11) , carboplatino,(85,106) ,clorhidrato de micofenolato de mofetilo (OR, 0,66; IC del 95%, 0,21-2,03) (106) y por último la azatiprina una de las más fuertes asociadas con SMD con OR, 7,05; IC del 95%, 2,35-21,13(106)

Factores de riesgo: Exposiciones medioambientales

Radiación ionizante

Se identificó estudios únicos de este tema, en donde se describe como, por ejemplo, la distancia a la que se encontraban los sobrevivientes de las bombas de Hiroshima y Nagasaki influía en el riesgo de padecer de SMD, en donde por cada km se asociaba a un aumento de un OR: 1,2 (IC del 95%, 0,4 a 3,0; p .001) para esta patología. El riesgo de MDS también mostró una significativa respuesta lineal al nivel de dosis de exposición (p.001) con una ERR por Gy de 4,3 (IC del 95%, 1,6 a 9,5; P.001)(20 (95,98)

Tabaquismo

El hábito de ser fumador aumenta la posibilidad de sufrir síndrome mielodisplásico, con un OR de 1,45 a 3.4,(75,76,105,114,115), además relacioando con la cantidad de cigarrillos por día, en relación de al menos 1 año puede aumentar la incidencia

de síndrome mielodisplásico primario con un OR = 1,8; 95% (IC) = 1,2-2,7) (75), mientras que con el alcohol no se encuentra suficiente evidencia para proponer dicha asocaición.(75)

Exposición al benceno

Con respecto al benzeno, la bibliografía es contundente con asociaciones que transcurren entre OR = 1,34 – 3.73(103,105,111,145), también hay bibliografía que sugiere un aumento en riesgo a partir de los 5 años de exposición y un aumento por material particulado (mPP) expuesto. El benzeno, muestra un comportamiento lineal mientras más expuesto se encuentre al mpp mas está asociado con SMD, un ejemplo de esto. es el estudio que describe que un OR= 2,93 en el tercil bajo de exposición de mpp vs, OR = 4,33, IC del 95% = 1,31 a 14,3) cuando está en el tercil más alto de exposición.

Insecticidas y pesticidas

Ambos productos se asocian con aumento de SMD, en el caso de los Insecticidas: describen un OR: entre 1,19 – 1.3, y los Pesticidas con un OR entre 1.05 - 5.2 (103,112,146–148).

Ocupacional

Algunos estudios asocian directamente la profesión con el SMD; los mecánicos de reparación (OR 2,7, IC 95% 0,97-7,6), carpinteros y soldadores (OR 2,1, IC 0,6-7,4), electricistas (OR 1,4, IC0.4-5.0), camiones y otros conductores (OR 2.7, CI 0.8-9.6). Entre las mujeres, se asocia un alto riesgo relativo (OR 4,4) relacionado la exposición a plaguicidas en áreas rurales (IC del 95%: 1,7-11,5). (146) otros

estudios a la vez lo asocian es con los factores de exposición asociados con dicha profesión, un ejemplo de esto son los combustibles fósiles 25% p = 0,063, los productos relacionados con Limpieza 25% p = 0,506 Disolventes orgánico 25% p = 0,433 Humos orgánicos 63% p = <0,001 y Radiación ionizante 56% p = 0,801.(149).

Enfermedad autoinmune

La enfermedad autoinmune en general, se encuentra ampliamente descrita con como factor de riesgo para síndrome mielodisplásico con OR que fluctúan entre 1,34 -1.66 (105,106,114), con intervalos de confianza estadísticamente significativos. Principalmente se evidenció como causal de síndrome mielodisplásico en varios estudios (5 reportes/serie de casos, 4 estudios cross sectional, 2 estudios de cohorte y 4 de casos y controles), la vasculitis, y no solo la sistémica sino también la cutánea limitada. Pero también encontramos múltiples entidades como la artritis reumatoide con un OR 1,52 IC (1,27-1,81),(106,111) síndrome de Sjögren (OR 1,78) IC (1,03-3,07), lupus eritematoso sistémico (OR 1,82) IC (1,04-3,16)(106,111), polimialgia reumática (OR 1,47) IC (1,11-1,96),y la anemia hemolítica autoinmune con un OR 3.2 a 4,12 (111,114), como factores de riesgo.

Respecto a las enfermedades autoinmunes, encontramos que hay gran variedad en la edad de presentación en los pacientes que desarrollaron síndrome mielodisplásico. Hay entidades que se presentan en población más joven como son el lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide, sin embargo hay otras como por ejemplo las vasculitis, polimialgia reumática y el síndrome de Sjögren, que se

observan en pacientes de edad más avanzada. Por lo que esto hace que haya heterogeneidad.

No solo las enfermedades autoinmunes se ven implicadas en el desarrollo de síndrome mielodisplásico, sino que se encontraron artículos en donde se evidencia que las terapias usadas para estas entidades actúan como variables confusoras o incluso son las responsables del síndrome mielodisplásico.

Calificación de la calidad de evidencia

Al identificar los artículos de cohorte y se penalizó con la disminución de 1 nivel de evidencia a los artículos cuyo riesgo de sesgos era serio o critico; con cada artículo se realizó un análisis particular según el tipo de estudio, como se evidencia también en la tabla 4 y en el anexo 1.

En el caso de las revisiones sistemáticas y metanalisis se consideró la homogeneidad de los artículos utilizados como criterio, además los tipos de artículos si fueron mixtos o de un solo tipo de artículos incluidos para este.

Los metanálisis que no realizaron revisión sistemática también fueron penalizados.

Las series de caso y los reportes de caso según la guía se les otorgo como calidad de evidencia muy baja.

Calificación del riesgo de sesgos

Al analizar los estudios y extraer los datos se observa en general un riesgo de sesgos serio o crítico en la mayoría de artículos, como se observa en la tabla 4, en donde se clasfican por tipo de sesgos según el número de artículos identificados

por tipo de estudio. La mayoría de los artículos se componen de casos y controles, por lo que de antemano estos artículos están expuestos a un mayor riesgo de sesgos desde la concepción.

Otro tipo de articulo frecuentemente encontrado durante las búsquedas fueron los reportes y series de caso sobre este tema y considerando las limitaciones de este tipo de artículos, estos se juzgaron con base en la elaboración y descripción completa de dichos artículos.

En la evaluación de las revisiones sistemáticas con y sin metanalisis, se analizaron la descripción de un proceso de búsqueda completo, junto con una buena y correcta descripción de la búsqueda sistemática, y en el caso de los metanalisis se evaluó la pertinencia de este al realizarse en estudios muy heterogéneos.

En los estudios de cohorte, se evaluaron específicamente las descripciones del seguimiento y sus pérdidas. Adicional a esto, en los estudios con temporalidad prospectiva se evaluó la descripción e identificación de variables de confusión, así como de la utilización de la medida RR como la medida apropiada para dichas asociaciones.

Sesgo de selección

Sobre este punto se identificaron problemas como la baja tasa de respuesta de los cuestionarios, que en algunos casos llego a ser de hasta el 64%(105), no obstante se resaltaron más los estudios que mínimamente reportaron esto, y se castigó a los estudios que ni siquiera realizaron este reporte (108,111,113–116), entre las

estrategias que se realizaron para controlar esto están el reporte realizado por los investigadores, o el uso de más de una fuente de información para corroborar esto. (81,84,95,101,105,106,108,113,115,146,150–152)

Otro fuente de sesgos de selección que se considero fue la de los estudios que no reflejaban a la población objetivo, entre ellos se resaltaron múltiples situación el sesgo por centro especializado, la falta de claridad de los pacientes, o la no representatividad de los casos con los controles en la situación de que fueran elegido de diferentes fuentes, en general este fue el sesgo que se encontró más relacionado en los estudios algunos ejemplos de esto son (81,84,95,101,104,105,108,109,112,146,150,151)

Se ha identificado tanto como un sesgo de selección como un potencial confusor la relación de la LMA con el SMD en múltiples estudios esto se aborda de manera conjunto, sin diferenciación en los resultados descritos, esto se volvió a abordar en el apartado sobre la heterogeneidad de los artículos.(80,146,147,150,153,154)

Sesgos de información

Con respecto a los sesgo de información, se identificó en algunos artículos dificultades con la aclaración y con la clasificación correcta de la asociación, en algunos casos no se pudieron calcular las dosis de citotóxicos utilizados, en la mayoría de auto reportes se desconoció el tipo de agente medioambiental usado como por ejemplo en pesticidas y solventes, y en otros casos simplemente se mencionó la complejidad de el diagnostico de SMD, este último el cual compartimos

y coincidimos que se debió haber hecho mucho más énfasis en el proceso diagnóstico.(97,102,106,149)

Otro sesgo de información que se detectó y el cual se mencionó en algunos artículos fue el sesgo del observador con conocimiento del desenlace, donde lo más recurrente fue la no mención de este posible sesgo y por ende se infiere el no intento de control por parte de los investigadores, cabe resaltar que este sesgo es de fácil control desde la recolección de la base de datos por personal que desconozca el desenlace de interés.(80,82,107–109,147)

Sesgo de memoria

Este fue el sesgo principal detectado por parte de los estudios de casos y controles, en algunos casos se pudo identificar el intento de tener doble base de datos de respaldo para verificar lo aportado(151) por los participantes de estudio, pero en la mayoría de casos primó la no mención ni como posible sesgo ni de posibles estrategias para su control, además no se especifica tipo de pesticidas o de solvente, en la que los participantes desconocía (113). En general este sesgo en los artículos que lo identificaron terminó por expresar, como lo anotado en la literatura un sesgo a favor de recordar la exposición más en casos que en controles.(101–104,108,142,147,151)

	Selección	Información o recuerdo	Confusión	Calidad de evidencia	*emparejamiento*	*Realacion Casos y Controles*
Casos y controles	*19*	*10*	*9*	*Alta= Moderada= Baja=22 Muy baja= 1*	*8*	*1 a 1: 6 art 1 a 2: 8 art 1 a 3: 4 art 1 a 4: 4 art*
Cohorte prospectiva	*1*	*1*	*0*	*Alta= 0 Moderada= 1 Baja= 0 Muy baja= 0*	*No aplica*	*No aplica*
Cohorte retrospectiva	*12*	*15*	*12*	*Alta= 0 Moderada= 19 Baja=5 Muy baja= 0*	*No aplica*	*No aplica*
Cross-sectional	*6*	*6*	*7*	*Alta= 0 Moderada= 0 Baja= 1 Muy baja= 8*	*No aplica*	*No aplica*
Ensayo clínico	*1*	*1*	*1*	*Alta=1 Moderada= 0 Baja= 0 Muy baja= 0*	*No aplica*	*No aplica*
Metanalisis	*No aplica*	*No aplica*	*No aplica*	*Alta=0 Moderada= 1 Baja= 4 Muy baja= 0*	*No aplica*	*No aplica*
Reporte/serie de casos	*1*	*1*	*1*	*Alta= 0 Moderada= 0 Baja= 0 Muy baja= 36*	*No aplica*	*No aplica*
Revision de tema	*No aplica*	*No aplica*	*No aplica*	*Alta= 0 Moderada= 0 Baja= 1 Muy baja= 14*	*No aplica*	*No aplica*
Revision sistematica	*No aplica*	*No aplica*	*No aplica*	*Alta= 0 Moderada= 0 Baja=1 Muy baja=2*	*No aplica*	*No aplica*

Tabla 4. Riesgo de sesgos y calidad de evidencia según tipos de estudios encontrados

Heterogeneidad

La falta de heterogeneidad fue el principal problema observado en esta revisión, solo con analizar los metanalisis y los artículos primarios identificados, se observó que no cumplían con los criterios de homogeneidad suficientes para siquiera haber

realizado un metanalisis, inclusive en uno de estos encontramos con que no lo precedió una revisión sistemática. Algunos de estos metanalisis abordaron artículos mixtos, entre los que se destacan mezclas entre casos y controles y artículos de cohorte, inclusive 1 lo hizo solo a partir de cross sectional. En general creemos que frente a la heterogeneidad de los artículos detectados en esta revisión, una revisión sistematica con síntesis cualitativa de datos, fue una mejor opción para responder las preguntas de investigación, como lo demostraron los artículos de este tipo revisados.

Con respecto a los demás tipos de artículos encontramos múltiples artículos que combinan definiciones entre leucemia mieloide aguda (LMA) y SMD, y en ellos no se hace una distinción en hallazgos o criterios diagnósticos.

Para finalizar inclusive detectamos una dificultad entre homogenizar resultados en factores específicos asociados, en el caso de factores como:

Tabaquismo: en donde los pacientes se les describía por número de cigarrillos/año/persona, por solo consumo sin identificar que tabaco era, o por cuanto tiempo estuvo expuesto.

Benceno: donde se dividía en algunos artículos por dosis, otros por tiempo y otros por lugar de exposición y las clasificaciones no concordaban

Canceres principalmente LNH, LH o cáncer de mama: en donde la aclaración de la radiación y/o los quimioterapéuticos se hacía por familias y no por fármaco especifico como tal, y las dosis de esquemas variaban entre ellos

Ocupacionales: donde en algunos artículos se limitaban a hablar de artículos relacionados por profesión, en otros inclusive se catalogaba como trabajo en ¨granja".

Pesticidas y solventes: en este factor en particular notamos como en casi ningún artículo se especificó por el tipo de pesticida o solvente usado, esto probablemente debido al sesgo de memoria al preguntar sobre el tema, donde los investigadores se vieron obligados a exponerlo de forma general, aumentando la heterogeneidad en este tópico

Discusión

Dada la ausencia de datos de factores de riesgo de síndrome mielodisplásico a nivel nacional e a nivel de Latinoamérica, se realizó este estudio con el objetivo de identificar sistemáticamente la evidencia disponible y la calidad de esta, sobre los factores de riesgo asociados al síndrome mielodisplásico, centrándonos en población adulta; ya que el síndrome mielodisplásico ha sido una entidad casi exclusiva de personas mayores de 70 años como se explicó anteriormente (18).

Sin embargo, se ha evidenciado que en los últimos años ha afectado también a población menor de 70 años (19), y se describe que es debido a la presencia de factores de riesgo que son usuales de encontrar en población adulta pero joven, como lo son enfermedades autoinmunes, uso de citotóxicos para neoplasias sólidas o hematológicas, y exposición a sustancias medioambientales.

El síndrome mielodisplásico se caracteriza por tener una supervivencia variable, siendo casi siempre menos del 50% a los 5 años, causando una importante morbimortalidad en población joven principalmente y afectando la calidad de vida y los años de vida productivos (20), por lo que es de sumar importancia conocer los factores de riesgo.

Durante la búsqueda el principal hallazgo es una alta dificultad para encontrar definiciones claras sobre el síndrome mielodisplásico, debido a que este ha

venido en constante investigación, modificando la clasificación y por ende los criterios diagnósticos.

A continuación, se va a discutir los hallazgos de esta revisión sistemática respecto a la hipótesis que se tenía permitiendo así mejorar algunas controversias de llenar vacíos en el conocimiento.

Las condiciones inflamatorias y autoinmunes se encuentran hasta en el 25% de los pacientes con síndrome mielodisplásico. Varía desde manifestaciones clínicas limitadas hasta enfermedades sistémicas afectando múltiples órganos (155) y además no todos las patologías autoinmunes no presentan la sintomatología o en otras palabras no cumple los criterios necesarios oficiales, como se observa en el estudio de O*mar Al Usttwani et al*. en una cohorte de 2466 casos encontró que el 15% de los pacientes con síndrome mielodisplásico tenían enfermedad autoinmune, siendo la principal vasculitis (126). Apoyando estos hallazgos nos encontramos también a varios estudios que muestran que hay entre 34%-50% más de probabilidad de desarrollar síndrome mielodisplásico en pacientes con enfermedad autoinmune (156) (153). Otras entidades que no se pueden quedar atrás son el síndrome Sjögren, enfermedad inflamatoria intestinal (principalmente la colitis ulcerativa), y la psoriasis, ya que tienen riesgo de desarrollar síndrome mielodisplásico (157)(153).

Los principales medicamentos usados para enfermedades autoinmunes que se relacionan con el desarrollo de síndrome mielodisplásico son azatioprina y

ciclofosfamida, ambos con una probabilidad mayor al 100% respecto a los pacientes que no la usan, según anota *Natalie Ertz-Archambault* en su estudio de casos y controles (158). lo que despierta la pregunta ¿Se está presente una variable confusora?, pero dicha pregunta con el tipo de literatura disponible, viendo la prevalencia alta de reportes de caso en la rama de medicamentos citotóxicos y enfermedad autoinmunes, y además dificultades para mediciones de las exposiciones, llevan a una alta probabilidad de sesgos y de heterogeneidad en las búsquedas que hacen la resolución de esta dicotomíia difícil.

Por otro lado, los medicamentos citotóxicos se usan también para condiciones neoplásicas u otros tipos de situaciones, donde se requiere suprimir el sistema inmune, generalmente utilizados a dosis más altas, generando más daño al ADN y por ende a la célula madre. Dentro de estos fármacos encontramos varios grupos responsables del desarrollo de síndrome mielodisplásico en la búsqueda. Hay ciertos medicamentos que interfieren de varias formas en la síntesis del ADN, como los reconocidos inhibidores de topoisomerasa II como por ejemplo la mitoxantrona usada no solo en cáncer de mama sino también cáncer de próstata y en esclerosis múltiple, que se ha visto aumento de riesgo considerable de desarrollo de síndrome mielodisplásico, al igual que las antraciclinas pero en menor medida (100).

No solo el cáncer de mama ni de próstata son los responsables del uso de los citotóxicos que causan síndrome mielodisplásico, pues en un estudio de cohorte realizado recientemente, se observó que el riesgo de desarrollar síndrome mielodisplásico en pacientes expuestos a quimioterapia para todas las neoplasias sólidas (excepto de colon) era mayor de desarrollar dicho síndrome, el cual fue estadísticamente significativo (80) (13). Y además irónicamente hay casos también de pacientes con leucemia linfoblástica aguda que desarrollan síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide aguda posterior a la terapia con citotóxicos; lo que permite plantear la siguiente pregunta ¿Acaso este síndrome pudiera ser considerado como un posible efecto a posteriori de los medicamentos quimoterapéuticos usados en las patologías primarias o hay alguna disregulación inmune que afecte y posibilite esta situación ? Durante la investigación se observó que esto ya se ha comenzado a evaluar pero en estudios con cohortes pediátricas y ciertas cohortes de pacientes con cáncer de mama como se observó anteriormente pero con la diferencia en la medición de la exposición se cuestiona la calidad de esta evidencia (118)(159).

Dentro de los factores medioambientales se encuentra mucha controversia, a pesar de que cuenta con diseños mas robustos para responder la pregunta como lo son casos y controles, e incluso con diseños como revisiones sistemáticas, donde el benceno es el factor que presenta más evidencia junto con tabaco pero elementos como metales pesados, pesiticidas, insecticidas, y fungicidas en

comparación con los anteriores, presentan investigaciones donde simplemente reciben una mención y solo unos cuantos estudios donde se profundiza sobre esto.

Añadido a lo anterior, se observa que la distribución de la literatura en esta área, esta concentrada en un período antes de 2010, generando que algunos conocimientos estubieran poco disponibles ya que pertenecían a revistas ya inexistentes o los estudios no habían sido digitalizados.

Para terminar, como es bien sabido, que para soportar asociaciones causales se deben tener a disposición estudios de cohorte e idealmente que sean prospectivos, pero también se puede establecer con estudios de cohorte retrospectiva y estudios de casos y controles. Con lo anterior, se puede concluir que respecto a este tema si bien sí hay evidencia, es poca, ya que, en la mayoría de los estudios encontrados de los listados anteriormente, hay factores confusores (como por ejemplo mutaciones genéticas, infecciones, sobrelapamiento de factores de riesgo, entre otros), que no permite sacar una conclusión muy robusta, ya que el síndrome mielodisplásico podría deberse a solo un factor de riesgo en específico o por el contrario a muchos factores de riesgo presentes en el mismo momento. Además de que la mayoría de estudios encontrados se trataron de reporte/serie de casos y estudios transversales, tipos de artículos que no son los ideales para demostrar asociación.

Limitaciones

Al tratarse de un estudio secundario de síntesis de evidencia, como principal limitación conlleva a que se pueden cometer sesgos, principalmente de información, ya que hay falta de disponibilidad de varios artículos que no estaban digitalizados ni en forma física.

Además el motor de búsqueda de google académico tenía un error ya que no permitió continuar de la página 100 en cada estrategia.

Fortalezas

Por medio de esta revisión sistemática exploratoria se recopiló la gran mayoría de evidencia que demuestra los factores de riesgo mencionados. Se analizaron artículos importantes de forma rigurosa y exhaustiva, llevando a recorrer múltiples años de escritura y conocimiento, lo que nos lleva a concluir la necesidad de priorizar la investigación de efectos de fármacos, factores medioambientales y enfermedades autoinmunes, principalmente consecuencias oncológicas, en este caso, síndrome mielodisplásico, para así plantear estrategias de evaluación, tamizaje y prevención.

Implicaciones para la práctica clínica y perspectivas en investigaciones futuras

Bajo el lente del constante movimiento en el ámbito hospitalario y la renovación de conocimientos en el sector salud, las complicaciones asociadas a los factores de riesgo en el desarrollo de síndrome mielodisplásico, son grandes aportes que nos cuestionan a la importancia de considerar y priorizar patologías tan

prevalentes en nuestro medio, para así afianzar y renovar conocimientos que nos ayuden a mejorar nuestra práctica clínica, llevando a promover perspectivas de futuras investigaciones en el seguimiento adecuado y exhaustivo de nuestros pacientes, considerando bajo los parámetros planteados el tiempo de exposición a dichos factores.

Recomendaciones

Se deben plantear estrategias de seguimiento y prevención en la exposición a agentes tóxicos tanto en el ámbito laboral como hospitalario y ambulatorio, bajo el lente del sistema de salud guiando a promover la educación integral en nuestra población tanto médica como no, con el fin de priorizar y producir estudios de mayor calidad para así implementar una atención óptima del paciente, con el fin de cubrir y actualizar bibliografía en los facotres de riesgo, tamizaje, diagnóstico y seguimiento del síndrome mielodiplásico.

Conclusiones

El síndrome mielodisplásico al ser una patología hemato oncológica, provee una gran importancia dado la severidad de la enfermedad como complicación directa de dichos factores enunciados anteriormente.

Bajo el lente de esta revisión sistemática exploratoria, se concluye poca disponibilidad de bibliografía actualizada, lo que conlleva a cuestionamientos importantes en el tratamiento y seguimiento de los pacientes que presenten enfermedades autoinmunes, neoplasias sólidas o hematológicas, y exposición a factores medio ambientales, para así evitar el desarrollo del síndrome mielodisplásico, sin embargo nos mostró, a pesar de ser poca, información importante, en donde sí se pudo concluir que la presencia de entidades autoinmunes, uso de ciertos citotóxicos y exposición a algunos factores medio ambientales son responsables del síndrome mielodisplásico, y como es bien sabido, se debe tener una alta sospecha clínica ya que las manifestaciones son tardías y en etapas avanzadas, donde el tratamiento pudiera ser ineficaz.

Se debe entonces incentivar a la constante investigación para continuar llenando los vacíos, y así impactar en la morbimortalidad de estos pacientes.

Bibliografía

1. Gibson CJ, Ebert BL, Steensma DP. Myelodysplastic Syndromes. En: Hematology [Internet]. Elsevier; 2018 [citado 7 de noviembre de 2020]. p. 944-969.e13. Disponible en: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323357623000603

2. Rodríguez JH, Acosta IDL. Actualización en síndromes mielodisplásicos (SMD). 2011;18.

3. Prates D, Virginia M. Síndromes mielodisplásicos. 2012; 22.

4. Arias-Mira DE. Síndrome de deleción del 5q. Rev Hematol Mex. 3 de abril de 2020;21(1):56-60.

5. Delgado F, D N. Síndromes mielodisplásicos: una mirada al último decenio. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia. diciembre de 2016;32(4):0-0.

6. Sara Inés Jiménez Sanguino. Síndrome mielodisplásico Un reto en medicina clínica-hematología. Acta Med Colo m b Vol. 41 N° 1 ~ 2016;

7. Méndez JRL, Hernández MC, Ceballos EC, Alfaro CC, Martínez MB, Ibarra AAB, et al. Síndromes Mielodisplásicos. 2011:4.

8. Figueroa GEM, Espinosa D, Casas C, Abello V, Solano MH. Caracterización clínica de los pacientes con síndrome mielodisplásico. Acta Médica Colombiana. 23 de junio de 2016;41(1):36-41.

9. Crisp R, Glam on behalf of the L-AG for MS, Grille S, Glam on behalf of the L-AG for MS, Belli C, Glam on behalf of the L-AG for MS, et al. Myelodysplastic syndromes in Latin America: state of the art. Blood Adv. 30 de noviembre de 2018;2(Supplement_1):60-2.

10. Beelte S, Haas R, Germing U, Jansing P-J. [Paradigm change in the assessment of myeloid and lymphoid neoplasms associated with occupational benzene exposure]. Med Klin (Munich). 15 de marzo de 2009;104(3):197-203.

11. West RR, Stafford DA, White AD, Bowen DT, Padua RA. Cytogenetic abnormalities in the myelodysplastic syndromes and occupational or environmental exposure. Blood. 15 de marzo de 2000;95(6):2093-7.

12. Rodella S, Ciccone G, Rege-Cambrin G, Vineis P. Cytogenetics and occupational exposures in acute nonlymphocytic leukemia and myelodysplastic syndrome. Working Group on the Epidemiology of Hematolymphopoietic Malignancies in Italy. Scandinavian Journal of Work, Environment & Health. 1993;19(6):369-74.

13. Morton LM, Dores GM, Schonfeld SJ, Linet MS, Sigel BS, Lam CJK, et al. Association of Chemotherapy for Solid Tumors With Development of Therapy-Related Myelodysplastic

Syndrome or Acute Myeloid Leukemia in the Modern Era. JAMA Oncol. 1 de marzo de 2019;5(3):318.

14. Boddu P, Zeidan AM. Myeloid disorders after autoimmune disease. Best Pract Res Clin Haematol. marzo de 2019;32(1):74-88.

15. Ertz-Archambault N, Kosiorek H, Taylor GE, Kelemen K, Dueck A, Castro J, et al. Association of Therapy for Autoimmune Disease With Myelodysplastic Syndromes and Acute Myeloid Leukemia. JAMA Oncol. 1 de julio de 2017;3(7):936.

16. Niemeyer CM, Mecucci C. Practical considerations for diagnosis and management of patients and carriers. Seminars in Hematology. abril de 2017;54(2):69-74.

17. Cazzola M. Myelodysplastic Syndromes. New England Journal of Medicine. 1 de octubre de 2020;383(14):1358-74.

18. Zeidan AM, Shallis RM, Wang R, Davidoff A, Ma X. Epidemiology of myelodysplastic syndromes: Why characterizing the beast is a prerequisite to taming it. Blood Reviews. 1 de marzo de 2019;34:1-15.

19. Chang KL, O'Donnell MR, Slovak ML, Dagis AC, Arber DA, Niland JC, et al. Primary myelodysplasia occurring in adults under 50 years old: a clinicopathologic study of 52 patients. Leukemia. abril de 2002;16(4):623-31.

20. Ma X. Epidemiology of Myelodysplastic Syndromes. The American Journal of Medicine. julio de 2012;125(7):S2-5.

21. Myelodysplastic Syndrome Early Detection, Diagnosis, and Staging [Internet]. [citado 14 de noviembre de 2020]. Disponible en: https://www.cancer.org/cancer/myelodysplastic-syndrome/detection-diagnosis-staging.html

22. Handa S, Petrone G, Gupta K, Khan A, Sidhu JS, Rajeeve S. Myelodysplastic Syndromes: Trends in Mortality, Costs of Hospitalizations, Length of Stay and Rate of Complications. Blood. 13 de noviembre de 2019;134(Supplement_1):1725-1725.

23. Candelaria M, Carmona-González CA, Palacios-Campos A, Labardina-Mendez J. Manual de Oncología. 6 edición. McGraw-Hill Medical; 2020

24. Descatha A, Jenabian A, Conso F, Ameille J. Occupational Exposures and Haematological Malignancies: Overview on Human Recent Data. Cancer Causes Control. octubre de 2005;16(8):939-53.

25. Wells RA, Buckstein R, Rezmovitz J. Myelodysplastic syndrome. CMAJ. 12 de julio de 2016;188(10):751.

26. GLAM - Grupo Latinoamericano De Síndromes Mielodisplásicos [Internet]. [citado 7 de noviembre de 2020]. Disponible en: http://www.grupoglam.org/

27. Ye X, Chen D, Zheng Y, Wu C, Zhu X, Huang J. The incidence, risk factors, and survival of acute myeloid leukemia secondary to myelodysplastic syndrome: A population-based study. Hematological Oncology. 2019;37(4):438-46.

28. Sweeney MR, Applebaum KM, Arem H, Braffett BH, Poynter JN, Robien K. Medical Conditions and Modifiable Risk Factors for Myelodysplastic Syndrome: A Systematic Review. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1 de septiembre de 2019;28(9):1502-17.

29. Irons RD, Stillman WS. The process of leukemogenesis. Environ Health Perspect. diciembre de 1996;104(Suppl 6):1239-46.

30. R Snyder, G Witz, B D Goldstein. The toxicology of benzene. Environmental Health Perspectives. Abril de 1993;100:293-306

31. Benzene - PubMed [Internet]. [citado 15 de marzo de 2021]. Disponible en: https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ces.idm.oclc.org/21850108/

32. Linet M S, Yin S N, Travis L B, Li C Y, Zhang Z N, Li D G, et al. Clinical features of hematopoietic malignancies and related disorders among benzene-exposed workers in China. Benzene Study Group. Environmental Health Perspectives. 1 de diciembre de 1996;104(suppl 6):1353-64.

33. Utterback DF, Rinsky RA. Benzene exposure assessment in rubber hydrochloride workers: A critical evaluation of previous estimates. American Journal of Industrial Medicine. 1995;27(5):661-76.

34. Schnatter AR, Glass DC, Tang G, Irons RD, Rushton L. Myelodysplastic Syndrome and Benzene Exposure Among Petroleum Workers: An International Pooled Analysis. J Natl Cancer Inst. 21 de noviembre de 2012;104(22):1724-37.

35. Li W, Schnatter AR. Benzene risk assessment: does new evidence on myelodysplastic syndrome justify a new approach? Critical Reviews in Toxicology. 3 de julio de 2018;48(6):417-32.

36. Avgerinou C, Giannezi I, Theodoropoulou S, Lazaris V, Kolliopoulou G, Zikos P, et al. Occupational, dietary, and other risk factors for myelodysplastic syndromes in Western Greece. Hematology. 9 de agosto de 2017;22(7):419-29.

37. Jin J, Yu M, Hu C, Ye L, Xie L, Jin J, et al. Pesticide Exposure as a Risk Factor for Myelodysplastic Syndromes: A Meta-Analysis Based on 1,942 Cases and 5,359 Controls. Hayley S, editor. PLoS ONE. 21 de octubre de 2014;9(10):e110850.

38. Tchounwou PB, Yedjou CG, Patlolla AK, Sutton DJ. Heavy Metals Toxicity and the Environment. EXS. 2012;101:133-64.

39. Ma S. The epidemiology of myelodysplastic syndromes. Hematol Oncol Clin North Am. 1 de abril de 2010;24(2):287-94.

40. Exposición a la radiación [Internet]. National Library of Medicine; [citado 23 de marzo de 2021]. Disponible en: https://medlineplus.gov/spanish/radiationexposure.html

41. Protection (ICNIRP)1 IC on N-IR. Principles for Non-Ionizing Radiation Protection. Health Physics. mayo de 2020;118(5):477-82.

42. Nikitaki Z, Mavragani IV, Laskaratou DA, Gika V, Moskvin VP, Theofilatos K, et al. Systemic mechanisms and effects of ionizing radiation: A new old paradigm of how the bystanders and distant can become the players. Seminars in Cancer Biology. 1 de junio de 2016;37-38:77-95.

43. Graubert T. Therapy-Related Myelodysplastic Syndrome: Models and Genetics. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 1 de enero de 2010;16(1, Supplement):S45-7.

44. Radiology (ACR) RS of NA (RSNA) and AC of. Dosis de radiación en exámenes de rayos X y TAC [Internet]. [citado 23 de marzo de 2021]. Disponible en: https://www.radiologyinfo.org/sp/info.cfm?pg=safety-xray

45. Kimura A. [Radiation associated leukemia and myelodysplastic syndrome]. Nihon Rinsho. marzo de 2012;70(3):431-5.

46. Nenova I, Grudeva-Popova J. Carcinogenic potential of antitumor therapies - is the risk predictable? :7.

47. Shenolikar R, Durden E, Meyer N, Lenhart G, Moore K. Incidence of secondary myelodysplastic syndrome (MDS) and acute myeloid leukemia (AML) in patients with ovarian or breast cancer in a real-world setting in the United States. Gynecologic Oncology. 1 de noviembre de 2018;151(2):190-5.

48. Ciccone G, Mirabelli D, Levis A, Gavarotti P, Rege-Cambrin G, Davico L, et al. Myeloid leukemias and myelodysplastic syndromes: chemical exposure, histologic subtype and cytogenetics in a case-control study. Cancer Genet Cytogenet. 15 de julio de 1993;68(2):135-9.

49. Scandinavian Journal of Work, Environment & Health - Electromagnetic fields and health effects-epidemiologic studies of cancer,... [Internet]. [citado 23 de marzo de 2021]. Disponible en: https://www.sjweh.fi/show_abstract.php?abstract_id=792

50. Little MP, Wakeford R, Borrego D, French B, Zablotska LB, Adams MJ, et al. Leukaemia and myeloid malignancy among people exposed to low doses (<100 mSv) of ionising radiation

during childhood: a pooled analysis of nine historical cohort studies. Lancet Haematol. agosto de 2018;5(8):e346-58.

51. Mundt KA, Dell LD, Boffetta P, Beckett EM, Lynch HN, Desai VJ, et al. The importance of evaluating specific myeloid malignancies in epidemiological studies of environmental carcinogens. BMC Cancer. 6 de marzo de 2021;21(1):227.

52. McNerney ME, Godley LA, Le Beau MM. Therapy-Related Myeloid Neoplasms: When Genetics and Environment Collide. Nat Rev Cancer. 24 de agosto de 2017;17(9):513-27.

53. Smith RE. Risk for the development of treatment-related acute myelocytic leukemia and myelodysplastic syndrome among patients with breast cancer: review of the literature and the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. Clin Breast Cancer. octubre de 2003;4(4):273-9.

54. Grignano E, Jachiet V, Fenaux P, Ades L, Fain O, Mekinian A. Autoimmune manifestations associated with myelodysplastic syndromes. Ann Hematol. 1 de noviembre de 2018;97(11):2015-23.

55. Glenthøj A, Ørskov AD, Hansen JW, Hadrup SR, O'Connell C, Grønbæk K. Immune Mechanisms in Myelodysplastic Syndrome. International Journal of Molecular Sciences. junio de 2016;17(6):944.

56. Bannon SA, DiNardo CD. Hereditary Predispositions to Myelodysplastic Syndrome. International Journal of Molecular Sciences. junio de 2016;17(6):838.

57. Ogawa S. Genetics of MDS. Blood. 7 de marzo de 2019;133(10):1049-59.

58. Sallman DA, List A. The central role of inflammatory signaling in the pathogenesis of myelodysplastic syndromes. Blood. 7 de marzo de 2019;133(10):1039-48.

59. Bennett JM. Changes in the Updated 2016: WHO Classification of the Myelodysplastic Syndromes and Related Myeloid Neoplasms. Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia. noviembre de 2016;16(11):607-9.

60. Chapter 25: Assessing risk of bias in a non-randomized study [Internet]. [citado 4 de noviembre de 2021]. Disponible en: https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-25

61. Aguayo-Albasini JL, Flores-Pastor B, Soria-Aledo V. Sistema GRADE: clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación. Cir Esp. 1 de febrero de 2014;92(2):82-8.

62. Verma D, O'Brien S, Thomas D, Faderl S, Koller C, Pierce S, et al. Therapy-related acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome in patients with acute lymphoblastic

leukemia treated with the hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone regimens. Cancer. 1 de enero de 2009;115(1):101-6.

63. Nitecki R, Melamed A, Gockley AA, Floyd J, Krause KJ, Coleman RL, et al. Incidence of myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia in patients receiving poly-ADP ribose polymerase inhibitors for the treatment of solid tumors: A meta-analysis of randomized trials. Gynecologic Oncology. junio de 2021;161(3):653-9.

64. Huh HJ, Lee SH, Yoo KH, Sung KW, Koo HH, Kim K, et al. Therapy-Related Myeloid Neoplasms in 39 Korean Patients: A Single Institution Experience. Ann Lab Med. marzo de 2013;33(2):97-104.

65. Barlogie B, Tricot G, Haessler J, van Rhee F, Cottler-Fox M, Anaissie E, et al. Cytogenetically defined myelodysplasia after melphalan-based autotransplantation for multiple myeloma linked to poor hematopoietic stem-cell mobilization: the Arkansas experience in more than 3,000 patients treated since 1989. Blood. 1 de enero de 2008;111(1):94-100.

66. Kristinsson SY, Björkholm M, Hultcrantz M, Derolf ÅR, Landgren O, Goldin LR. Chronic immune stimulation might act as a trigger for the development of acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndromes. J Clin Oncol. 20 de julio de 2011;29(21):2897-903.

67. Park JK, Choi IA, Lee EY, Song YW, Lee EB. Incidence of malignancy in Takayasu arteritis in Korea. Rheumatol Int. abril de 2014;34(4):517-21.

68. Chuah TY, Lui NL. Relapsing polychondritis in Singapore: a case series and review of literature. Singapore Med J. abril de 2017;58(4):201-5.

69. Marie I, Guillevin L, Menard J-F, Hatron PY, Cherin P, Amoura Z, et al. Hematological malignancy associated with polymyositis and dermatomyositis. Autoimmun Rev. julio de 2012;11(9):615-20.

70. Richter JG, Gossen P, Germing U, Blum S, Hildebrandt B, Braunstein S, et al. [Rationale for bone marrow examination in patients with inflammatory rheumatic diseases]. Wien Klin Wochenschr. 2009;121(21-22):690-9.

71. Toro-Jiménez LA, Cáceres W, Mejías E. Are monoclonal gammopathies in rheumatoid arthritis predictive for lymphoproliferative disorders? J Clin Rheumatol. octubre de 2002;8(5):243-6.

72. Goldberg H, Lusk E, Moore J, Nowell PC, Besa EC. Survey of exposure to genotoxic agents in primary myelodysplastic syndrome: correlation with chromosome patterns and data on patients without hematological disease. Cancer Res. 1 de noviembre de 1990;50(21):6876-81.

73. Reiss J, Link B, Ruan J, Furman R, Md M, Leonard J, et al. Long-term follow up of rates of secondary malignancy and late relapse of two trials using radioimmunotherapy consolidation

following induction chemotherapy for previously untreated indolent lymphoma. Leukemia & lymphoma. 13 de febrero de 2015;56:1-17.

74. Wang P, Liu H, Jiang T, Yang J. Cigarette Smoking and the Risk of Adult Myeloid Disease: A Meta-Analysis. PLOS ONE. 4 de septiembre de 2015;10(9):e0137300.

75. Du Y, Fryzek J, Sekeres M, Taioli E. Smoking and alcohol intake as risk factors for myelodysplastic syndromes (MDS). Leukemia research. 1 de septiembre de 2009;34:1-5.

76. Tong H, Hu C, Yin X, Yu M, Yang J, Jin J. A Meta-Analysis of the Relationship between Cigarette Smoking and Incidence of Myelodysplastic Syndromes. PLoS One. 2013;8(6):e67537.

77. Bowen DT. Occupational and environmental etiology of MDS. Best Pract Res Clin Haematol. diciembre de 2013;26(4):319-26.

78. Zhang L, Wang SA. A focused review of hematopoietic neoplasms occurring in the therapy-related setting. Int J Clin Exp Pathol. 15 de junio de 2014;7(7):3512-23.

79. Son MY, Deng C-X, Hoeijmarkers JH, Rebel VI, Hasty P. A mechanism for 1,4-Benzoquinone-induced genotoxicity. Oncotarget. 19 de julio de 2016;7(29):46433-47.

80. Malmgren JA, Calip GS, Pyott SM, Atwood MK, Kaplan HG. Therapy-related myelodysplastic syndrome following primary breast cancer. Leukemia Research. agosto de 2016;47:178-84.

81. Inoue Y, Nakamura T, Nakanishi H, Oishi M, Hongo F, Okihara K, et al. Therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome among refractory germ cell tumor patients. Int J Urol. julio de 2018;25(7):678-83.

82. Pedersen-Bjergaard J, Daugaard G, Hansen SW, Rørth M, Philip P, Larsen SO. Increased risk of myelodysplasia and leukaemia after etoposide, cisplatin, and bleomycin for germ-cell tumours. The Lancet. 10 de agosto de 1991;338(8763):359-63.

83. Ong DM, Farrugia H, Wei A. Therapy-related acute myeloid leukaemia and myelodysplastic syndrome in Victoria, Australia 2003–2014. Internal Medicine Journal. 2018;48(7):822-9.

84. Jabagi MJ, Goncalves A, Vey N, Le Tri T, Zureik M, Dray-Spira R. Risk of Hematologic Malignant Neoplasms after Postoperative Treatment of Breast Cancer. Cancers (Basel). 29 de septiembre de 2019;11(10):1463.

85. Sobecks RM, Le Beau MM, Anastasi J, Williams SF. Myelodysplasia and acute leukemia following high-dose chemotherapy and autologous bone marrow or peripheral blood stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. junio de 1999;23(11):1161-5.

86. El-Fattah MA. Clinical Features and Outcomes of 666 Cases with Therapy-Related Myelodysplastic Syndrome (t-MDS). Indian J Hematol Blood Transfus. 1 de enero de 2018;34(1):83-90.

87. Cremin P, Flattery M, McCann SR, Daly PA. Myelodysplasia and acute myeloid leukaemia following adjuvant chemotherapy for breast cancer using mitoxantrone and methotrexate with or without mitomycin. Ann Oncol. 1996;745-6.

88. Montoro J, Gallur L, Merchán B, Molero A, Roldán E, Martínez-Valle F, et al. Autoimmune disorders are common in myelodysplastic syndrome patients and confer an adverse impact on outcomes. Ann Hematol. agosto de 2018;97(8):1349-56.

89. Papageorgiou A, Ziakas PD, Tzioufas AG, Voulgarelis M. Indications for bone marrow examination in autoimmune disorders with concurrent haematologic alterations. Clin Exp Rheumatol. febrero de 2013;31(1):76-83.

90. Putzki N, Knipp S, Ramczykowski T, Vago S, Germing U, Diener HC, et al. Secondary myelodysplastic syndrome following long-term treatment with azathioprine in patients with multiple sclerosis. Mult Scler. junio de 2006;12(3):363-6.

91. Ghoufi L, Ortonne N, Ingen-Housz-Oro S, Barhoumi W, Begon E, Haioun C, et al. Histiocytoid Sweet Syndrome Is More Frequently Associated With Myelodysplastic Syndromes Than the Classical Neutrophilic Variant: A Comparative Series of 62 Patients. Medicine (Baltimore). abril de 2016;95(15):e3033.

92. Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, de Groot K, Rudert H, Nölle B, et al. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long-term outcome in 155 patients. Arthritis Rheum. mayo de 2000;43(5):1021-32.

93. McCarthy CJ, Sheldon S, Ross CW, McCune WJ. Cytogenetic abnormalities and therapy-related myelodysplastic syndromes in rheumatic disease. Arthritis Rheum. agosto de 1998;41(8):1493-6.

94. Fain O, Hamidou M, Cacoub P, Godeau B, Wechsler B, Pariès J, et al. Vasculitides associated with malignancies: analysis of sixty patients. Arthritis Rheum. 15 de diciembre de 2007;57(8):1473-80.

95. Iwanaga M, Hsu W-L, Soda M, Takasaki Y, Tawara M, Joh T, et al. Risk of myelodysplastic syndromes in people exposed to ionizing radiation: a retrospective cohort study of Nagasaki atomic bomb survivors. J Clin Oncol. 1 de febrero de 2011;29(4):428-34.

96. Radivoyevitch T, Dean RM, Shaw BE, Brazauskas R, Tecca HR, Molenaar RJ, et al. Risk of Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome After Autotransplants for Lymphomas and Plasma Cell Myeloma. Leuk Res. noviembre de 2018;74:130-6.

97. Mukherjee S, Reddy CA, Ciezki JP, Abdel-Wahab M, Tiu RV, Copelan E, et al. Risk for developing myelodysplastic syndromes in prostate cancer patients definitively treated with radiation. J Natl Cancer Inst. marzo de 2014;106(3):djt462.

98. Kaplan H, Malmgren J, De Roos AJ. Risk of myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia post radiation treatment for breast cancer: a population-based study. Breast Cancer Res Treat. febrero de 2013;137(3):863-7.

99. Jabagi MJ, Vey N, Goncalves A, Le Tri T, Zureik M, Dray-Spira R. Risk of secondary hematologic malignancies associated with breast cancer chemotherapy and G-CSF support: A nationwide population-based cohort. Int J Cancer. 15 de enero de 2021;148(2):375-84.

100. Le Deley M-C, Suzan F, Cutuli B, Delaloge S, Shamsaldin A, Linassier C, et al. Anthracyclines, Mitoxantrone, Radiotherapy, and Granulocyte Colony-Stimulating Factor: Risk Factors for Leukemia and Myelodysplastic Syndrome After Breast Cancer. JCO. 20 de enero de 2007;25(3):292-300.

101. Metayer C, Curtis RE, Vose J, Sobocinski KA, Horowitz MM, Bhatia S, et al. Myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia after autotransplantation for lymphoma: a multicenter case-control study. Blood. 1 de marzo de 2003;101(5):2015-23.

102. Gillis NK, Ball M, Zhang Q, Ma Z, Zhao Y, Yoder SJ, et al. Clonal haemopoiesis and therapy-related myeloid malignancies in elderly patients: a proof-of-concept, case-control study. Lancet Oncol. enero de 2017;18(1):112-21.

103. Lv L, Lin G, Gao X, Wu C, Dai J, Yang Y, et al. Case-control study of risk factors of myelodysplastic syndromes according to World Health Organization classification in a Chinese population. Am J Hematol. febrero de 2011;86(2):163-9.

104. Sun L-M, Lin C-L, Lin M-C, Liang J-A, Kao C-H. Radiotherapy- and Chemotherapy-Induced Myelodysplasia Syndrome. Medicine (Baltimore). 1 de mayo de 2015;94(17):e737.

105. Yarosh R, Roesler MA, Murray T, Cioc A, Hirsch B, Nguyen P, et al. Risk factors for de novo and therapy-related myelodysplastic syndromes (MDS). Cancer Causes Control. marzo de 2021;32(3):241-50.

106. Ertz-Archambault N, Kosiorek H, Taylor GE, Kelemen K, Dueck A, Castro J, et al. Association of Therapy for Autoimmune Disease With Myelodysplastic Syndromes and Acute Myeloid Leukemia. JAMA Oncol. 1 de julio de 2017;3(7):936-43.

107. Wilson AB, Neogi T, Prout M, Jick S. Relative risk of myelodysplastic syndromes in patients with autoimmune disorders in the General Practice Research Database. Cancer Epidemiol. 1 de octubre de 2014;38(5):544-9.

108. Hussein S, Mohamed D, Hafez R. Risk factors of hematological malignancies in Upper Egypt: a case–control study. Egypt J Intern Med. junio de 2019;31(2):171-7.

109. Nisse C, Haguenoer JM, Grandbastien B, Preudhomme C, Fontaine B, Brillet JM, et al. Occupational and environmental risk factors of the myelodysplastic syndromes in the North of France. Br J Haematol. marzo de 2001;112(4):927-35.

110. Avgerinou C, Giannezi I, Theodoropoulou S, Lazaris V, Kolliopoulou G, Zikos P, et al. Occupational, dietary, and other risk factors for myelodysplastic syndromes in Western Greece. Hematology. agosto de 2017;22(7):419-29.

111. Strom SS, Gu Y, Gruschkus SK, Pierce SA, Estey EH. Risk factors of myelodysplastic syndromes: a case–control study. Leukemia. noviembre de 2005;19(11):1912-8.

112. Pekmezovic T, Suvajdzic Vukovic N, Kisic D, Grgurevic A, Bogdanovic A, Gotic M, et al. A case-control study of myelodysplastic syndromes in Belgrade (Serbia Montenegro). Ann Hematol. agosto de 2006;85(8):514-9.

113. Rigolin GM, Cuneo A, Roberti MG, Bardi A, Bigoni R, Piva N, et al. Exposure to myelotoxic agents and myelodysplasia: case–control study and correlation with clinicobiological findings. British Journal of Haematology. 1998;103(1):189-97.

114. Björk J, Albin M, Mauritzson N, Strömberg U, Johansson B, Hagmar L. Smoking and myelodysplastic syndromes. Epidemiology. mayo de 2000;11(3):285-91.

115. Björk J, Johansson B, Broberg K, Albin M. Smoking as a risk factor for myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia and its relation to cytogenetic findings: a case-control study. Leuk Res. junio de 2009;33(6):788-91.

116. Dalamaga M, Petridou E, Cook FE, Trichopoulos D. Risk factors for myelodysplastic syndromes: a case-control study in Greece. Cancer Causes Control. septiembre de 2002;13(7):603-8.

117. Ogasawara T, Yasuyama M, Kawauchi K. Therapy-related myelodysplastic syndrome with monosomy 5 after successful treatment of acute myeloid leukemia (M2). Am J Hematol. junio de 2005;79(2):136-41.

118. Jang GD, Kim SW, Suh CW, Kim EK, Bahng HS, Jeong YH, et al. A Case of Treatment-Related Myelodysplastic syndrome and Acute Myelogenous Leukemia Following High-Dose Chemotherapy with Autologous Stem Cell Transplantation for Non-Hodgkin's Lymphoma. J Korean Med Sci. 2002;17(4):555.

119. Takagi H, Ichigo S, Matsunami K, Takagi H, Ikeda T, Murase T, et al. Occurrence of myelodysplastic syndrome during paclitaxel- and carboplatin-based chemotherapy for

recurrent ovarian cancer: Case report. Open Journal of Obstetrics and Gynecology. 13 de marzo de 2013;3(2):720-6.

120. Kim YG, Cho SY, Park TS, Oh SH, Yoon H-J. Therapy-related myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia with del(7)(q22) in a patient with de novo AML. Ann Clin Lab Sci. 2011;41(1):79-83.

121. Sonawane S, Gadgil N, Margam S. Therapy related myelodysplastic syndrome: a case report and review of literature. Indian J Pathol Microbiol. junio de 2011;54(2):371-3.

122. Kamihara Y, Sato Y, Takada K, Okagawa Y, Iyama S, Sato T, et al. [Therapy-related myelodysplastic syndrome as a late adverse event of definitive chemoradiotherapy for esophageal and oropharyngeal cancer]. Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi. 2015;1664-73.

123. Athanasiadou A, Saloum R, Zorbas I, Tsompanakou A, Batsis I, Fassas A, et al. Therapy-related myelodysplastic syndrome with monosomy 5 and 7 following successful therapy for acute promyelocytic leukemia with anthracyclines. Leuk Lymphoma. diciembre de 2002;43(12):2409-11.

124. Roboz GJ, Bennett JM, Coleman M, Ritchie EK, Furman RR, Rossi A, et al. Therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia following initial treatment with chemotherapy plus radioimmunotherapy for indolent non-Hodgkin lymphoma. Leuk Res. agosto de 2007;31(8):1141-4.

125. Uemura M, Kasamatsu Y, Sawada M, Takemura S, Sugino S, Kondou M. [A case of secondary myelodysplastic syndrome following chemotherapy for lung cancer]. Nihon Kyobu Shikkan Gakkai zasshi. 1992;

126. Ustwani, Omar. Mylodysplastic syndromes and autoimmune diseases - Case series and review of literature. Leukemia Research. agosto de 2013;37(8):894-9.

127. Giagounidis A a. N, Haase S, Germing U, Heinsch M, Aul C. Autoimmune disorders in two patients with myelodysplastic syndrome and 5q deletion. Acta Haematol. 2005;113(2):146-9.

128. Iwadate H, Kobayashi H, Yano K, Watanabe H, Ikeda K, Ogawa K, et al. Therapy-related myelodysplastic syndrome following cyclophosphamide pulse and/or methotrexate therapy in a patient with systemic lupus erythematosus. Fukushima J Med Sci. diciembre de 2010;56(2):121-7.

129. Espinosa G, Font J, Muñoz-Rodríguez FJ, Cervera R, Ingelmo M. Myelodysplastic and myeloproliferative syndromes associated with giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: a coincidental coexistence or a causal relationship? Clin Rheumatol. agosto de 2002;21(4):309-13.

130. Kovacs E, Nemeth H, Telek B, Ujfalusi A, Balogh E, Pasztor E, et al. Behçet's disease in a patient with myelodysplastic syndrome. Clin Lymphoma Myeloma. diciembre de 2009;9(6):459-61.

131. Pagliuca A, Higgins E, Samson D, Humphries S, Mufti GJ. Prodromal cutaneous vasculitis in myelodysplastic syndromes. Br J Haematol. julio de 1990;75(3):444-6.

132. Kwong Y-L. Azathioprine: association with therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. J Rheumatol. marzo de 2010;37(3):485-90.

133. Frietsch JJ, Dornaus S, Neumann T, Scholl S, Schmidt V, Kunert C, et al. Paraneoplastic inflammation in myelodysplastic syndrome or bone marrow failure: case series with focus on 5-azacytidine and literature review. Eur J Haematol. septiembre de 2014;93(3):247-59.

134. Mekinian A, Grignano E, Braun T, Decaux O, Liozon E, Costedoat-Chalumeau N, et al. Systemic inflammatory and autoimmune manifestations associated with myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukaemia: a French multicentre retrospective study. Rheumatology (Oxford). febrero de 2016;55(2):291-300.

135. Thonhofer R, Kriessmayr M, Thonhofer U, Wipfler E, Uitz E, Bahadori B, et al. Rheumatoid arthritis patients with therapy-induced myelodysplastic syndrome present with long-term remission after recovery. Scand J Rheumatol. abril de 2007;36(2):149-51.

136. Rosenthal NS, Farhi DC. Myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia in connective tissue disease after single-agent chemotherapy. Am J Clin Pathol. noviembre de 1996;106(5):676-9.

137. Simonetta F, Posa M, Villard J, Marceau-Renaut A, Preudhomme C, Samii K, et al. Restoration of hematopoiesis in a case of myelodysplastic syndrome associated with systemic lupus erythematosus treated with rituximab. Ann Hematol. julio de 2015;94(7):1247-9.

138. Okamoto H, Teramura M, Kamatani N. Myelodysplastic syndrome associated with low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis. Ann Pharmacother. enero de 2004;38(1):172-3.

139. Diebold L, Rauh G, Jäger K, Löhrs U. Bone marrow pathology in relapsing polychondritis: high frequency of myelodysplastic syndromes. Br J Haematol. abril de 1995;89(4):820-30.

140. Barcellini W, Fattizzo B, Zaninoni A, Valli V, Ferri V, Gianelli U, et al. Clinical evolution of autoimmune cytopenias to idiopathic cytopenias/dysplasias of uncertain significance (ICUS/IDUS) and bone marrow failure syndromes. Am J Hematol. marzo de 2017;92(3):E26-9.

141. Cole M, Strair R. Acute Myelogenous Leukemia and Myelodysplasia Secondary to Breast Cancer Treatment: Case Studies and Literature Review. The American Journal of the Medical Sciences. 1 de enero de 2010;339(1):36-40.

142. Xu Y, Wang H, Zhou S, Yu M, Wang X, Fu K, et al. Risk of second malignant neoplasms after cyclophosphamide-based chemotherapy with or without radiotherapy for non-Hodgkin lymphoma. Leuk Lymphoma. julio de 2013;54(7):1396-404.

143. Lu M, Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Petri M, Manzi S, Urowitz MB, et al. Non-Lymphoma Hematological Malignancies in Systemic Lupus Erythematosus. Oncology. 2013;85(4):10.1159/000350165.

144. Cortegiani A, Ippolito M, Ingoglia G, Iozzo P, Giarratano A, Einav S. Update I. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine/hydroxychloroquine for COVID-19. J Crit Care. octubre de 2020;59:176-90.

145. Schnatter AR, Glass DC, Tang G, Irons RD, Rushton L. Myelodysplastic Syndrome and Benzene Exposure Among Petroleum Workers: An International Pooled Analysis. J Natl Cancer Inst. 21 de noviembre de 2012;104(22):1724-37.

146. Ciccone G, Mirabelli D, Levis A, Gavarotti P, Rege-Cambrin G, Davico L, et al. Myeloid leukemias and myelodysplastic syndromes: chemical exposure, histologic subtype and cytogenetics in a case-control study. Cancer Genet Cytogenet. 15 de julio de 1993;68(2):135-9.

147. West RR, Stafford DA, Farrow A, Jacobs A. Occupational and environmental exposures and myelodysplasia: a case-control study. Leuk Res. febrero de 1995;19(2):127-39.

148. Jin J, Yu M, Hu C, Ye L, Xie L, Jin J, et al. Pesticide exposure as a risk factor for myelodysplastic syndromes: a meta-analysis based on 1,942 cases and 5,359 controls. PLoS One. 2014;9(10):e110850.

149. Ornellas MH, Alves G, Rebelo P, Guimarães R, Souza H, Guimarães P, et al. Occupational exposures reported by patients with leukemia and myelodysplastic syndrome in Rio de Janeiro. 15 de junio de 2020;

150. Anderson LA, Pfeiffer RM, Landgren O, Gadalla S, Berndt SI, Engels EA. Risks of myeloid malignancies in patients with autoimmune conditions. Br J Cancer. 10 de marzo de 2009;100(5):822-8.

151. Copley GB, Schnatter AR, Armstrong TW, Irons RD, Chen M, Wang XQ, et al. Hospital-Based Case-Control Study of MDS Subtypes and Benzene Exposure in Shanghai. J Occup Environ Med. abril de 2017;59(4):349-55.

152. Papageorgiou SG, Kontaxis T, Bonakis A, Kalfakis N, Vassilopoulos D. Frequency and causes of early-onset dementia in a tertiary referral center in Athens. Alzheimer Dis Assoc Disord. diciembre de 2009;23(4):347-51.

153. Wilson AB, Neogi T, Prout M, Jick S. Relative risk of myelodysplastic syndromes in patients with autoimmune disorders in the General Practice Research Database. Cancer Epidemiology. octubre de 2014;38(5):544-9.

154. Morton LM, Dores GM, Schonfeld SJ, Linet MS, Sigel BS, Lam CJK, et al. Association of Chemotherapy for Solid Tumors With Development of Therapy-Related Myelodysplastic Syndrome or Acute Myeloid Leukemia in the Modern Era. JAMA Oncol. 1 de marzo de 2019;5(3):318-25.

155. Wolach O, Stone R. Autoimmunity and Inflammation in Myelodysplastic Syndromes. Acta Haematol. 2016;136(2):108-17.

156. Yarosh R, Roesler MA, Murray T, Cioc A, Hirsch B, Nguyen P, et al. Risk factors for de novo and therapy-related myelodysplastic syndromes (MDS). Cancer Causes Control. marzo de 2021;32(3):241-50.

157. Zhao S, Mao H, Wang H, Yu J. The relationship between myelodysplastic syndromes and autoimmune disorders. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi. 1 de junio de 2002;23(6):311-3.

158. Ertz-Archambault N, Kosiorek H, Taylor GE, Kelemen K, Dueck A, Castro J, et al. Association of Therapy for Autoimmune Disease With Myelodysplastic Syndromes and Acute Myeloid Leukemia. JAMA Oncol. 1 de julio de 2017;3(7):936.

159. Verma D, O'Brien S, Thomas D, Faderl S, Koller C, Pierce S, et al. Therapy-related acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome in patients with acute lymphoblastic leukemia treated with the hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone regimens: Therapy-related AML/MDS in Adult ALL. Cancer. 1 de enero de 2009;115(1):101-6.