



# **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**Fundación Clínica Médica Sur**

**“EPIDEMIOLOGÍA Y SUBTIPOS DE NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS  
EN PACIENTES ATENDIDOS EN UN HOSPITAL PRIVADO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO, DURANTE LOS AÑOS 2008-2015 ”**

**TESIS**

para obtener el grado de:

**ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

Presenta:

**DRA. TANIA MARCELA AGUADO VÁZQUEZ**

Tutor de tesis:

**DRA. MARCELA DEFFIS COURT**

Ciudad de México. Julio del 2016

## DEDICATORIA

*A mis padres:*

*Por ser el principio de mi historia.  
Por haberme llevado de la mano hasta la cima.*

*Al amor de mi vida:*

*Por compartir mis sueños.  
Por hacer de cada día un hermoso regalo.*

*A mis pacientes:*

*Por su paciencia.  
Por recordarme siempre la belleza de mi profesión.*

# ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN .....	1
II. MARCO TEÓRICO .....	3
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	20
IV. JUSTIFICACIÓN .....	20
V. OBJETIVOS .....	21
A. Objetivo principal .....	21
B. Objetivos secundarios .....	21
VI. MATERIALES Y MÉTODOS .....	22
A. Diseño del estudio .....	22
B. Criterios de inclusión .....	22
C. Criterios de exclusión .....	22
D. Recolección de la información .....	23
E. Variables .....	23
F. Análisis estadístico .....	24
VII. RESULTADOS .....	25
VIII. DISCUSIÓN .....	29
IX. CONCLUSIÓN .....	33
X. REFERENCIAS .....	34
XI. ANEXOS .....	36

# I. INTRODUCCIÓN

El presente trabajo es un estudio epidemiológico de tipo descriptivo, pues el objetivo no es evaluar una hipótesis de trabajo. Los principales objetivos de la investigación epidemiológica son, por un lado, describir la distribución de las enfermedades y eventos de salud en poblaciones humanas determinadas y, por otro, contribuir al descubrimiento y caracterización de las leyes que gobiernan o influyen en estas condiciones. Los principales usos de la epidemiología en salud pública son la identificación de la historia natural de las enfermedades, la descripción de la distribución, frecuencia y tendencias de la enfermedad en ciertas poblaciones, la identificación de la etiología y los factores de riesgo para la aparición y desarrollo de enfermedades, la evaluación de la eficacia y efectividad de las intervenciones terapéuticas y la identificación de la magnitud de las necesidades de salud. [1]

Los estudios epidemiológicos en hematología son importantes porque cumplen propósitos primarios como son la detección de predisposición genética, el descubrimiento de los factores inductores externos para una determinada enfermedad, la cuantificación de la exposición de los riesgos para padecer una enfermedad y la generación de hipótesis de trabajo para la realización de estudios dirigidos hacia el conocimiento de la fisiopatología de las enfermedades hematológicas. Por otro lado, al determinar la incidencia de una enfermedad, entendida como los casos nuevos de la misma que se presentan en una comunidad determinada, en un lugar establecido y en un periodo de tiempo específico, y la prevalencia de ella, es decir el número de todos los casos existentes en un lugar y tiempo dados, se pueden programar acciones

conducentes a mejorar las bases diagnósticas, las medidas terapéuticas y las acciones preventivas pertinentes. [2]

Aún cuando las enfermedades hemato-oncológicas no ocupan los primeros lugares en morbilidad y mortalidad generales, tienen gran importancia debido a que presentan elevada incidencia y mortalidad en población infantil o adulta joven, lo que repercute directamente en la vida productiva de esta población. [3]

El concepto de enfermedades hemato-oncológicas designa un grupo de neoplasias generadas por alteraciones en los mecanismos de vida, crecimiento, diferenciación y muerte de las células progenitoras hematopoyéticas. [3] Para esta investigación se incluyeron las leucemias, el linfoma de Hodgkin, el linfoma no Hodgkin y el mieloma múltiple.

## II. MARCO TEÓRICO

### **Clasificación de las neoplasias hematológicas**

Las neoplasias de los tejidos linfoides y hematopoyéticos incluyen los linfomas, leucemias, neoplasias mieloproliferativas, discrasias de células plasmáticas, tumores histiocíticos y neoplasias de células dendríticas. Muchas clasificaciones han sido utilizadas para separar estas enfermedades a lo largo de los años, por ejemplo, las clasificaciones de Gall y Mallory, Rappaport, Kiel, Lukes-Collins, FAB, REAL, OMS 2001 y finalmente OMS 2008, la más reciente y aceptada actualmente. [4]

Los sistemas de clasificación más antiguos se basaban en la arquitectura del tejido y la apariencia citológica de las células neoplásicas; sin embargo, con el advenimiento y aplicación de las pruebas de inmunofenotipificación y citogenética, se reconocieron otras entidades que no hubieran podido ser distinguidas con pura morfología.

La clasificación de los tumores de los tejidos linfoides y hematopoyéticos de la OMS 2008, utiliza características morfológicas, inmunofenotípicas, genéticas y clínicas para definir las distintas enfermedades, dividiéndolas en la medida de lo posible, de acuerdo a su linaje: [5]

- Neoplasias mieloides: derivadas de células progenitoras de la médula ósea que normalmente producen eritrocitos, granulocitos (neutrófilos, basófilos y eosinófilos), monocitos o megacariocitos. Algunos ejemplos de éstas son la leucemia mieloide aguda, la leucemia mieloide crónica y los síndromes mielodisplásicos.

- Neoplasias linfoides: derivadas de progenitores de células B (en la médula ósea), progenitores de células T (derivadas del timo), linfocitos T maduros (células T citotóxicas, células T cooperadoras ó células T reguladoras) ó linfocitos B maduros (células B o células plasmáticas). Entre estas neoplasias destacan la leucemia linfoblástica pre B y pre T, así como la leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas, neoplasias de células B, T y NK maduras y los linfomas de Hodgkin.
- Neoplasias de células dendríticas/histiocíticas: derivadas de células que normalmente se convierten en células presentadoras de antígeno (células dendríticas) o macrófagos tisulares (histiocitos). Algunos ejemplos son el sarcoma histiocítico y tumores derivados de células de Langerhans.

También existen otras neoplasias que muestran evidencia de diferenciación tanto mieloide como linfoide, probablemente debido a que se derivan de células progenitoras multipotenciales.

### **Leucemia mieloide aguda**

Su incidencia va de 5 a 8 casos por cada 100 000 individuos al año. Seis mil quinientos niños y adolescentes por año en Estados Unidos. No hay diferencia entre hombres y mujeres, ni en población blanca o negra. Hay mayor incidencia en población latinoamericana y ésta incrementa con la edad, la exposición a quimioterapia, radioterapia y químicos como benceno. Algunas condiciones que predisponen al desarrollo de leucemia mieloide aguda (LMA) son: Síndrome de Down, anemia aplásica, síndrome mielodisplásico, hemoglobinuria paroxística nocturna y algunos síndromes mieloproliferativos. [6]

Para el diagnóstico se requieren más de 20% de blastos en la médula ósea y con pruebas de inmunohistoquímica, inmunofenotipo y citogenética se puede establecer la variante de LMA (previamente clasificada por la FAB según sus características morfológicas, ver anexo 1). Las manifestaciones clínicas varían dependiendo de cada tipo, pero van desde fiebre, citopenias, hepatomegalia, esplenomegalia y sangrado, hasta trombosis y coagulación intravascular diseminada. [7]

La respuesta al esquema de inducción, la edad, la cuenta leucocitaria inicial, la morfología y sobre todo, las alteraciones citogenéticas y moleculares son factores asociados al pronóstico. Las LMA que evolucionan de un síndrome mielodisplásico, hemoglobinuria paroxística nocturna o algún síndrome mieloproliferativo, tienen pronóstico adverso; así como las LMA con cariotipos complejos y/o monosomías, deleciones del cromosoma 5, 7, 11, t(9:11), inversión del cromosoma 3, mutaciones de FLT3 y anormalidades en la región 11q23 (MLL)(11-12) son de riesgo desfavorable. [8]

La estratificación de riesgo citogenético y molecular se ha convertido en la principal guía para el tratamiento; el cual consiste en una fase de inducción con fármacos como daunorrubicina durante 3 días y citarabina en infusión continua durante 7 días (7+3). Posteriormente una fase de consolidación con altas dosis de citarabina, repetir esquema 7+3 ó citarabina a dosis intermedia dependiendo del riesgo. [8] En enfermedad de riesgo alto, o para aquellos pacientes en recaída, se debe considerar fuertemente el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

Los pacientes mayores de 60 años son más susceptibles de complicaciones con el tratamiento. La diabetes, enfermedad coronaria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica e infección activa contribuyen a un pronóstico pobre. [6]



## **Leucemia mieloide crónica**

La leucemia mieloide crónica (LMC) afecta cerca de 1 individuo por cada 100 000 personas por año, con una ligera preponderancia en varones y representa el 15% de todos los casos nuevos de leucemia en el hemisferio occidental; se desconoce la incidencia exacta en México. La edad media al diagnóstico es a los 65 años. [9]

Existen 3 fases de la enfermedad: crónica, acelerada y blástica, siendo diagnosticados la mayoría de los pacientes en la fase crónica. Las fases se definen según la presencia y porcentaje de blastos en sangre periférica o médula ósea, porcentaje de basófilos, trombocitopenia o trombocitosis, crecimiento del bazo, leucocitosis progresiva, evidencia citogenética de evolución clonal y proliferación blástica extramedular (ver anexo 2).

La presentación clínica del paciente dependerá de la fase de la enfermedad en la que se encuentre; pueden presentarse asintomáticos o referir fiebre, sudoración nocturna, malestar general, pérdida de peso y esplenomegalia. Síntomas menos frecuentes incluyen priapismo, hemorragias retinianas, trombosis, dolor óseo, linfadenopatía, presencia de cloromas o infiltración de la piel. [10]

El diagnóstico definitivo se establece al demostrar el cromosoma Filadelfia o t(9:22) en la médula ósea. En el 5% de los pacientes no se puede demostrar el cromosoma Filadelfia, ameritando otros métodos genéticos moleculares para su confirmación.

Las escalas pronosticas están basadas en la edad, tamaño del bazo, cuenta de leucocitos y diferencial; sin embargo, fueron creadas en la era previa a los inhibidores de tirosina cinasa (ITK) y aún se están identificando factores de riesgo que modifican el pronóstico, como por ejemplo, el grado de respuesta al tratamiento. [9]

El mesilato de Imatinib es el tratamiento estándar para pacientes con LMC en fase crónica; es un inhibidor de tirosina cinasa selectivo (BCR/ABL), que mostró superioridad cuando se comparó con interferón alfa y citarabina a dosis bajas. [11] En caso de falla al tratamiento, existen nuevas generaciones de ITK que se pueden utilizar como Dasatinib y Nilotinib. El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos se considera cuando el paciente presenta falla a múltiples ITK y progresión de la enfermedad. [10] [12]

#### *Leucemia mielomonocítica crónica*

Es uno de los diagnósticos diferenciales de LMC y es una neoplasia maligna de progenitores hematopoyéticos con características clínicas y patológicas de neoplasia mieloproliferativa y síndrome mielodisplásico. Se caracteriza por monocitosis periférica acompañada de displasia de la médula ósea, citopenias y hepato-esplenomegalia; tiene cierta propensión a progresar a leucemia mieloide aguda y el cromosoma Filadelfia se encuentra ausente. Hasta el día de hoy, el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos es la única terapia potencialmente curativa para esta enfermedad. [5]

#### **Leucemia linfoblástica aguda**

Se estima que al año se diagnostican 6000 nuevos casos de leucemia linfoblástica aguda (LLA) en Estados Unidos, en donde la tasa de supervivencia se acerca al 90% con tratamiento apropiado. Se ha observado una prevalencia hombre:mujer de 1-3:1. Existen dos picos de incidencia por edad, a los 5 años con 8 casos por cada 100 000 y a los 85 años con 20 casos por cada 100 000. [13]

Se han descrito dos factores fuertemente asociados con el desarrollo de LLA: la exposición a radiación ionizante y el síndrome de Down. Otros factores asociados son la exposición al benceno y a algunos virus como Epstein Barr y HTLV1.

Clínicamente, esta enfermedad se caracteriza por dolor óseo importante, síndrome anémico (palidez, taquicardia, disnea, fatiga), citopenias que pueden ser causa de hemorragias e infecciones, organomegalia, leucocitosis y blastos en la médula ósea y sangre periférica. [14]

Previamente, la clasificación de la LLA era puramente morfológica según la FAB (ver anexo 3); actualmente el diagnóstico es complementado con la realización de pruebas de inmunofenotipo para determinar su origen como T ó B y su grado de maduración. Como parte del abordaje, también se realizan pruebas citogenéticas y moleculares que contribuyen con la estimación del riesgo; citogenética de buen pronóstico es la presencia de hiperdiploidía o hipoploidía, gen de fusión TEL-AML1 y t(1:19)/E2A-PBX1, mientras que la citogenética de mal pronóstico es la presencia de t(4:11), t(1:19), 11q23 y del cromosoma Filadelfia o t(9:22).

Algunos factores clínicos de mal pronóstico en niños incluyen: niños menores de 1 año o mayores de 10 años, cuenta leucocitaria de más de  $50 \times 10^9 / L$ , raza hispana o negra, sexo masculino e inmunofenotipo T. [13]

El tratamiento de la LLA generalmente se lleva de 1 a 2.5 años y consta de 3 fases: inducción a la remisión, intensificación o consolidación y mantenimiento. La mayoría de los fármacos que se utilizan se desarrollaron antes de los años setentas, sin embargo, las dosis y los esquemas en combinación se han ido optimizando en base a las características biológicas de cada leucemia, respuesta a cada tratamiento y farmacocinética/farmacodinamia de las sustancias. La quimioterapia de inducción a la

remisión generalmente incluye un esteroide (prednisona, dexametasona), vincristina, asparaginasa y un antracíclico; para la consolidación y mantenimiento se utilizan generalmente metotrexate, mercaptopurina y citarabina; éste último junto con metotrexate como profilaxis intratecal para evitar la infiltración al sistema nervioso central. [13] El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos es una opción para pacientes de alto riesgo o con enfermedad persistente.

### **Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas**

Con más de 15 000 casos diagnosticados anualmente, la leucemia linfocítica crónica (LLC) es la leucemia más común diagnosticada en el mundo occidental. La incidencia incrementa con la edad, más del 70% de los pacientes tiene al diagnóstico más de 65 años y menos del 2% son menores de 45 años. La relación hombre:mujer es de 2:1 respectivamente. Es poco frecuente en latinoamericanos y aún menor en asiáticos. Existen pocos estudios en población mexicana, donde las series reportan entre 6.6 a 9% de las leucemias diagnosticadas en adultos; y de estos pacientes sólo cerca del 50% son población mestizo mexicana y el resto de origen o descendencia caucásica. [15] La predisposición familiar se ha documentado en 5 a 10% de los pacientes con LLC. Otro factor de riesgo es la presencia de linfocitosis monoclonal de células B, la cual se define como la presencia de linfocitos menor de  $5 \times 10^9$  /L sin evidencia de afección ganglionar, con un riesgo de progresión a LLC de 1 a 2% por año.

La presentación clínica es muy variable, hasta 70% son asintomáticos; sin embargo, los pacientes pueden presentarse con fatiga, anemia hemolítica autoinmune, trombocitopenia, adenomegalias, hepato-esplenomegalia y síntomas B (fiebre

inexplicable, pérdida de peso de >10% del peso corporal en 6 meses o sudoración profusa de predominio nocturno) en el 10% de los pacientes. [16]

El diagnóstico de LLC requiere de una cuenta de linfocitos mayor a  $5 \times 10^9/L$  en sangre periférica, donde la clonalidad sea confirmada por citometría de flujo (co-expresión de antígenos de células T como CD5 y de células B como CD19, CD20 y CD23), por una duración de al menos tres meses. Para el diagnóstico de linfoma linfocítico de células pequeñas es necesario linfocitosis (que puede ser menor de  $5 \times 10^9/L$ ), con linfadenopatía y/o esplenomegalia y es un requisito la confirmación por biopsia. [17] En cuanto a las alteraciones citogenéticas, la presencia de la del(17p) se encuentra en 5-10% de los pacientes y es considerada de mal pronóstico, así como la presencia de otros marcadores como CD38 y ZAP 70.

La estadificación clínica se realiza mediante dos escalas mundialmente utilizadas, los sistemas de Rai y Binet (ver anexo 4); los cuales toman en cuenta la presencia de linfocitosis, adenomegalias, hepato-esplenomegalia, anemia y trombocitopenia.

Los pacientes en estadio temprano sin datos de enfermedad activa, deben ser exclusivamente vigilados; ya que se ha demostrado que no se benefician con el tratamiento. Debe establecerse tratamiento cuando hay evidencia de progresión en médula ósea con desarrollo o empeoramiento de la anemia y/o trombocitopenia no autoinmune, esplenomegalia masiva, crecimiento ó progresión de adenopatías, aumento de linfocitosis de más del 50% en 2 meses ó el doble de linfocitos en menos de 6 meses ó la presencia de síntomas B. En pacientes con buen estado funcional y función renal normal, se pueden utilizar fármacos como fludarabina, rituximab y ciclofosfamida. No obstante, en pacientes con comorbilidad importante o mayores de 60

años de edad y mal estado funcional, se puede optar por clorambucil, dosis reducidas de fludarabina con ciclofosfamida o bendamustina. [17]

Cerca del 10% de los pacientes con LLC desarrollan síndrome de Richter; transformación a un linfoma agresivo y en raras ocasiones leucemia prolinfocítica, con un pronóstico sombrío.

### **Leucemia de células peludas**

La leucemia de células peludas (LCP) es una patología poco común, representa aproximadamente 2% de todas las leucemias y menos de 1% de las neoplasias linfoides. En estados Unidos la incidencia estimada es de 3 casos por millón de personas por año, lo cual equivale a 600-800 casos nuevos casos cada año. La edad media de inicio es 52 años, casi nunca se ve en niños. Existe una gran predominancia de la enfermedad en hombres, casi 4:1 y la incidencia es tres veces más alta en caucásicos que en negros. [18]

La LCP se caracteriza por la presencia de “células peludas” típicas, las cuales son linfocitos monocitoides con proyecciones vellosas circunferenciales que les dan esa apariencia característica en sangre periférica y médula ósea; pancitopenia y un grado variable de esplenomegalia. Estas células son linfocitos B maduros, los cuales expresan CD11c, CD25, CD103 y CD123. [19] Recientemente se ha demostrado que la mayoría de los casos de LCP contienen una forma activa mutada del gen BRAF, una característica que es específica de esta enfermedad entre todos los trastornos linfoproliferativos y puede utilizarse como blanco terapéutico.

La mayoría de los pacientes se presentan con síntomas relacionados a la esplenomegalia, citopenias, fatiga, infecciones o hemorragias. Un porcentaje muy

pequeño de pacientes se presentan con leucocitosis marcada de más de 200 000/uL. La médula ósea es casi siempre inaspirable (“dry tap”) debido a la fibrosis inducida por la LCP, por lo que el diagnóstico se realiza con el análisis de sangre periférica y biopsia de hueso. [19]

Muchos pacientes con LCP se encuentran asintomáticos y pueden ser observados durante meses o años antes de requerir tratamiento. Hasta la fecha el dar tratamiento temprano no ha ofrecido ventaja alguna; la terapia está indicada sólo cuando el paciente desarrolla citopenias significativas, esplenomegalia sintomática o síntomas constitucionales (fiebre, fatiga, pérdida de peso, sudoración profusa). Si existe indicación de tratamiento, la terapia de inicio es con análogos de purina (cladribina y pentostatina). Algunas opciones para enfermedad resistente o en recaída incluyen esplenectomía, interferón alfa, rituximab e inhibidores BRAF (vemurafenib). [20]

#### *Variante de leucemia de células peludas*

La variante de leucemia de células peludas (LCP-v) es una neoplasia maligna de células B rara, la cual afecta principalmente a hombres de edad avanzada y se manifiesta con esplenomegalia, linfocitosis y citopenias sin monocitopenia. Las células neoplásicas tienen características morfológicas de prolinfocitos y células peludas. El inmunofenotipo es el de una célula B clonal (CD11c y CD103 positivo) pero a diferencia de la LCP clásica, es negativa para CD25, CD123 y CD200. No existen anomalías cromosómicas distintivas pero la del(17p13) y mutaciones del gen TP53 son frecuentes. El curso clínico es crónico con medias de supervivencia de 7 a 9 años. Los pacientes suelen ser refractarios a los análogos de purina y la terapia más efectiva en la actualidad es Rituximab con 2-clorodeoxiadenosina. [21]

## **Linfoma de Hodgkin**

El linfoma de Hodgkin (LH) es una neoplasia monoclonal de células B, caracterizado por la presencia de células anormales llamadas células de Reed Sternberg. La incidencia de LH en Estados Unidos y el Reino Unido es de 2.7-2.8 por 100 000 habitantes por año, con 1700 casos nuevos diagnosticados en Reino Unido cada año. La enfermedad es más frecuente en hombres que en mujeres; se han visto dos picos de incidencia, el primero en adultos jóvenes y el segundo en personas mayores de 60 años. [22] En México, hasta el 2003 se reportaron 935 casos, con mayor incidencia en el grupo de varones de 15 a 19 años y en mujeres igual incidencia en los grupos de 20 a 24 años. En el Instituto Nacional de Cancerología, hasta el 2004 representó el 0.8% de los linfomas, con 162 casos diagnosticados de los cuales 88 fueron hombres y 74 mujeres. [23]

El LH se clasifica en clásico o nodular de predominio linfocítico. Existen cuatro subtipos de LH clásico, los cuales difieren en presentación, epidemiología y manejo: esclerosis nodular, celularidad mixta, rico en linfocitos y depleción linfocítica. El LH típicamente se presenta como linfadenopatía no dolorosa, la cual es frecuentemente cervical o supraclavicular. Más del 50% de los pacientes tienen masa mediastinal, la cual puede ser sintomática y presentarse con disnea, tos u obstrucción de la vena cava. Los síntomas sistémicos (síntomas B) se reportan en aproximadamente 25% de los pacientes y tienen significado pronóstico. Otros síntomas como fatiga, prurito y dolor relacionado con alcohol pueden estar presentes, pero no son pronósticos. [22]

El diagnóstico de LH debe confirmarse histológicamente con una biopsia excisional de ganglio linfático. La inmunohistoquímica mínima obligatoria para diagnóstico de LH



clásico es con CD30 y CD15 positivo; por otro lado, para el diagnóstico de LH de predominio linfocítico es con CD20 y CD45 positivo. [23]

Para la estadificación se utiliza tomografía contrastada de cuello, tórax, abdomen y pelvis. La imagen funcional con PET-CT se recomienda ampliamente, ya que puede utilizarse para estadificar, delinear márgenes de radioterapia y provee la base para evaluar la respuesta al tratamiento posteriormente. La biopsia de médula ósea es controversial, ya que sólo 5-8% de los pacientes y menos de 1% de los pacientes con LH en estadio temprano presentan involucro de la misma; por otro lado, el PET-CT es sensible para diagnosticar infiltración de la médula ósea. [24] Para estadificación del LH se utiliza el sistema Ann Arbor con modificaciones de Cotswold (ver anexo 5).

El tratamiento de LH depende del tipo y si es de riesgo favorable o no favorable. Los esquemas más comúnmente utilizados son ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina) y BEACOPP (bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona y prednisona). Para la enfermedad refractaria o en recaída se puede utilizar quimioterapia de salvamento, seguida de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. [23]

### **Linfoma no Hodgkin**

Los linfomas no Hodgkin (LNH) son más frecuentes en adultos que en niños y tienen un incremento gradual con la edad, sobre todo a partir de los 50 años. La edad promedio al diagnóstico es de 45-55 años. En niños la incidencia es baja, tiene predominio extranodal, el 50-70% presentan inmunofenotipo B, es agresivo y se cura en el 70-90% de los casos. En adultos la incidencia es alta, tiene predominio nodal, el 70-90%

corresponden a inmunofenotipo B, el curso clínico es variable y la tasa de curación es alrededor del 30%. [25]

La frecuencia de los subtipos específicos de LNH varía sustancialmente de acuerdo a la región geográfica; por ejemplo, el linfoma de células T asociado con infección por el HTLV1 es mucho más frecuente en el este de Asia que en otras regiones, mientras que el linfoma folicular es más frecuente en el occidente de Europa y Norteamérica. El linfoma difuso de células grandes B es común en todo el mundo. Para México, los datos de Globocan 2012 indican una incidencia de 3.9/100 000 y una tasa de mortalidad de 2.3/100 000 para hombres; mientras que para mujeres, se reporta una incidencia de 3/100 000 y una tasa de mortalidad de 1.2/100 000. El factor de riesgo mejor establecido para el desarrollo de LNH es la inmunosupresión. Los pacientes con VIH tienen aumentado el riesgo de desarrollar LNH de alto grado. Otros pacientes en riesgo son los receptores de trasplante de órgano sólido, aquellos que recibieron quimioterapia a altas dosis con trasplante de progenitores hematopoyéticos, pacientes con enfermedades autoinmunes o con inmunodeficiencias hereditarias. [26]

La clasificación actual de la OMS de los tumores de los tejidos hematopoyéticos y linfoides, describe las diferentes categorías de las neoplasias linfoides y los divide según su linaje (ej. B y T), su morfología y su grado de maduración; apoyándose en inmunofenotipo y citogenética. [5]

La presentación clínica depende del sitio involucrado, la historia natural del subtipo de linfoma y la presencia o ausencia de síntomas B. Dos tercios de los pacientes se presentan con linfadenopatía no dolorosa; los linfomas de bajo grado típicamente presentan linfadenopatía periférica, mientras que los de alto grado pueden presentar

síntomas fulminantes como derrame pleural, disnea, compresión de la vena cava, etc. que requieren tratamiento de urgencia.

El LNH se estadifica mediante estudios de imagen como TAC contrastada o PET-CT y se clasifica según la clasificación de Lugano, la cual está basada en el sistema Ann Arbor diseñado para linfoma de Hodgkin (ver anexo 6). También es importante establecer la estratificación del riesgo según el índice pronóstico internacional (IPI), el cual incluye las variables edad, estadio clínico, sitios extranodales, estatus funcional (ECOG) y niveles de deshidrogenasa láctica; y tomar en cuenta para el tratamiento. [18]

El tratamiento dependerá del tipo específico de linfoma, del estadio de la enfermedad, de la estratificación del riesgo y las comorbilidades de cada paciente. Entre los fármacos más utilizados se encuentran ciclofosfamida, antracíclicos, vincristina, esteroides (CHOP) y rituximab para aquéllos con CD20 positivo. La evaluación y seguimiento post tratamiento es muy importante, ya que algunos LNH presentan altas tasas de recaída. [27]

### **Mieloma múltiple**

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia de células plasmáticas caracterizada por destrucción ósea y daño a órgano blanco. Es la segunda neoplasia hematológica más frecuente con una incidencia ajustada a la edad de 6/100 000 por año en Estados Unidos y Europa. La media de edad al diagnóstico es de 69 años con una predominancia en hombres. Con el advenimiento de terapias más efectivas y mejoría de los cuidados de soporte, la media de supervivencia ha aumentado de 3 a 6 años en las últimas dos décadas. [28]

El mieloma múltiple nace de la proliferación premaligna asintomática de células plasmáticas monoclonales que se derivan de células B post-centro germinal. Cambios genéticos y microambientales llevan a la transformación de estas células en células malignas de MM. Existe un gran espectro de presentación de esta enfermedad, desde la gamapatía monoclonal de significado incierto, macroglobulinemia de Waldenström, el mieloma no secretor, el mieloma indolente, hasta el plasmocitoma solitario y la leucemia de células plasmáticas. [29]

Las manifestaciones clínicas más comunes del MM son síndrome anémico, hipercalcemia, infecciones, lesiones líticas en hueso y falla renal. El diagnóstico se realiza por medio de aspirado de médula ósea con más de 10% de células plasmáticas anormales o pico monoclonal positivo en electroforesis de proteínas en suero; además de evidencia de daño a órgano blanco ya mencionado. El diagnóstico se complementa con inmunohistoquímica y citometría de flujo, citogenética, beta 2 microglobulina, proteínas en orina de 24 horas con electroforesis e inmunofijación, así como serie ósea metastásica. [30]

Una vez realizado el diagnóstico de MM, se debe estadificar la enfermedad con cualquiera de los dos sistemas aprobados actualmente: el sistema de estadificación internacional (ISS) y el sistema Durie-Salmon (ver anexo 7).

En cuanto al tratamiento se refiere, aquellos pacientes con mieloma indolente, no tienen indicación de tratamiento y deberán ser monitorizados en busca de progresión de la enfermedad. El plasmocitoma solitario puede ser tratado con resección o radioterapia local; mientras que los pacientes con mieloma múltiple activo con daño a órgano blanco, deben ser tratados con quimioterapia sistémica para prevenir progresión y reducir los síntomas. Algunos fármacos utilizados frecuentemente dependiendo del

esquema, son: talidomida, lenalidomida, dexametasona, ciclofosfamida, melfalan y bortezomib. Debido a que la quimioterapia mieloablative a altas dosis con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos prolonga la supervivencia sustancialmente, comparado con otros tratamientos citostáticos convencionales, se ha convertido en una parte esencial del tratamiento del MM. [28]

### **Sarcoma histiocítico**

El sarcoma histiocítico (SH) es una enfermedad de los histiocitos no-Langerhans extremadamente rara y de causa desconocida. Sólo se han reportado en la literatura unos pocos cientos de casos. El SH se ha diagnosticado en todos los grupos de edad, pero es más común en adultos. En dos series de casos, la media de edad al diagnóstico es de 46-55 años. No parece existir diferencia en cuanto a sexo. [31]

No se conocen factores ambientales o hereditarios que predispongan al desarrollo de SH. Puede ocurrir como enfermedad aislada o en el contexto de otras neoplasias hematológicas como linfoma folicular, mielodisplasia o leucemia mieloide aguda; y cuando esto ocurre, se dice que ambas entidades están relacionadas clonalmente.

La mayoría de los pacientes se presentan con síntomas dependiendo del sitio de involucro (unifocal o enfermedad extranodal multifocal), más comúnmente involucrando el tracto gastrointestinal, la piel y los tejidos blandos. El diagnóstico se realiza con evaluación histológica del tejido en cuestión mediante una biopsia excisional o incisional y debe hacerse diagnóstico diferencial con histiocitosis de células de Langerhans, linfocitosis hemofagocítica, linfoma, carcinoma metastásico y melanoma metastásico.

Durante la evaluación inicial, es necesario confirmar el diagnóstico histológico, la magnitud de la extensión de la enfermedad (con TAC o PET-CT) y el estatus funcional del paciente.

No existe una terapia estandarizada para los pacientes con SH. Las opciones actualmente disponibles en ensayos clínicos incluyen: cirugía, radioterapia y quimioterapia sistémica con esquemas como CHOP, ICE (ifosfamida, carboplatino, etopósido), inhibidores BRAF (vemurafenib) y trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos para enfermedad refractaria o en recaída. [31]

### **III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Al evaluar la escasa información publicada acerca de la epidemiología de las neoplasias en nuestro país, se hace evidente que las enfermedades neoplásicas, incluyendo las neoplasias hematológicas como las leucemias y los linfomas, constituyen una de las primeras causas de muerte en todas las edades.

Esta situación nos permite hacer énfasis en la necesidad de cada instancia de salud, de programar la distribución adecuada de los recursos humanos (particularmente médicos especialistas en oncología y hematología de niños y adultos) y los materiales necesarios para la atención adecuada de las entidades mencionadas.

Por otro lado, debe favorecerse la realización de estudios epidemiológicos regionales que permitan detectar factores de riesgo predisponentes al desarrollo de diversas enfermedades en el campo de la hemato-oncología.

### **IV. JUSTIFICACIÓN**

En la actualidad no se cuenta con información suficiente sobre las tasas de incidencia y prevalencia de las neoplasias hematológicas en México; por tal razón y con el objeto de contribuir a la epidemiología descriptiva de las enfermedades hemato-oncológicas en nuestro país, la presente revisión muestra el perfil epidemiológico y subtipos de neoplasias hematológicas en pacientes atendidos en un hospital privado en la Ciudad de México durante los años 2008 al 2015.

## **V. OBJETIVOS**

### **A. Objetivo principal**

- Describir la frecuencia, distribución y comportamiento de las neoplasias hematológicas (leucemias, linfomas y mieloma múltiple) y sus subtipos, en una población de pacientes determinada.

### **B. Objetivos secundarios**

- Determinar la frecuencia de las neoplasias hematológicas y sus subtipos en relación a la edad y sexo de los pacientes.
- Describir la relación entre las neoplasias hematológicas y sus subtipos.
- Determinar la frecuencia de tratamientos como radioterapia, quimioterapia y trasplante de médula ósea en la población estudiada.
- Describir la frecuencia de desenlaces como remisión y muerte en la población estudiada.



## **VI. MATERIALES Y MÉTODOS**

### **A. Diseño del estudio**

Estudio transversal y descriptivo de una población de pacientes atendidos en el Hospital de la Fundación Clínica Médica Sur, un hospital privado de la Ciudad de México, durante los años 2008 a 2015.

### **CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN**

#### **B. Criterios de inclusión**

Pacientes atendidos en el Hospital de la Fundación Clínica Médica Sur durante los años 2008 a 2015 con expediente electrónico y diagnóstico de egreso de leucemia, linfoma y mieloma múltiple.

#### **C. Criterios de exclusión**

Pacientes con expediente electrónico vacío, expediente electrónico no existente, expediente electrónico repetido, expediente electrónico sin diagnóstico, expediente electrónico con diagnóstico no correspondiente al criterio de búsqueda y diagnósticos reclasificados a otra neoplasia no hematológica.

#### D. Recolección de información

Se solicitó al departamento de archivo clínico del Hospital de la Fundación Clínica Médica Sur, una lista con los números de registro de expediente electrónico de pacientes atendidos durante los años 2008 a 2015 con diagnóstico de egreso de leucemia, linfoma y mieloma múltiple; previa autorización del Director Médico del Hospital.

Se recabaron 344 registros, de los cuales se eliminaron 82, porque cumplían con alguno de los criterios de exclusión; quedando así, 262 pacientes para el análisis final.

Se utilizó la plataforma Medsys para acceder al expediente electrónico institucional de dichos pacientes y se recabaron tanto las variables demográficas como clínicas en una base de datos en Excel (Microsoft Office para Mac 2011).

#### E. Variables

VARIABLE	TIPO	ESCALA DE MEDICIÓN	DEFINICIÓN OPERACIONAL
<b>Año</b>	cuantitativa, continua	años	Período que comprende doce meses.
<b>Sexo</b>	cualitativa, nominal, dicotómica	hombre mujer	Condición orgánica, hombre o mujer, del paciente.
<b>Edad</b>	cuantitativa, continua	años	Tiempo que ha vivido un paciente.
<b>Edad al diagnóstico</b>	cuantitativa, continua	años	Años que han transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta el diagnóstico de la enfermedad.
<b>Neoplasia hematológica</b>	cualitativa, nominal	LLA, LMA, LLC, LMC, LMMC, LCP, LNH, LH, MM, SH	Multiplicación o crecimiento anormal de las células que conforman la sangre.
<b>Variedad de neoplasia</b>	cualitativa, nominal	subtipos varios	Tipo de neoplasia hematológica (ver definición de la misma).

<b>hematológica</b>			
<b>Estadio al diagnóstico</b>	cualitativa, ordinal	escalas varias	Periodo o fase en que se encuentra una neoplasia hematológica al momento en que es diagnosticada.
<b>Síntomas B</b>	cualitativa, nominal, dicotómica	sí no	Fiebre >38 grados Celsius, pérdida de peso no intencional de >10% del peso corporal en 6 meses, sudoración profusa de predominio nocturno.
<b>Quimioterapia</b>	cualitativa, nominal, dicotómica	sí no	Tratamiento farmacológico de las neoplasias hematológicas, registrado en el expediente electrónico.
<b>Radioterapia</b>	cualitativa, nominal, dicotómica	sí no	Tratamiento de las enfermedades hematológicas mediante radiaciones, registrado en el expediente electrónico.
<b>Trasplante de médula ósea</b>	cualitativa, nominal, dicotómica	sí no	Procedimiento mediante el cual se destruye la médula ósea del paciente y se le reemplaza por precursores hematopoyéticos nuevos, registrado en el expediente electrónico.
<b>Remisión</b>	cualitativa, nominal	sí no desconocido	Curación de un paciente registrada en el expediente electrónico.
<b>Defunción</b>	cualitativa, nominal, dicotómica	sí no	Muerte de un paciente registrada en el expediente electrónico.

## F. Análisis estadístico

Se utilizó el programa IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Statistics versión 23.0. Los procesos o rutinas utilizados dentro del programa fueron frecuencias y tablas cruzadas.

Los resultados se encuentran expresados como frecuencias.

## VII. RESULTADOS

### Características de la población

De los 262 expedientes que se analizaron, se observó que, al momento del diagnóstico, 19 pacientes se encontraban en un rango de edad entre 0 y 21 años (7.3%); 114 pacientes en el rango de 22 a 59 años (43.5%) y 129 pacientes de 60 años y más (49.2%). Así mismo, se encontró que del total de pacientes estudiados, 147 (56%) fueron hombres y 115 (43.8%) mujeres.

Del total de pacientes, se observó que 20 contaban con antecedente de alguna enfermedad hematológica como trombocitopenia inmune primaria (3 pacientes), síndrome mielodisplásico (5 pacientes), linfoma no Hodgkin (4 pacientes), anemia hemolítica autoinmune (2 pacientes), trombocitosis esencial (2 pacientes), beta talasemia mayor (1 paciente), policitemia vera (1 paciente), anemia perniciosa (1 paciente) o leucemia linfoblástica aguda (1 paciente).

En los pacientes de sexo masculino, la neoplasia hematológica más común resultó ser el linfoma no Hodgkin (58%); en segundo lugar, la leucemia mieloide aguda (15.6%) y en tercer lugar el mieloma múltiple (14.2%). En pacientes de sexo femenino, la neoplasia hematológica más común fue el linfoma no Hodgkin (34.7%); en segundo lugar, el mieloma múltiple (19.1%) y en tercer lugar el linfoma de Hodgkin y la leucemia mieloide aguda (13% ambos).

Por grupos de edad al diagnóstico, en pacientes de 0 a 21 años, la neoplasia hematológica más común resultó ser la leucemia linfoblástica aguda; en pacientes de 22 a 59 años, la neoplasia hematológica que se presentó con mayor frecuencia fue el

linfoma no Hodgkin; de igual manera, el linfoma no Hodgkin fue la neoplasia hematológica más frecuente en el grupo de 60 años y más, aunque vale la pena destacar, que es en este grupo de edad, en el cual se presentaron la mayoría de los casos de mieloma múltiple de la población estudiada.

### Características de las neoplasias hematológicas

La distribución de las neoplasias hematológicas en la población estudiada fue la siguiente: leucemia linfoblástica aguda (7.6%), leucemia mieloide aguda (14.5%), leucemia linfocítica crónica (5.7%), leucemia mieloide crónica (5.7%), leucemia mielomonocítica crónica (0.3%), leucemia de células peludas (1.5%), linfoma no Hodgkin (36.6%), linfoma de Hodgkin (11%), mieloma múltiple (16.4%), sarcoma histiocítico (0.3%). La relación entre las neoplasias hematológicas y sus variedades, por frecuencia, se resumen en la siguiente tabla:

Relación entre neoplasias hematológicas y sus variedades	Neoplasias hematológicas										Total
	LLA	LMA	LLC	LMC	LMMC	LCP	LNH	LH	MM	Sarcoma histiocítico	
LLC	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0	10
LLCP	0	0	5	0	0	0	1	0	0	0	6
LMC	0	0	0	14	0	0	0	0	0	0	14
LMMC	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
LCP	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	3
LCP-v	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
PRE B	16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	16
PRE T	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
M0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	3
M2	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	3
M3	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0	10
M4	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	5
M5	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	4
M7	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Bifenotípica	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Sarcoma mieloide	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
Relacionada a S.	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Mielodisplásico	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Relacionada a	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Quimioterapia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
IgG	0	0	0	0	0	0	0	0	6	0	6
IgG Lambda	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	4
IgG Kappa	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2
IgG Kappa y	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2
IgA	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Variedades	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2
Cadenas ligeras	0	0	0	0	0	0	0	0	5	0	5
Cadenas ligeras	0	0	0	0	0	0	0	0	5	0	5
Leucemia de	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
células plasmáticas	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
No secretor	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Plasmocitoma	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Plasmocitoma	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Celularidad mixta	0	0	0	0	0	0	0	14	0	0	14
Esclerosis Nodular	0	0	0	0	0	0	0	13	0	0	13
Clásico	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
Predominio	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
DCGB	0	0	0	0	0	0	54	0	0	0	54
DCGB anaplásico	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	3
Células B zona	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	3
Folicular	0	0	0	0	0	0	10	0	0	0	10
Células del manto	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	4
Burkitt	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2
MALT	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2
DCGT	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
Células T	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	4
Células T periférico	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	4
Células T	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	3
angioinmunoblástico	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	3
Angiocéntrico	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
centrofacial células	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
Células dendríticas	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
foliculares	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
Anaplásico	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	3
Desconocido	3	7	0	0	0	0	0	0	18	1	29
<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>38</b>	<b>15</b>	<b>15</b>	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>96</b>	<b>29</b>	<b>43</b>	<b>1</b>	<b>262</b>

Tabla 1. Relación entre neoplasias hematológicas y sus variedades. Ver anexo 8.

Es importante destacar que de la leucemia linfoblástica aguda, la variedad más común fue pre B; de la leucemia mieloide aguda, la variedad más común fue M3 o promielocítica; de la leucemia linfocítica crónica y el linfoma linfocítico de células pequeñas, la variedad más común fue la primera. Se observó también que, del linfoma no Hodgkin, la variedad de células grandes B fue la más común; del linfoma de Hodgkin la variedad más común fue celularidad mixta, seguido de cerca por el tipo esclerosis nodular. En cuanto a mieloma múltiple, desgraciadamente se desconoce la variedad de la mayoría, aunque de los datos conocidos, la mayor parte de los casos fueron variedad IgG. Sarcoma histiocítico se presentó solamente en 1 caso de los 262 estudiados.

En cuanto a citogenética, la mayoría de los datos se desconocen (no existe registro en el expediente); en embargo, de los datos conocidos se encontró que de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda, sólo 1 paciente era portador del cromosoma Filadelfia. De los pacientes con leucemia mieloide crónica cuya citogenética se registró en el expediente, sólo 1 paciente resultó portador de doble cromosoma Filadelfia, el resto fueron Filadelfia positivo. Del resto de los datos, vale la pena mencionar que el único caso con delección 5q registrado en el expediente, corresponde a un paciente con leucemia mieloide aguda relacionada a síndrome mielodisplásico.

### **Otros desenlaces y variables observados**

En cuanto al estadio al diagnóstico, se observó que la mayoría de los pacientes con linfoma no Hodgkin, linfoma de Hodgkin y mieloma múltiple, se diagnosticaron con estadios avanzados (III y IV de sus respectivos modelos de estadiaje) de la enfermedad

desde el inicio. Sólo 33.2% de los pacientes refirieron síntomas B al momento del diagnóstico, el 66.7% restante negó fiebre, pérdida de peso o sudoración profusa de predominio nocturno.

En cuanto a tratamiento se refiere, se encontró que el 18.7% de los pacientes estudiados recibieron radioterapia (con registro en el expediente). El 73.3% de los pacientes recibieron algún esquema de quimioterapia (con registro en el expediente), 3% de los pacientes no recibieron quimioterapia y 23.6% se desconoce el dato.

Se encontraron 20 registros de trasplante de progenitores hematopoyéticos, los cuales corresponden a pacientes con diagnóstico de leucemias (diferentes variedades) y mieloma múltiple en su mayoría.

Los desenlaces de remisión de la enfermedad y muerte fueron imposibles de analizar, ya que en la mayoría de los casos, estos datos no se registraron en el expediente de forma apropiada. De manera general, se encontró que el 22.1% de los pacientes presentó remisión completa, 28.6% no remitió y en 49.2% de los casos se desconoce el dato. De la misma forma, solamente se tiene registro de 52 muertes, las cuales corresponden a pacientes con linfoma no Hodgkin en su mayoría.

## VIII. DISCUSIÓN

### **Panorama mundial**

Al analizar los datos de Globocan 2012 sobre la incidencia a nivel mundial por grupo de edad de las neoplasias hematológicas, se observa que, tanto en hombres como en mujeres, las leucemias y el linfoma no Hodgkin fueron las enfermedades hemato-oncológicas que se presentan con mayor frecuencia en la población. En el grupo de los niños y adolescentes, independientemente del sexo, las leucemias ocuparon el primer lugar dentro de este grupo de enfermedades. El mieloma múltiple se presentó con mayor frecuencia en edades más avanzadas, como es de esperarse de acuerdo con la historia natural de la enfermedad. El linfoma de Hodgkin presentó una tendencia estable en los diferentes grupos de edad y en ambos sexos, aunque cabe aclarar que la incidencia fue ligeramente mayor en hombres. En relación a las tasas de incidencia de leucemias, linfomas y mieloma múltiple por sexo, se observó que todas fueron mayores en los hombres. [3]

Es interesante observar que, desde la edición previa del Globocan 2002 no se ha visto gran cambio en la incidencia de las neoplasias hematológicas a nivel mundial en ésta última década.



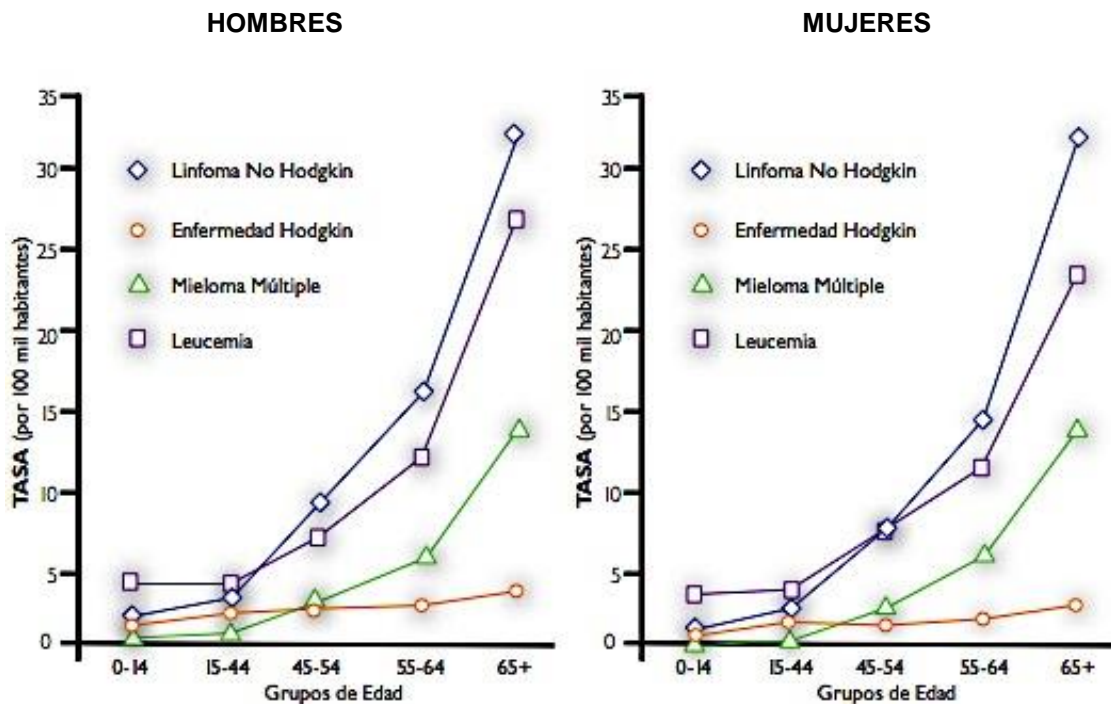


Figura 1. Incidencia mundial de enfermedades hemato-oncológicas según sexo y grupo de edad, 2002. Imagen obtenida de [3].

En cuanto a mortalidad, la distribución por edad fue similar a la observada en incidencia aunque, afortunadamente, en ambos sexos, la mortalidad por neoplasias hematológicas a nivel mundial, se sitúa muy por debajo de otras neoplasias como cáncer de mama, próstata, pulmón, colon y recto, cervico-uterino, estómago, hígado, ovario, esófago y vejiga; según los datos que otorga Globocan 2012.

### Panorama nacional

Según el Registro Histopatológico de neoplasias malignas (última edición en 2011), en el año 2006 se registraron un total de 106 238 casos nuevos y 65 867 defunciones con diagnóstico histopatológico de cáncer. Del total de casos nuevos, 12 850 correspondieron a enfermedades hemato-oncológicas.

Según este registro, que es la única publicación oficial con la que se cuenta en el país con respecto a la incidencia y mortalidad por cáncer, la incidencia de tumores del “sistema hematopoyético y otros” ha ido aumentando paulatinamente conforme pasa el tiempo. En 2004 sumaron 9722 registros, siendo el 8.4% del total de casos nuevos de ese año; en 2005 fueron 11820 registros (10.49%) y para 2006 ya eran 14340 registros (13.5%). [32] De estos registros, el linfoma no Hodgkin y la leucemia linfocítica aguda se ubicaron dentro de las primeras 15 causas de neoplasias malignas y representaron el cerca del 10%. [32]

En cuanto a mortalidad, la mortalidad general por tumores malignos, que registra una tasa de 62.8/100 000 hab., tiene como primer exponente al tumor de tráquea, bronquios y pulmón (tasa 6.3), seguido del de estómago (5.2) y en tercer puesto al de próstata (4.8). La mortalidad masculina por tumores malignos tiene a la leucemia en sexto lugar (tasa 1.9), seguida de los linfomas y mieloma múltiple con una tasa de 1.8. La mortalidad femenina tiene a la leucemia en noveno lugar (tasa 1.6) y a los linfomas y mieloma múltiple en onceavo lugar con una tasa de 1.4. Todas las tasas están expresadas por 100 000 habitantes. En general, en los diferenciales de mortalidad por sexo, se observa que los hombres presentan mayores tasas de mortalidad que las mujeres, en cuanto a neoplasias hematológicas se refiere. [32]

Desgraciadamente, la información con la que se cuenta en la actualidad a nivel nacional sobre la incidencia y mortalidad de las neoplasias en general, y de las neoplasias hematológicas en específico, es muy poca y dista mucho de estar actualizada; por lo que no se puede hacer una comparación adecuada.

## **Panorama local: Hospital de la Fundación Clínica Médica Sur 2008-2015**

Los resultados obtenidos en este estudio en cuanto a incidencia de neoplasias hematológicas y frecuencias por edad y sexo, corresponden en su mayoría con los que se registran a nivel mundial. Tanto en hombres como en mujeres, las leucemias y el linfoma no Hodgkin fueron las enfermedades hemato-oncológicas que se presentan con mayor frecuencia en la población. En el grupo de edad de 0 a 21 años, independientemente del sexo, las leucemias (leucemia linfoblástica aguda en su mayoría) ocuparon el primer lugar dentro de este grupo de enfermedades. En pacientes de 22 a 59 años y en el grupo de 60 años y más, la neoplasia hematológica que se presentó con mayor frecuencia fue el linfoma no Hodgkin (de células grandes B principalmente). El mieloma múltiple se presentó con mayor frecuencia en edades más avanzadas, como era de esperarse.

En relación a las tasas de incidencia de leucemias, linfomas y mieloma múltiple por sexo en el Hospital de la Fundación Clínica Médica Sur, se observó que todas fueron ligeramente mayores en los hombres, a excepción del linfoma de Hodgkin y el mieloma múltiple que se presentaron con mayor frecuencia en mujeres, aunque con muy poca diferencia.

Cabe destacar, que la mayoría de los pacientes estudiados se encontraron en estadios avanzados de la enfermedad al diagnóstico; la mayoría de los pacientes recibieron algún esquema de quimioterapia, el 18.7% de los pacientes recibieron radioterapia y sólo hay registro de 20 trasplantes de progenitores hematopoyéticos. Desgraciadamente, datos como la citogenética y desenlaces como remisión y muerte, no aparecen registrados de manera adecuada o se encuentran ausentes en la mayoría de los expedientes, por lo tanto son difíciles de analizar.

## IX. CONCLUSIÓN

Como ya se mencionó en la discusión, los resultados obtenidos en este estudio en cuanto a la frecuencia de las neoplasias hematológicas y sus subtipos en relación a la edad y sexo, corresponden en su mayoría con los que se registran a nivel mundial.

Los datos registrados con respecto a tratamiento fueron muy variados, ya que existen numerosos esquemas de radioterapia y quimioterapia para cada una de las neoplasias hematológicas, y éstos varían dependiendo de las características clínicas y aspectos económicos de cada paciente; por lo tanto, no se logró hacer una correlación en cuanto a tratamiento y desenlaces como remisión y muerte (mismos que no se encuentran registrados en el expediente, en la mayoría de los casos).

Como institución, es importante poner atención a este tipo de neoplasias, ya que no son tan infrecuentes y con el tratamiento y los cuidados adecuados, el pronóstico de la mayoría podría llegar a ser bueno.

Definitivamente, nos hacen falta más pacientes para poder comparar desenlaces con diferentes esquemas de tratamiento; sin embargo, como institución, podemos comenzar por mejorar el registro de los datos de los pacientes en el expediente clínico, ya que es la base para la realización de estudios como el presente.

## X. REFERENCIAS

1. Hernández-Ávila, M., *Diseño de estudios epidemiológicos*. Salud Pública de México, 2000. **42**(2): p. 144-154.
2. Benítez-Aranda, H., *Epidemiología de las enfermedades hematológicas en el ámbito nacional*. Gac Méd Méx, 2002. **138**(1): p. 12-18.
3. Tirado-Gómez, M.B., *Epidemiología de las Neoplasias Hemato-Oncológicas*. Cancerología 2007. **2**: p. 109-120.
4. Vardiman, J.W., et al., *The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes*. Blood, 2009. **114**(5): p. 937-51.
5. Swerdlow SH, C.E., Harris NL, et al., *World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 2008, Lyon: IARC Press.
6. al., O.e., *Oncoguía. Leucemia aguda mieloblástica*. Cancerología, 2011. **6**: p. 99-102.
7. Ferrara, F. and C.A. Schiffer, *Acute myeloid leukaemia in adults*. Lancet, 2013. **381**(9865): p. 484-95.
8. Dohner, H., D.J. Weisdorf, and C.D. Bloomfield, *Acute Myeloid Leukemia*. N Engl J Med, 2015. **373**(12): p. 1136-52.
9. al., L.e., *Oncoguía. Leucemia Granulocítica Crónica*. Cancerología, 2011. **6**: p. 107-110.
10. Apperley, J.F., *Chronic myeloid leukaemia*. Lancet, 2015. **385**(9976): p. 1447-59.
11. O'Brien, S.G., et al., *Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia*. N Engl J Med, 2003. **348**(11): p. 994-1004.
12. Ayala, M., *Estado actual del tratamiento de la leucemia mieloide crónica en México*. Revista de hematología 2013. **14**(1): p. 5-7.
13. Inaba, H., M. Greaves, and C.G. Mullighan, *Acute lymphoblastic leukaemia*. Lancet, 2013. **381**(9881): p. 1943-55.
14. al., L.e., *Oncoguía. Leucemia linfoblástica aguda*. Cancerología, 2011. **6**: p. 111-115.
15. Ruiz-Arguelles, G.J., et al., *Chronic lymphocytic leukemia is infrequent in Mexican mestizos*. Int J Hematol, 1999. **69**(4): p. 253-5.
16. Nabhan, C. and S.T. Rosen, *Chronic lymphocytic leukemia: a clinical review*. JAMA, 2014. **312**(21): p. 2265-76.
17. al., L.e., *Oncoguía. Leucemia linfocítica crónica*. Cancerología, 2011. **6**: p. 117-120.
18. Dores, G.M., et al., *Hairy cell leukaemia: a heterogeneous disease?* Br J Haematol, 2008. **142**(1): p. 45-51.
19. Quest, G.R. and J.B. Johnston, *Clinical features and diagnosis of hairy cell leukemia*. Best Pract Res Clin Haematol, 2015. **28**(4): p. 180-92.
20. Getta, B.M., J.H. Park, and M.S. Tallman, *Hairy cell leukemia: Past, present and future*. Best Pract Res Clin Haematol, 2015. **28**(4): p. 269-72.

21. Matutes, E., A. Martinez-Trillos, and E. Campo, *Hairy cell leukaemia-variant: Disease features and treatment*. Best Pract Res Clin Haematol, 2015. **28**(4): p. 253-63.
22. Townsend, W. and D. Linch, *Hodgkin's lymphoma in adults*. Lancet, 2012. **380**(9844): p. 836-47.
23. al., L.e., *Oncoguía. Linfoma de Hodgkin*. Cancerología, 2011. **6**: p. 133-138.
24. members, P., *NCCN Hodgkin Lymphoma Guidelines NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)*, 2015. **Version 2.2015**: p. 1-46.
25. al., L.e., *Oncoguía. Linfoma No Hodgkin*. Cancerología, 2011. **6**: p. 139-152.
26. Shankland, K.R., J.O. Armitage, and B.W. Hancock, *Non-Hodgkin lymphoma*. Lancet, 2012. **380**(9844): p. 848-57.
27. members, P., *NCCN Non Hodgkin Lymphoma Guidelines. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)*, 2015. **Version 2.2015**: p. 1- 293.
28. Rollig, C., S. Knop, and M. Bornhauser, *Multiple myeloma*. Lancet, 2015. **385**(9983): p. 2197-208.
29. Palumbo, A. and K. Anderson, *Multiple myeloma*. N Engl J Med, 2011. **364**(11): p. 1046-60.
30. al., L.e., *Oncoguía. Mieloma múltiple*. Cancerología, 2011. **6**: p. 121-124.
31. Dalia, S., et al., *Dendritic cell and histiocytic neoplasms: biology, diagnosis, and treatment*. Cancer Control, 2014. **21**(4): p. 290-300.
32. cols., D.S.B.F.C.y., *Compendio de cáncer 2000. Mortalidad / Morbilidad*. , in *Registro histopatológico de neoplasias malignas*. 2011, Secretaría de Salud. Dirección General de Epidemiología.

## XI. ANEXOS

### 1. Clasificación para LMA según la FAB.

LAM	DESCRIPCIÓN
M0	Mínimamente diferenciada
M1	Mieloblástica sin maduración
M2	Mieloblástica con maduración
M3	Promielocítica hipergranular
M3v	Promielocítica hipogranular
M4	Mielomonoblástica
M4eo	Mielomonoblástica con eosinofilia
M5a	Monoblástica sin maduración
M5b	Monoblástica con maduración
M6	Eritroleucemia
M7	Megacarioblástica

### 2. Fases de LMC según la OMS.

FASE	CARACTERÍSTICAS
<b>Crónica</b>	Ausencia de blastos. Puede haber trombocitosis o leucocitosis.
<b>Acelerada</b>	10-19% de blastos en sangre periférica o médula ósea, basófilos >20% en sangre periférica, plaquetas <100 000/uL, plaquetas >1 millón/uL, esplenomegalia progresiva, leucocitosis y evolución citogenética aparte el cromosoma Filadelfia.
<b>Blástica</b>	>20% de blastos en sangre periférica o médula ósea, grandes focos o "clusters" de blastos en la biopsia de médula ósea y presencia de infiltrados extramedulares de blastos (sarcoma mielóide o cloroma).

### 3. Clasificación para LLA según la FAB.

Característica morfológica	L1	L2	L3
<b>Tamaño celular</b>	Pequeño	Grande	Grande

<b>Cromatina nuclear</b>	Fina o en grumos	Fina	Fina
<b>Forma nuclear</b>	Regular	Irregular	Regular, redondo
<b>Nucléolo</b>	Indistinguible	Uno o más por célula, grande	Uno o más por célula, grande
<b>Citoplasma</b>	Escaso	Moderado	Abundante
<b>Basofilia</b>	Leve	Leve	Prominente
<b>Vacuolas</b>	Ausentes	Ausentes	Presentes

#### 4. Clasificación de Rai y Binet para LLC.

Rai

ESTADIO	DESCRIPCIÓN
<b>0</b>	Linfocitosis en sangre o médula ósea.
<b>I</b>	Linfocitosis y linfadenopatía.
<b>II</b>	Linfocitosis, hepato-esplenomegalia con o sin linfadenopatía.
<b>III</b>	Linfocitosis y anemia, con o sin hepato-esplenomegalia o linfadenopatía.
<b>IV</b>	Linfocitosis y trombocitopenia con o sin anemia, hepato-esplenomegalia o linfadenopatía.

Binet

ESTADIO	DESCRIPCIÓN
<b>A</b>	2 o menos regiones linfoides afectadas.
<b>B</b>	3 o más regiones linfoides afectadas.
<b>C</b>	Presencia de anemia o trombocitopenia.

#### 5. Sistema de estadificación de Ann Arbor para LH.

ESTADIO	DESCRIPCIÓN
<b>I</b>	Una sola región ganglionar o estructura linfoide como bazo, timo o anillo de Waldeyer.
<b>II</b>	Dos regiones ganglionares del mismo lado del diafragma.
<b>III</b>	Varias regiones ganglionares de ambos lados del diafragma.
<b>IV</b>	Enfermedad difusa o diseminada con involucro de órganos extranodales, con o



	sin linfadenopatía.
Otras consideraciones:	A: Ausencia de síntomas B B: Presencia de síntomas B E: extranodal contiguo X: enfermedad voluminosa

## 6. Sistema de estadificación de Lugano para LNH

ESTADIO	DESCRIPCIÓN
I	Una sola región ganglionar o estructura linfoide como bazo, timo o anillo de Waldeyer.
II	Dos regiones ganglionares del mismo lado del diafragma.
III	Varias regiones ganglionares de ambos lados del diafragma.
IV	Enfermedad difusa o diseminada con involucro de órganos extranodales, con o sin linfadenopatía.
Otras consideraciones:	No se utilizan los sufijos A, B y X ya que los síntomas B en LNH no son pronósticos y en lugar de enfermedad voluminosa, Lugano utiliza el diámetro en cm.

## 7. Sistema de estadificación Durie-Salmon para MM.

<b>ESTADIO I</b>
Masa celular baja: $<0.6 \times 10^{12}$ células/m <sup>2</sup> más todos los siguientes:
Hb $>10$ g/dl
IgG en suero $<5$ g/dl
IgA en suero $<3$ g/dl
Calcio sérico normal
Excreción urinaria de proteína monoclonal $<4$ g/día
<b>ESTADIO II</b>
Masa celular intermedia: no estadio I ni estadio III
<b>ESTADIO III</b>
Masa celular elevada: $>1.2 \times 10^{12}$ células/m <sup>2</sup> más uno o más de los siguientes:
Hb $<8.5$ g/dl
IgG en suero $>7$ g/dl
IgA en suero $>5$ g/dl
Calcio sérico $>12$ mg/dl

Excreción urinaria de proteína monoclonal >12 g/día
Lesiones líticas avanzadas en hueso
<b>ESTADIO III SE SUBCLASIFICA EN IIIA O IIIB SEGÚN LA CREATININA</b>
A. Creatinina sérica <2 mg/dl
B. Creatinina sérica >2 mg/dl

## 8. Abreviaturas

LLA: Leucemia linfoblástica aguda  
 LMA: Leucemia mieloide aguda  
 LLC: Leucemia linfocítica crónica  
 LMC: Leucemia mieloide crónica  
 LMMC: Leucemia mielomonocítica crónica  
 LCP: Leucemia de células peludas  
 LNH: Linfoma no Hodgkin  
 LH: Linfoma de Hodgkin  
 MM: Mieloma múltiple  
 LLCP: Linfoma linfocítico de células pequeñas  
 LCP-v: Leucemia de células peludas variante  
 DCGB: de células grandes B  
 MALT: Tejido linfoide asociado a mucosas  
 DCGT: de células grandes T  
 FAB: French-American-British  
 OMS: Organización mundial de la salud