



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR
ZUBIRÁN**

**“DESCRIPCIÓN CLINICOEPIDEMIOLOGICA Y SUPERVIVENCIA
GLOBAL DE MIELOPTISIS SECUNDARIA A NEOPLASIAS
SÓLIDAS”**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:
DR. CESAR OMAR VARGAS SERAFÍN
Residente de Medicina Interna**

**TUTOR DE TESIS:
DRA. CHRISTIANNNE BOURLON DE LOS RIOS
Médico especialista, departamento de Hematología**

**ASESOR DE TESIS:
DR. EDUARDO CARRILLO MARAVILLA
Médico especialista, departamento de Medicina Interna**

Ciudad de México, 10 de Marzo de 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES
Director de Enseñanza
Instituto de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.

DR. ALFONSO GULLÍAS HERRERO
Profesor Titular del Curso de Medicina Interna
Instituto de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

DRA. CHRISTIANNE BOURLON DE LOS RÍOS
Tutor de Tesis
Médica especialista, adscrita al Departamento de Hematología del INCMNSZ

DR. CESAR OMAR VARGAS SERAFIN
Tesis, Departamento de Medicina Interna INCMNSZ

CONTENIDO

RESUMEN	4
MARCO TEORICO	6
JUSTIFICACIÓN	9
OBJETIVOS	10
METODOLOGÍA	11
DISEÑO DEL ESTUDIO	11
UNIVERSO	11
DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES	11
CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSION	12
ANÁLISIS ESTADISTICO	13
IMPLICACIONES ETICAS	13
RESULTADOS	14
DISCUSIÓN	16
CONCLUSIONES	20
REFERENCIAS	21
TABLAS Y FIGURAS	23

RESUMEN

INTRODUCCION

La mieloptisis es un fenómeno pobremente estudiado que se presenta en neoplasias malignas avanzadas y se caracteriza por infiltración de la medula ósea con desarrollo de citopenias periféricas y sus manifestaciones correspondientes. Se ha descrito su relación con una pobre supervivencia, sin embargo; pocos estudios han analizado sus implicaciones en series grandes.

METODOS

Se analizó una cohorte retrospectiva de todos los pacientes mayores a 18 años con la coexistencia de una neoplasia maligna no hematológica y mieloptisis, diagnosticados y tratados en nuestra institución entre enero 1996 y diciembre 2016.

RESULTADOS

Se incluyeron 70 pacientes con una mediana de edad de 58 años. Los sitios más comúnmente afectados fueron próstata (25.7%; $n=18$), mama (18.6%; $n=13$), y tracto GI (20%; $n=14$). Se presentaron síntomas en 97.1% ($n=68$). La anemia estuvo presente en 84.2% ($n=59$), trombocitopenia en 67.2% ($n=47$), y se evidenció reacción leucoeritroblástica en 72.9% ($n=51$). El 58% ($n=41$) de los pacientes se diagnosticaron con la neoplasia primaria de manera concomitante a la mieloptisis. No recibieron tratamiento un 76.6%, ($n = 23$), esto debido a un mal estado funcional. La mediana de supervivencia global para la cohorte entera fue de 1.9 meses (rango 0-4.7 meses). Los determinantes del pronóstico en el análisis multivariado de nuestra población incluyeron: diagnóstico histopatológico gastrointestinal (HR 1.54; IC 95% 1.15-2.06; $p=0.003$), un mayor número de líneas de tratamiento (HR 0.02; IC 95%

0.01-0.66; $p=0.026$), presencia de metástasis óseas (HR 0.07; IC 95% 0.01-0.41; $p=0.003$), y no requerimiento transfusional (HR 3.59; IC 95% 1.16-11.05; $p=0.026$).

CONCLUSION

Los desenlaces de los pacientes mexicanos con mieloptisis son muy pobres. Estos resultados sugieren que los diagnósticos son tardíos y por lo tanto las intervenciones son muy limitadas. Un diagnóstico oportuno permitirá crear programas de atención dirigidos a esta población enfocados a mejorar desenlaces, calidad de vida y acceso temprano a cuidados paliativos.

MARCO TEORICO

Ante el incremento progresivo de la esperanza de vida en la actualidad, nos encontramos ante un aumento continuo en la incidencia de enfermedad maligna; sobre todo en países desarrollados donde la patología oncológica ha incluso desplazado a la enfermedad cardiovascular como la primera causa de muerte en menores de 85 años [1]. Si bien la supervivencia del paciente oncológico ha mejorado en las últimas décadas aún existen muchos factores que condicionan seriamente la supervivencia de este grupo.

Dentro de los factores con mayor impacto sobre el pronóstico de los pacientes oncológicos se ha encontrado el desarrollo de mieloptisis, definido como la infiltración por células tumorales en el compartimento hematopoyético que, a su vez, condiciona la aparición de citopenias de significancia clínica [2].

Si bien la aparición fortuita de citopenias secundaria a invasión por neoplasia sólida es en extremo rara en pacientes sin diagnóstico de metástasis previa, múltiples estudios han mostrado una incidencia de hasta el 30% en neoplasias avanzadas [3]; con variaciones amplias dependientes sobre todo del tipo de neoplasia primaria, siendo más frecuente en: cáncer de mama, pulmón, próstata, riñón, gástrico y primario de origen desconocido.

La patogenia de este proceso no se ha dilucidado hasta este momento; sin embargo, existen múltiples mecanismos que han demostrado un impacto sobre su generación. Al parecer, la biología de este fenómeno yace en una combinación de efectos de múltiples mediadores sobre células endoteliales aumentando la densidad

vascular intramedular con el consiguiente aumento en retroalimentación y mecanismos de involucro sobre células estromales medulares aumentando la producción de metaloproteinasas y el recambio endotelial [4]. La generación de vasos está en su gran mayoría acompañada de la extravasación de productos del mismo secundario a la permeabilidad tan alta que presentan los vasos recién formados facilitando así, el acceso al compartimiento medular sobre todo ante la presencia de condiciones que favorezcan el depósito metastásico óseo (pudiéndose explicar la relación entre la mayor detección de mieloptisis en pacientes con tumores óseos metastásicos). También se han descrito cambios sobre el estroma medular inducidos por secreción paracrina de las células neoplásicas circulantes y regulación de factores estromales que originan migración de células progenitoras hematopoyéticas CD34+, encontrándose hasta 50 veces más altas que en pacientes sin mieloptisis [5]. Algunos estudios sugieren que la mieloptisis es un fenómeno temprano en la migración de las células neoplásicas a otros tejidos y que esto puede favorecer las metástasis posteriores [6].

Existen múltiples valores de laboratorio que guían al clínico a realizar un abordaje diagnóstico de probable mieloptisis, incluyendo citopenias específicas y la reacción leucoeritroblástica; sin embargo, este abordaje lleva en su mayoría, a la detección tardía de la patología. Por esto, se han realizado múltiples estudios buscando pruebas de laboratorio que puedan servir como indicadores tempranos de la enfermedad. Uno de ellos es el volumen plaquetario medio, en el que un punto de corte <7.4 fL ha demostrado un VPP del 85%, VPN del 90%, sensibilidad del 82.7% y especificidad del 89.6% para la enfermedad [7]. La disponibilidad de este valor en

una biometría hemática de rutina facilita su uso general; siempre considerando que el abordaje diagnóstico ideal según múltiples estudios de prueba diagnósticas incluye la combinación de una biopsia de médula ósea, aspirado de médula ósea e impronta en laminilla [8].

El impacto clínico verdadero de mieloptisis en pacientes con neoplasias sólidas es desconocido ya que el estudio del mismo ha dependido en la actualidad de reportes de casos con muestras pequeñas con pocos estudios reportando más de 50 casos y siendo el más grande reportado un análisis de 89 pacientes colombianos publicado en 2009; sin embargo, se estima que tras el diagnóstico de afección en la MO la mediana de supervivencia oscila entre los 2 y 3 meses casi genéricamente. La presentación sintomática de pacientes con mieloptisis es altamente variable con anemia, trombocitopenia, leucopenia, pancitopenia, aumento de FA y LDH en aproximadamente el 97%, 33%, 30%, 16%, 67% y 80% de los pacientes respectivamente. El dato más frecuente a la valoración del frotis de sangre periférica incluye la leucoeritroblastosis y la neutrofilia [4].

El objetivo de este estudio es dar a conocer la experiencia de un centro de referencia en Hematología y Oncología en la Ciudad de México a lo largo de 20 años buscando obtener parámetros clinicoepidemiológicos generales de esta población, definir factores de riesgo para su supervivencia global, generar conocimiento del tipo de tumores sólidos asociados al desarrollo de mieloptisis y su evolución clínica, la determinación de grupos de riesgo que permitan identificar la maniobra de intervención más adecuada y con mejor impacto en la calidad de vida y, finalmente, conocer las causas de muerte de los pacientes con mieloptisis. Esta información

permitirá plantear intervenciones eficientes en relación tratamiento, cuidados paliativos y calidad de vida.

JUSTIFICACIÓN

El cáncer, en general, representa una de las 3 primeras causas de muerte en nuestro país [9]. Aunque las estadísticas del cáncer en México son escasas, se sabe que su incidencia va en aumento y que un gran porcentaje de pacientes se presentan en estadios avanzados de la enfermedad que repercuten en un mal estado funcional, limitando las posibilidades de acceder a tratamientos intensivos [10]. Aunado a esto, es importante considerar la limitación de recursos en los sistemas de salud pública, por lo que es importante definir claramente las estrategias de tratamiento con posibilidad curativa en contraste con estrategias con intención paliativa en los pacientes que se presentan con mieloptisis. No existe al momento, un estudio que haya explorado los factores de riesgo que apoyen en la toma de dichas decisiones.

El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán es un centro de referencia nacional en el tratamiento de pacientes con condiciones hemato-oncológicas. Atiende diariamente una gran cantidad de pacientes oncológicos, por lo que su población representa una referencia para el estudio de este tipo de fenómenos poco descritos en la literatura.

OBJETIVOS

Generales

- Describir las características clinicoepidemiológicas de los pacientes con mieloptisis.
- Definir factores de riesgo para supervivencia global.

Específicos

- Reportar el tipo de tumores sólidos asociados al desarrollo de mieloptisis y su evolución clínica.
- Definir grupos de riesgo que permitan identificar la maniobra de intervención más adecuada y con mejor impacto en la calidad de vida.
- Conocer las causas de muerte de los pacientes con mieloptisis.

METODOLOGIA

Diseño del estudio

Estudio de cohorte, observacional, descriptivo, retrospectivo.

Universo de estudio

Se incluyeron todos los casos de pacientes mayores a 18 años con el diagnóstico concomitante de neoplasia maligna no hematológica y mieloptisis, diagnosticados y tratados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán durante el periodo comprendido entre enero 1996 y diciembre 2016.

Definición operacional de variables y procedimientos

Se definió mieloptisis como el desplazamiento de la medula ósea normal por lesiones neoplásicas ocupativas caracterizadas por la aparición de células de línea eritroide y granulocítica de aspecto inmaduro (eritroblastos, mielocitos, metamielocitos, bandas) en sangre periférica [2]. Se confirmó el involucro de la medula ósea en todos los casos mediante aspirado de medula ósea y/o biopsia de hueso con inmunohistoquímica. Los estudios de aspirado de médula ósea se realizaron mediante punción en cresta iliaca posterior, previo consentimiento bajo información. Tanto los aspirados de médula ósea, como las biopsias de hueso fueron revisadas por hematólogos y/o patólogos expertos en hemato-morfología. Posterior a la confirmación del diagnóstico histopatológico de metástasis a médula

ósea, se revisaron los expedientes clínicos y electrónicos del archivo clínico institucional. La información clínica incluyó: síntomas al diagnóstico, neoplasia primaria, estado funcional evaluado por la escala de la Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) [11], estadio clínico de acuerdo al sistema de estadiaje TNM [12] y el tratamiento administrado. Las metástasis fueron clasificadas como viscerales si afectaban uno o más órganos excepto el hueso, y como óseas si estaban confinadas al hueso. Los datos de laboratorio incluidos fueron la biometría hemática completa con frotis de sangre periférica, niveles de lactato deshidrogenasa (DHL) y de fosfatasa alcalina (FA).

Cráterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años con expediente en el INCMNSZ
- Diagnóstico histopatológico de mieloptisis por biopsia de hueso y/o aspirado de medula ósea
- Diagnostico oncológico de base (tumor sólido maligno) confirmado por histopatología, con estadiaje de la enfermedad

Cráterios de exclusión

- Pacientes sin expediente en el instituto
- Casos de linfomas, neoplasias hematológicas y mieloptisis no oncológica

Cráterios de eliminación

- Aquellos expedientes que no contaran con la información completa para su análisis

Análisis estadístico

Se utilizaron medidas de tendencia central para las variables paramétricas y pruebas no paramétricas para las variables con distribución no conocida. Se definió supervivencia global como la diferencia de tiempo medida en meses, entre el diagnóstico de mieloptisis y la muerte o último seguimiento. Se realizaron análisis de supervivencia para evaluar el efecto de cada una de las variables involucradas mediante el método de Kaplan-Meier y se compararon las diferencias entre subgrupos con la prueba de Log-Rank. Se consideró un valor de $p \leq 0.05$ como estadísticamente significativo. Se realizó análisis multivariado para las variables resultantes con significancia estadística en el análisis univariado mediante la prueba de regresión de Cox. Se utilizó para el análisis el Software IBM SPSS versión 21.

Implicaciones éticas

El estudio no tuvo intervenciones potencialmente dañinas para ningún individuo. Se sometió el protocolo a evaluación y fue aprobado por el comité de ética institucional bajo el número de registro 09-CEI-011-20160627.

RESULTADOS

Un total de 70 pacientes cumplieron los criterios de inclusión y fueron incluidos en el estudio. La mediana de edad al diagnóstico fue 58 años (rango 19-89), y 39 pacientes (55.7%) fueron hombres. Los sitios de neoplasia primaria más comúnmente involucrados fueron próstata (25.7%; $n=18$), mama (18.6%; $n=13$) y tracto gastrointestinal (20%; $n=14$). Al momento del diagnóstico, 97.1% ($n=68$) de los pacientes estaban sintomáticos, siendo el dolor óseo ($n=46$) y los síntomas constitucionales ($n=33$) la forma de presentación más frecuente.

Con respecto a los hallazgos dentro del abordaje, se encontró anemia en 84.2% ($n=59$), trombocitopenia en 67.2% ($n=47$), y neutropenia en 10% ($n=7$). A la revisión del frotis de sangre periférica, la reacción leucoeritroblastica estuvo presente en 72.9% ($n=51$) de los casos. Los estudios de química sanguínea demostraron elevación de deshidrogenasa láctica (DHL) en 47.2% ($n=33$) y elevación de fosfatasa alcalina (FA) en 82.9% ($n=58$). Otros hallazgos encontrados en la población se encuentran descritos en la tabla 1.

Al momento del diagnóstico de mieloptisis, 58% de los pacientes ($n=41$) fueron diagnosticados concomitantemente con una neoplasia primaria mientras 42% ($n=29$) recibieron el diagnóstico de mieloptisis como una manifestación de la progresión de una neoplasia primaria previamente conocida. Además, 57% ($n=40$) de los pacientes iniciaron o continuaron tratamiento para la neoplasia (quimioterapia u hormonoterapia). Las razones para no acceder a tratamiento o suspenderlo incluyeron: 76.6% ($n=23$) de los casos por decisión del médico basado en un mal estado funcional del paciente, y en 23.3% ($n=7$) por

decisión personal e informada del paciente para recibir solo cuidados de soporte y paliativos.

La mediana de supervivencia global (SG) de la cohorte entera fue de 1.9 meses (rango 0-4.7 meses). En el análisis univariado, los factores asociados con una mejor SG fueron: diagnóstico histopatológico de próstata ($m = 20.3$ meses; $p < 0.01$), pulmón ($m = 16.5$ meses; $p < 0.01$) y cáncer de mama ($m = 12.5$ meses; $p < 0.01$); ausencia de síndrome hemorrágico al diagnóstico ($p < 0.01$), estado funcional por ECOG < 2 ($p = 0.01$), cuenta plaquetaria > 150 ($p = 0.01$), DHL normal ($p = 0.01$) y FA normal ($p = 0.02$). También una mayor cantidad de líneas de tratamiento ($p < 0.01$), presencia de metástasis óseas ($p < 0.01$) y el no requerir soporte transfusional ($p < 0.01$).

En el análisis multivariado para SG, permanecieron significativos el diagnóstico histopatológico (HR 1.54; IC 95% 1.15-2.06; $p = 0.003$), un mayor número de líneas de tratamiento (HR 0.02; IC 95% 0.01-0.66; $p = 0.026$), presencia de metástasis ósea (HR 0.07; IC 95% 0.01-0.41; $p = 0.003$), y no presentar requerimiento transfusional (HR 3.59; IC 95% 1.16-11.05; $p = 0.026$). Estos análisis se detallan en la Tabla 2.

La mortalidad en el grupo se presentó en un 78.5% ($n = 55$). Las causas de muerte fueron consignadas en el expediente en 71% ($n = 39$) de los casos, mientras en 29% ($n = 16$) la causa fue desconocida. Dentro de las causas de muerte, la más frecuente fue infecciones en 36% ($n = 14$), progresión de la neoplasia en 25.6% ($n = 10$), sangrado en 23% ($n = 9$) y cardiovascular en 15.4% ($n = 6$).

DISCUSIÓN

Este estudio describe las características de un grupo de 70 pacientes diagnosticados y tratados en un periodo de 20 años en un hospital de tercer nivel en la Ciudad de México. Hasta ahora, para nuestro conocimiento, este es uno de los estudios más grandes de acuerdo a datos histopatológicos, clínicos y de laboratorio que describe pacientes con mieloptisis secundaria a neoplasias solidas no hematológicas a nivel mundial.

Estudios previos han reportado una incidencia de metástasis de tumores sólidos en hasta en 30% de las neoplasias [13]. Aunque este estudio no evaluó incidencia, con los datos obtenidos sabemos que la mieloptisis es una condición infrecuente reportando un promedio de 3.5 casos al año, en un hospital de referencia donde se atienden un promedio de 700 casos nuevos de cáncer al año [Comunicación directa, departamento de oncología INNSZ].

En pacientes oncológicos, el abordaje como parte de su estadificación, incluyendo estudios de médula ósea, tiene un rendimiento de 15-25% para mieloptisis siendo un estudio con mayor costo-efectividad cuando se sospecha la infiltración, comparado con estrategias como gammagrafía o resonancia magnética [14,15]. Probablemente este fenómeno este infra-diagnosticado, teniendo en cuenta que un análisis de los aspirados de médula ósea secos demostró que hasta 53% de los casos se deben a mieloptisis, destacando la importancia de realizar biopsia de hueso e impronta que incrementan la precisión diagnostica. [8]. El método de

diagnóstico de nuestros pacientes fue en todos, la confirmación histopatológica por biopsia de hueso con inmunohistoquímica.

Todos los casos aquí reportados, fueron estudiados por el desarrollo de citopenias dentro de un contexto oncológico sin efecto de quimioterapia o bien, citopenias de novo con sospecha de neoplasia hematológica primaria. La citopenia más frecuente fue anemia afectando a 84.2% de los enfermos, seguida de la trombocitopenia en 67% de los casos. La anemia se describe en estudios previos en 70-100% de los casos mientras la trombocitopenia se reporta 45-60%. El hecho de tener mayor frecuencia de trombocitopenia probablemente se correlacione con mayor gravedad al diagnóstico de nuestra población pues se ha relacionado el grado de trombocitopenia con peor supervivencia [16]. Aunque nuestro estudio tuvo 5.7% de pacientes con BH normal, se ha reportado el hallazgo de mieloptisis con biometría hemática normal en un 13% de los casos [16]. Aunque en otras series se ha reportado una correlación alta entre volumen plaquetario medio (VPM) bajo y mieloptisis, nuestra serie tuvo una mediana de VPM de 7.9 fl, el cual es mayor al corte reportado de 7.4 fl [7]. En cuanto a los valores de fosfatasa alcalina y deshidrogenasa láctica, son menores en nuestra población respecto a otras series que lo consignan [4].

La presentación clínica de nuestros pacientes, fue mediante síntomas como dolor óseo, síntomas constitucionales, sangrado e infección, a diferencia de otros reportes que enfatizan mayor presentación con dolor abdominal pero coinciden con el dolor óseo [15]. En esta serie, los tumores de origen en próstata, mama y tracto gastrointestinal contribuyeron a dos terceras partes de los casos de mieloptisis y un

80% de los pacientes se presentaron en estadios avanzados (III-IV) de la enfermedad. En contraste a los estudios asiáticos más grandes, donde el sarcoma de Ewing ha sido uno de los más frecuentes, en nuestra serie no se documentó ningún caso de este tipo de tumor [15]. Las frecuencias reportadas de las diferentes neoplasias en nuestra población se asemejan a lo descrito en otras series latinoamericanas [4,17].

La supervivencia global de nuestra población es de 1.9 meses, más corta que lo descrito en otras series [4,16]. Esto puede deberse al gran porcentaje de pacientes que se diagnosticaron de manera concomitante (58%), con muy mal estado funcional (41%), y una mayor frecuencia de trombocitopenia, factores que clasifican al paciente como mal candidato a tratamiento intensivo.

Algunos factores en nuestra serie que se asociaron a peor supervivencia incluyen: tumor primario gastrointestinal el cual tuvo la SG más corta con tan solo 0.5 meses, similar a lo que reportan otras series [18, 19]. Nuestra serie encontró además, que el no recibir tratamiento es un factor relacionado a mayor mortalidad, hallazgo reportado en estudios chinos en mielopstisis en cáncer de pulmón [20]. De manera similar, Lujan y cols [4], refieren que administrar 2 ciclos o más de quimioterapia en casos de cáncer de mama y rhabdomiosarcoma, mejora las cuentas celulares y la supervivencia. No hay descripciones para el caso de cáncer de próstata, pero en el caso de nuestros pacientes, este grupo fue el que tuvo mayor supervivencia, probablemente por el tipo de terapéutica no mielotóxica empleada en esta neoplasia.

El tener requerimiento transfusional y las metástasis óseas, son factores relacionados a mayor mortalidad en nuestro grupo, factores no descritos previamente como relacionados a un peor pronóstico. Otros factores descritos han sido un nivel de hemoglobina menor a 8.5g/dL, un número mayor a 3 sitios de metástasis, y el desarrollo de neutropenia febril con el inicio de quimioterapia sistémica [4], los cuales no resultaron significativos en nuestra serie.

Dos terceras partes de los pacientes en los que se consignó la causa de muerte, esta fue debida a procesos infecciosos y/o progresión de la enfermedad; muy similar a lo reportado en el estudio colombiano [4] que reportó como principal causa de muerte a la progresión de la enfermedad.

Las limitaciones del este trabajo se basan en su naturaleza retrospectiva, dados los posibles errores en la recolección de información clínica y ausencia de algunos datos en los expedientes, así como el riesgo de sesgo que pudo haber afectado algunos de los resultados y conclusiones emitidas. Sin embargo, este estudio representa una de las descripciones más grandes y detalladas hasta este momento con respecto a mieloptisis secundaria a neoplasias sólidas, poniendo un referente importante en el mundo occidental.

CONCLUSIONES

La mieloptisis es un fenómeno infrecuente entre los pacientes oncológicos, sin embargo, tiene un impacto muy grande en la supervivencia global, sobre todo en las neoplasias de tracto gastrointestinal y primarios desconocidos con supervivencias que son menores a un mes por lo que su identificación en estos pacientes, cuando no es posible someterlos a tratamientos con potencial curativo o ensayos clínicos, debería encaminarse hacia los cuidados paliativos. Para otras neoplasias, como mama, próstata y pulmón, los esfuerzos deberían concentrarse en ofrecer tratamientos que prolonguen la supervivencia y mejoren la calidad de vida, disminuyendo los requerimientos transfusionales.

Se requieren esfuerzos en conjunto, entre las instituciones y los sistemas de salud para crear estrategias de reconocimiento temprano y tratamiento en este grupo de pacientes.

REFERENCIAS

1. Hastings KG, Boothroyd DB, Kappahn K, et al. Socioeconomic Differences in the Epidemiologic Transition From Heart Disease to Cancer as the Leading Cause of Death in the United States, 2003 to 2015: An Observational Study. *Ann Intern Med.* 2018;169(12):836-844.
2. West CD, Ley AB, Pearson OH. Myelophthitic anemia in cancer of the breast. *Am J Med.* 1955;18(6):923-31.
3. Delsol G, Guiu-Godfrin B, Guiu M, et al. Leukoerythroblastosis and cancer frequency, prognosis, and physiopathologic significance. *Cancer.* 1979;44(3):1009-13.
4. Luján M, Cardona AF, Yepes A, Carrasco E, Revéz L, Brugés R, Otero JM. Mieloptisis. Viejos aspectos, nuevos conceptos. *Acta Med Colomb* 2009; 34: 169-175.
5. Ciancia R, Martinelli V, Cosentini E, et al. High number of circulating CD34+ cells in patients with myelophthisis. *Haematologica.* 2005;90(7):976-7.
6. Sai B, Xiang J. Disseminated tumour cells in bone marrow are the source of cancer relapse after therapy. *J Cell Mol Med.* 2018;22(12):5776-5786.
7. Aksoy S, Kilickap S, Hayran M, et al. Platelet size has diagnostic predictive value for bone marrow metastasis in patients with solid tumors. *Int J Lab Hematol.* 2008;30(3):214-9.
8. Chandra S, Chandra H, Saini S. Bone marrow metastasis by solid tumors--probable hematological indicators and comparison of bone marrow aspirate, touch imprint and trephine biopsy. *Hematology.* 2010;15(5):368-72.
9. Instituto Nacional de Estadística y Geografía.—México. Anuario estadístico y geográfico de los Estados Unidos Mexicanos 2018. INEGI, 2018. 1083p.
10. Mohar-Betancourt A, Reynoso-Noverón N, Armas-Texta D, et al. Cancer Trends in Mexico: Essential Data for the Creation and Follow-Up of Public Policies. *J Glob Oncol.* 2017;3(6):740-748.
11. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982;5(6):649-55.
12. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. 2017. *TNM Classification of Malignant Tumours*, 8th Edition. Wiley-Blackwell.
13. Braun S, Vogl FD, Naume B, et al. A pooled analysis of bone marrow micrometastasis in breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353(8):793-802.

14. Mehdi SR, Bhatt ML. Metastasis of solid tumors in bone marrow: a study from northern India. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2011;27(2):93-5.
15. Brahmbhatt B, Parikh B, Shah M. Bone marrow involvement by metastatic solid tumors. *Guajarat Medical Journal.* 2014;69(2):54-57.
16. Kilickap S, Erman M, Dincer M, et al. Bone marrow metastasis of solid tumors: Clinicopathological evaluation of 73 cases. *Turkish Journal of Cancer.* 2007;37(3):85-88.
17. Loayza N. Entidades nosológicas asociadas a mieloptisis. *Rev Mex Patol Clin* 1999;46:107.
18. Ekinci AŞ, Bal O, Ozatlı T, et al. Gastric carcinoma with bone marrow metastasis: a case series. *J Gastric Cancer.* 2014;14(1):54-7.
19. Makoni SN, LAber DA. Clinical spectrum of myelophthisis in cancer patients. *Am. J. Hematol.* 2004;76:92-93.
20. Che Y, Luo Y, Wang D, et al. Clinical analysis of small cell lung cancer with bone marrow metastases. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi.* 2018;21(5):403-407.

TABLAS

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES AL DIAGNÓSTICO DE MIELOPTISIS	
Característica	N=70
Edad, años (rango)	58 (19-89)
Género masculino, n (%)	39 (55.7)
Síntomas al diagnóstico, n (%)	67 (95.7)
Sangrado	16 (22.9)
Infección	13 (21.4)
Constitucionales	33 (47.1)
Dolor óseo	46 (65.7)
Trombosis	5 (7.1)
Estudios de laboratorio, mediana (rango)	
Hemoglobina (g/dL)	8.9 (3.6-15.2)
Leucocitos (x10 ⁹ /L)	6.9 (1.5-32.9)
Neutrófilos absolutos (x10 ⁹ /L)	3.6 (1.5-32.9)
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	76 (7-517)
Volumen plaquetario medio (fl)	7.9 (5.8-11.1)
DHL (UI/dL)	527 (138-6211)
Fosfatasa Alcalina (mg/L)	269 (48-1682)
Reacción leucoeritroblástica, n (%)	51 (72.9)
ECOG PS, n (%)	
0 - 2	41 (58.6)
3 - 4	29 (41.4)
Diagnostico oncológico, n (%)	
Próstata	18 (25.7)
Gastrointestinal	14 (20)
Mama	13 (18.6)
Primario desconocido	12 (17.1)
Pulmón	6 (8.6)
Otros	7 (10)
Estadio Clínico, n (%)	
≤II	7 (10)
≥III	63 (90)
Tipo de metástasis, n (%)	
Visceral	46 (65.7)
Ósea	60 (85.7)
Líneas de tratamiento, n (%)	
Ninguna	30 (42.9)
<2	33 (47.2)
≥3	7 (10)

TABLA 2. ANÁLISIS UNIVARIADO Y MULTIVARIADO PARA SUPERVIVENCIA GLOBAL				
Variable	Análisis univariado		Análisis multivariado	
	Mediana, meses (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
Diagnóstico oncológico,		<0.01	1.54 (1.15-2.06)	0.003
Gastrointestinal	0.5 (0.1-0.9)			
Próstata	20.3 (0.3-40.3)			
Pulmón	16.5 (0.4-8.4)			
Mama	12.5 (3.5-21.5)			
Primario desconocido	0.7 (0-2.2)			
Otros	0.6 (0-1.6)			
Sangrado al diagnóstico,		<0.01		
Ausente	4.0 (1.4-6.6)			
Presente	0.3 (0.2-0.4)			
ECOG,		0.01		
≤2	8.8 (1.2-16.3)			
>3	0.7 (0.4-0.9)			
Plaquetas, (x10⁹/L)		0.01		
<50	0.4 (0.2-0.6)			
50-150	4.0 (0-9.7)			
>150	8.8 (0-29.2)			
Fosfatasa alcalina,		0.01		
Normal	8.8 (0-18.5)			
Elevada 3x	1 (0-2.2)			
DHL,		0.02		
Normal	4.0 (0-15.7)			
Elevada 3x	0.4 (0-0.8)			
Líneas de tratamiento,		<0.01	0.02 (0.01-0.66)	0.026
Ninguna	0.3 (0.1-0.5)			
1-2	8.8 (0.4-17.1)			
>3	30.3 (7.3-53.2)			
Metástasis ósea,		<0.01	0.07 (0.01-0.41)	0.003
Ausente	0.2 (0.1-0.3)			
Presente	4.7 (0.4-8.9)			
Requerimiento transfusional,		<0.01	3.59 (1.16-11.05)	0.026
Ausente	19 (15.6-22.3)			
Presente	1.2 (0-2.6)			

FIGURAS

Figura 1.

Curvas de Supervivencia Global (SG). A) SG por diagnostico oncológico ($p < 0.01$), B) SG por requerimiento transfusional ($p < 0.01$), C) SG por número de líneas de tratamiento administradas ($p = 0.02$), D) SG por presencia de metástasis óseas ($p < 0.01$)

