

UNIVERSIDAD NACIONAL DE ITAPUA
FACULTAD DE MEDICINA
POSGRADO DE MEDICINA INTERNA



**Frecuencia de mortalidad en pacientes onco-
hematológicos del Hospital Nacional de Itauguá**

AUTOR: DR. MAURICIO JOSÉ FARIÑA BELLENZIER

TUTOR: PROF. DR. RAÚL EMILIO REAL

PARAGUAY

2.014

RESUMEN

Introducción: los linfomas y las leucemias son una variedad de lesiones malignas que varían con respecto a sus hallazgos genéticos, presentación clínica, abordajes terapéuticos y respuestas a tratamientos específicos. **Objetivo:** determinar la frecuencia de mortalidad en pacientes onco-hematológicos del Hospital Nacional de Itauguá. **Materiales y método:** estudio observacional, descriptivo, retrospectivo de corte transversal, realizado en varones y mujeres mayores de 17 años con diagnósticos de neoplasias hematológicas, atendidos en la unidad de Hematología en el periodo comprendido entre el 2013 y 2014. **Resultados:** se incluyeron 52 pacientes, 63% eran del sexo masculino y el 38% procedían del Departamento Central. El tipo de neoplasia más frecuente fue el linfoma no Hodgkin (40%) seguida de la leucemia mieloide aguda (27%). Del total de pacientes, 96% recibió tratamiento antineoplásico, 94% de inducción. Se observó remisión en 79% de los casos, con un índice de recaída de 33%. La mortalidad global fue 44% y la principal causa se atribuye a la progresión de la enfermedad (61%). **Conclusión:** 44% de las leucemias-linfomas tuvieron un desenlace fatal, la mayor parte de ellos debido a la progresión de la enfermedad.

Palabras claves: linfomas, leucemias, mortalidad.

INDICE

Introducción	1
Objetivos	42
Material y métodos	43
Resultados	45
Discusión	48
Conclusiones	50
Referencias bibliográficas	51

INTRODUCCIÓN

Generalidades

La irrupción en los últimos años de las técnicas moleculares y la mejora de las técnicas citogenéticas ha revolucionado el diagnóstico y pronóstico de las enfermedades hematológicas provocando incluso el cambio de la clasificación de la OMS de algunas neoplasias hematológicas¹.

Los linfomas son una variedad de lesiones malignas que varían con respecto a sus hallazgos genéticos, presentación clínica, abordajes terapéuticos y presentación. Con el paso de los años, el entendimiento de su comportamiento biológico ha llevado a una adopción de una clasificación por la Organización Mundial de Salud (WHO), logrando a su vez nuevas terapias con un gran resultado en la mejoría de los pacientes¹.

Los linfomas con la evolución del tiempo han cambiado su clasificación de acuerdo con su estirpe celular; los conceptos actuales en su diagnóstico de acuerdo con su clasificación celular; presentación clínica, de manera focal o difusa; con predominio linfocítico, de Células B o T, de tipo folicular o linfoepiteloide, entre otras, han hecho que su clasificación sea más en esencia acorde a su tipo de celularidad y por ende el tratamiento se ha modificado según el tipo histológico³.

Los linfomas se clasifican en dos grandes grupos:

La Enfermedad de Hodgkin y los Linfomas no-Hodgkin; esta división se estableció por presentar la enfermedad de Hodgkin unas células muy características (Células de Red-Stenberg), aspectos clínicos y de respuesta al tratamiento también específicos⁴.

Linfoma de Hodgkin (LH)

El linfoma de Hodgkin (LH), anteriormente llamada enfermedad de Hodgkin, nace de los centros germinales o de centros de post-germinal de

células B. EL linfoma de Hodgkin, tiene una composición celular único, que contiene una minoría de células neoplásicas (células de Reed-Sternberg y sus variantes) en un fondo inflamatorio⁵.

Este a su vez puede afectar a los ganglios linfáticos de preferencia, el bazo, el hígado, la médula ósea y otros sitios. En base a la morfología de las células neoplásicas, al inmunofenotipo y a la composición del infiltrado inflamatorio acompañante, se reconocen dos entidades biológicamente distintas, el linfoma Hodgkin clásico y el linfoma Hodgkin predominio linfocítico nodular⁵.

Tipos de linfoma de Hodgkin

Hay diferentes tipos de linfoma de Hodgkin. Es importante conocer el tipo, ya que de ello depende la elección del tratamiento. Se determina el tipo de linfoma de Hodgkin observando bajo microscopio una muestra de tejido en busca de células anormales con determinadas proteínas⁶.

Linfoma de Hodgkin clásico

El linfoma de Hodgkin clásico (LHC) se diagnostica mediante el hallazgo de las células de "Reed-Sternberg." Aproximadamente entre el 20% y el 25% de las personas con LHC en los Estados Unidos también tuvieron el virus de Epstein-Barr (VEB, el virus que causa mononucleosis infecciosa)⁶. A continuación se describen los diferentes subtipos de LHC.

Linfoma de Hodgkin con esclerosis nodular. El linfoma de Hodgkin con esclerosis nodular es la forma más frecuente de LHC (hasta el 80% de las personas con LHC tienen este tipo). Aparece más comúnmente en adultos jóvenes, en especial en mujeres. Además de las células de Reed-Sternberg, hay franjas de tejido conectivo en el ganglio linfático⁶.

Linfoma de Hodgkin clásico rico en linfocitos. Aproximadamente el 6% de las personas con LHC tienen esta forma. Su aparición es más frecuente en hombres y, generalmente, compromete otras áreas además de la torácica (mediastino). El tejido contiene muchos linfocitos normales además de células de Reed-Sternberg⁶.

Linfoma de Hodgkin con celularidad mixta. Este tipo de linfoma se presenta en adultos mayores y, más frecuentemente, en el abdomen. Contiene muchos tipos diferentes de células, entre las que se incluyen grandes cantidades de células de Reed-Sternberg⁷.

Linfoma de Hodgkin con depleción linfocítica. Este linfoma es el subtipo menos frecuente de LHC, y aproximadamente el 1% de las personas tienen esta forma. La mayoría de las veces, aparece en adultos mayores, personas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y en personas de países no industrializados. El ganglio linfático contiene casi todas las células de Reed-Sternberg⁷.

Linfoma de Hodgkin con predominio linfocítico nodular. Aproximadamente el 5% de las personas con linfoma de Hodgkin tienen linfoma de Hodgkin con predominio linfocítico nodular. No forma parte del grupo de LHC, sino que, desde el punto de vista genético y de las proteínas, se parece más al linfoma no Hodgkin de células B. Es más frecuente en pacientes más jóvenes y a menudo se encuentra en los ganglios linfáticos del cuello⁷.

Epidemiología

Es un linfoma maligno que representa el 7% de los cánceres infantiles, pero la incidencia varía según la edad. Es el cáncer más común

en el grupo de edad de 15 a 19 años y tiene un pico máximo entre los 50 a 70 años, la supervivencia a cinco años en adolescentes con LH es de 94%⁷.

El subtipo esclerosis nodular es el que se presenta con más frecuencia en la adultez temprana, y tarde en la edad adulta (después de los 55 años), el subtipo celularidad mixta es la más común⁷.

El linfoma de Hodgkin representa aproximadamente el 10% de todos los linfomas diagnosticados en el mundo desarrollado cada año⁸. Esto equivale a aproximadamente 9.190 casos nuevos y aproximadamente 1.180 muertes debidas a HL cada año. La incidencia en Europa es de aproximadamente 2,4 casos por cada 100.000 personas⁹.

Factores de riesgo

Los distintos tipos de cáncer tienen diferentes tipos de factores de riesgo. Se han descubierto varios factores que hacen que una persona sea más propensa a padecer la enfermedad de Hodgkin (aunque no siempre está claro porque estos factores aumentan el riesgo). Pero tener uno o incluso varios factores de riesgo no significa que usted padecerá definitivamente la enfermedad. Además, muchas personas que adquieren la enfermedad pueden tener pocos o ninguno de los factores de riesgo conocidos¹⁰.

Infección con virus de Epstein-Barr/ mononucleosis. Las personas que han tenido mononucleosis infecciosa, una infección causada por el virus de Epstein-Barr,(EBV), tienen un riesgo aumentado de padecer enfermedad de Hodgkin. El papel exacto del EBV en el desarrollo de la enfermedad de Hodgkin no está claro. Muchas personas están infectados con el EBV, pero pocas son las que desarrollan un linfoma de Hodgkin. Partes del virus se han encontrados en las células de Reed-Stemberg en aproximadamente uno de cada tres pacientes con linfoma de Hodgkin, sin embargo el resto de las

personas con linfoma de Hodgkin no presentan el EBV en sus células cancerosas¹⁰.

Edad. Personas de cualquier edad pueden ser diagnosticadas con el linfoma de Hodgkin, aunque es más común en la edad adulta temprana (15 a 40 años, especialmente en las personas de 20 a 29 años) y tarde en la edad adulta (después de los 55 años)^{10,11}.

Incidencia según el sexo. El linfoma de Hodgkin se presenta un poco más frecuentemente en los hombres que en las mujeres^{10,11}.

Antecedentes familiares. Los hermanos y las hermanas de personas jóvenes con esta enfermedad tienen un mayor riesgo de enfermedad de Hodgkin. El riesgo es muy alto en un gemelo idéntico de una persona con enfermedad de Hodgkin. No obstante, el vínculo familiar sigue siendo poco común (la mayoría de las personas con la enfermedad de Hodgkin no tienen antecedentes familiares).

No está claro porqué el historial familiar pudiera aumentar el riesgo. Podría deberse a que miembros de la familia tienen exposiciones similares en la niñez a ciertas infecciones (tal como infección con el virus Epstein-Barr, cambios genéticos hereditarios que les hace más propensos a padecer enfermedad de Hodgkin, o cierta combinación de estos factores^{10,11}.

Condición socioeconómica. El riesgo de enfermedad de Hodgkin es mayor en personas con un antecedente socioeconómico más alto. La razón para esto no está clara. Una teoría consiste en que niños provenientes de familias más acaudaladas podrían estar expuestas a cierto tipo de infección (tal como el virus Epstein-Barr) más tarde en la vida que los niños de familias menos acaudaladas, lo que podría de alguna manera aumentar el riesgo¹¹.

Infección por VIH. Este riesgo de enfermedad Hodgkin aumenta en personas infectadas con VIH¹¹.

Patogénesis

Los científicos han descubierto algunos factores de riesgo que hacen que una persona sea más propensa a padecer la enfermedad de Hodgkin, aunque no siempre está exactamente claro cómo estos factores podrían aumentar el riesgo¹².

Se cree que la infección con el virus Epstein-Barr puede a veces provocar cambios en el ADN de los linfocitos B, lo que origina al desarrollo de células Reed-Sternberg, las cuales son las células cancerosas en la enfermedad de Hodgkin¹².

Las células humanas normales crecen y funcionan basándose principalmente en la información contenida en el ADN de cada célula¹².

Algunos genes controlan cuándo las células crecen, se dividen en nuevas células y mueren. A ciertos genes que ayudan a las células a crecer, dividirse y a mantenerse vivas se les denominan oncogenes. Otros que retardan la división celular o que hacen que las células mueran en el momento apropiado se llaman genes supresores de tumores. El cáncer puede ser causado por cambios en el ADN que activan a los oncogenes o desactivan a los genes supresores de tumores¹³.

En estudios realizados han descubierto muchos cambios genéticos en las células Reed-Sternberg que ayudan a las células a crecer y a dividirse o a vivir por más tiempo de lo que deberían hacerlo. Las células Reed-Sternberg también producen sustancias llamadas citocinas, las cuales atraen a muchas otras células en el ganglio linfático, lo que causa el agrandamiento del mismo. A su vez, estas células no cancerosas liberan sustancias que promueven el crecimiento de las células Reed-Sternberg¹³.

A pesar de estos avances, los científicos todavía desconocen qué es lo que provoca estos procesos. En algunos casos, una reacción anormal al

virus Epstein-Barr o a otras infecciones puede ser lo que provoca estos procesos en algunos casos. Sin embargo, se necesita más investigación para entender qué causa la enfermedad de Hodgkin¹³.

Manifestaciones y diagnóstico

Las principales manifestaciones clínicas comprenden aumento de tamaño no doloroso de adenopatías. Las localizaciones extraganglionares, afectación en el anillo de Waldeyer o las adenopatías mesentéricas, comprenden un hallazgo poco frecuente en el LH y por ende debe pensarse en un Linfoma No Hodgkin (LNH)¹⁴.

Así mismo, el LH se puede presentar o no con síntomas sistémicos que comprenden pérdida inexplicable de peso de más del 10%, fiebre inexplicable significativa y diaforesis nocturna. Para determinar la afectación y el estadio de la enfermedad se utiliza la clasificación Ann Arbor, en la cual se determina la extensión de la enfermedad y la presencia de síntomas sistémicos^{14,16}.

Estadio I: afectación de una única región ganglionar (I), o afectación de un único órgano o localización extraganglionar (IE)

Estadio II: afectación de dos o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma (II), o con afectación limitada de un órgano o tejido extraganglionar contiguo (IIE)

Estadio III: afectación de regiones ganglionares a ambos lados del diafragma (III), que pueden incluir el bazo (IIIS), y/o con afectación limitada de un órgano o tejido extraganglionar contiguo (IIIE)

Estadio IV: focos múltiples o diseminados de afectación a uno o más órganos o tejidos extraganglionares, con o sin afectación linfática¹⁷.

Tratamiento

El tratamiento de la enfermedad tiene como piedra angular el uso de la quimioterapia y la radioterapia. Los protocolos elegidos se determinan dependiendo del estadio clínico del LH y están destinados no solo a obtener la resolución de la enfermedad sino a mejorar el pronóstico de los pacientes para impactar en la mortalidad. Se dividen en 3 grupos de estado de la enfermedad para determinar el tratamiento, según la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (European Organisation for Research and Treatment of Cancer – EORTC) ^{18,19}.

Estadio limitado: tratamiento combinado entre quimioterapia breve y radioterapia tiene mejores resultados que la radioterapia sola. El tratamiento estándar está compuesto por 2 o 3 ciclos de adriamicina/bleomicina/vinblastina/dacarbacina (ABVD) seguida de radioterapia de campo envuelto (IF-RT). El número ideal de ciclos es de 2 con radioterapia de 20 Gy, dosis bajo la cual se presentan menor número de complicaciones y la resolución de la patología²⁰.

Estadio intermedio: usualmente se trata con modalidades combinadas de abordaje. Cuatro ciclos de ABVD seguidos de 30 Gy de IF-RT se consideran el tratamiento estándar para este estadio de la enfermedad. En pacientes menores de 60 años que puedan ser candidatos a tratamientos intensivos se pueden introducir 2 ciclos de bleomicina/etoposido/adriamicina/ciclofosfamida /vincristina/procarbacina /prednisonen dosis escalada (BEACOPPescalated), seguido de 2 ciclos de de ABVD y 30 Gy de IF-RT²¹.

Estadio avanzado: en estos estadios el tratamiento se realiza únicamente con quimioterapia dejando la radioterapia únicamente para pacientes con masas residuales de gran tamaño después de la

quimioterapia. Pacientes hasta 60 años deben ser tratados con 6 (con remisión después de 4 ciclos) u 8 (sin remisión después de 4 ciclos) ciclos de ABVD, u 8 ciclos de BEACOPPescalated seguida de radiación localizada de 30 Gy en linfomas con tamaños mayores a 1.5 cm. En mayores de 60 años se realizan 6 u 8 ciclos (dependiendo de la remisión con 4 ciclos) de ABVD seguidos de radiación localizada a 30 Gy en linfomas residuales mayores de 1.5 cm²².

Guía general para el tratamiento de la EH en recaída o resistencia

- Pacientes con estadios I-II que hayan recibido solamente radioterapia y que no obtengan remisión o recaigan, serán tratados con quimioterapia de primera línea²³.

- Excepcionalmente hay pacientes, tratados con quimioterapia, en los que la enfermedad persiste o recae en forma muy localizada, en un área que no se irradió previamente; pueden ser tratados con radioterapia solamente²³.

- Los pacientes que previamente hayan sido tratados con quimioterapia y que presentan recaída después de una remisión prolongada (> 3 años), pueden ser tratados con la quimioterapia convencional (con el mismo esquema que obtuvo remisión u otro esquema diferente de primera línea preferiblemente) y no necesariamente seleccionados para trasplante. Los pacientes que no obtengan remisión o los que recayeron como una enfermedad generalizada, con síntomas sistémicos, serán seleccionados para trasplante²⁴.

- Los pacientes que previamente hayan sido tratados con quimioterapia y que presentan recaída después de una remisión prolongada (>1 a ≤ 3 años), serán tratados con quimioterapia convencional (otro esquema diferente de primera línea preferiblemente o un esquema de segunda línea). Los pacientes de este grupo con un SPI al debut de la enfermedad < 3, con recaída localizada a un número limitado de sitios ganglionares, sin síntomas sistémicos, que obtengan remisión completa no necesariamente serán seleccionados inicialmente para trasplante. Los

pacientes que no obtengan remisión o con un SPI ≥ 3 al debut o los que recayeron como una enfermedad generalizada, con síntomas sistémicos, serán seleccionados para trasplante²⁴.

- Los pacientes con estadios II-B, III y IV que previamente hayan sido tratados con quimioterapia y que presentan una recaída precoz (antes del año) tienen muy mal pronóstico y serán tratados con esquemas de quimioterapia citoreductora y trasplante²⁴.

- Los pacientes con estadios I-B, II-B, III y IV, sin respuesta parcial como mínimo o con signos de progresión de la enfermedad después del cuarto ciclo de quimioterapia (resistencia primaria) tienen el peor pronóstico y serán tratados con quimioterapia citoreductora y trasplante²⁴.

Linfomas no-Hodgkin (LNH)

Son un grupo de más de 30 neoplasias que se originan de los linfocitos B o de los linfocitos T. Constituyen el tercer tipo de neoplasias con mayor crecimiento, después el melanoma y del cáncer de pulmón. Estos tumores pueden afectar cualquier órgano del tejido linfoide: ganglios linfáticos, bazo, aparato gastrointestinal, médula ósea y piel²⁵.

La clasificación de los LNH ha sido siempre muy compleja y difícil por la heterogeneidad de la morfología, del Inmunofenotipo de las alteraciones genéticas y moleculares con distintas conductas biológicas y manifestaciones clínicas. Lo más importante para entender cualquier clasificación es conocer las diferencias básicas entre lo que define un linfoma de bajo grado y alto grado, ya que aunque la última clasificación OMS (Organización Mundial de la Salud), no se especifica esta diferencia, conceptualmente sí ayuda a conocer los distintos tipo de linfoma²⁵.

Se trata de un grupo heterogéneo de enfermedades que incluye a todos los linfomas excepto el LH. La clasificación de los LNH se ha ido concretando gracias a los avances en la histopatología, inmunohistoquímica, inmunofenotipo, citogenética y biología molecular. Las clasificaciones más

modernas, utilizando criterios inmuno-histoquímicos, han mejorado la correlación entre las entidades definidas por los patólogos, los estadios de desarrollo de los linfocitos normales y las enfermedades que presentan los pacientes han uniformado la terminología y han facilitado el desarrollo de protocolos terapéuticos colaborativos. Los avances en biología molecular han permitido unificar las clasificaciones de los linfomas en una única clasificación universalmente aceptada, la de la OMS²⁶.

Epidemiología

Se calcula que la incidencia en España es de 12,3 casos por cada 100.000 varones/año y 10,8 en el caso de las mujeres. Ocupa el séptimo lugar en incidencia por tipo de cáncer tanto en hombres como mujeres, permaneciendo estable en los últimos años. La probabilidad de desarrollar un linfoma no hodgkin a lo largo de la vida es de 1 de cada 43 hombres y 1 de cada 51 mujeres. En España se diagnostican unos 3100 casos nuevos al año en hombres y 2400 en mujeres. Siendo la tasa ajustada por edad de 15,25 y 8,19 respectivamente²⁷.

En cuanto a la mortalidad, ocupa el noveno puesto de causa de muerte por tumor en ambos sexos, representando un 3% del total de muertes por cáncer. La mortalidad por este tumor ha ido disminuyendo desde finales de los años noventa, a un ritmo de un 3% menos de mortalidad anual reflejando una mejora clara en la eficacia de los tratamientos²⁷.

Clasificación histopatológica

Los distintos linfomas tienen diversos orígenes, tienen comportamiento clínico y pronóstico diferente. Un sistema de clasificación que se actualiza continuamente con la nueva información, tanto clínica (pronóstico, tratamiento) como de patología (histología, inmunología, genética), es importante²⁸.

La Asociación Internacional de Linfoma, integrada por los Estados Unidos, Europa y Asia, se reunieron y publicaron la clasificación de las neoplasias linfoides (clasificación REAL). Los linfomas se identificaron como entidades específicas sobre la base de las apariencias morfológicas, por el inmunofenotipo y las características genéticas. La publicación de esta clasificación fue seguida por una evaluación clínica rigurosa para establecer su validez y reproducibilidad^{28,29}.

Los más típicos son los linfomas difusos de células B grandes (30–40%); es el tipo más común en los adultos, seguido de linfoma de células B folicular (22%). Todos los demás tipos de linfoma tienen frecuencia menor a 10%. Un algoritmo puede ser utilizado para establecer un diagnóstico sobre la base de la expresión génica, el inmunofenotipo, la morfología, los patrones de localización y la fracción de proliferación^{29,30}.

El diagnóstico de los linfomas es histopatológico y se requiere de material suficiente; puede obtenerse con biopsia guiada por ecografía (US) o tomografía computarizada (TC)³¹.

Linfomas de células B. Un subtipo de linfoma que está compuesto de linfocitos B malignos. Las células B reciben su nombre de la B en el término “bolsa de Fabricio”, un órgano de las aves donde se descubrió por primera vez un fuente de los linfocitos B. En seres humanos, se cree que las fuentes de linfocitos B son las áreas linfáticas de la médula ósea y los intestinos³².

Linfomas de células T. Las células malignas de estos linfomas tienen características que se originan en los linfocitos T, según lo determinado mediante inmunofenotipificación o análisis con estudios especiales de diagnóstico molecular³³.

Los cuatro tipos principales de linfomas de células T son el linfoma periférico de células T, el linfoma linfoblástico de células T, el linfoma

cutáneo de células T y el linfoma de células T del adulto. Estos linfomas están compuestos de células malignas que son del tipo célula T. Las células T recibieron su nombre de la T de timo, un órgano en el pecho que se encoge y desaparece a medida que las personas se convierten en adultos. Es la fuente de linfocitos T³³.

Linfomas extraganglionares. En el momento del diagnóstico, el linfoma ya puede estar localizado en prácticamente cualquier órgano del cuerpo. Por ejemplo, además de los ganglios linfáticos, los sitios extraganglionares (la tiroides, los pulmones, el hígado, los huesos, el estómago y el sistema nervioso central [SNC, el cerebro y la columna vertebral]) pueden estar involucrados en el linfoma. La enfermedad que está presente en cualquiera de estos sitios (la tiroides, los pulmones, los huesos, el estómago y otros) puede provocar síntomas o signos que conduzcan a una biopsia que revele el linfoma. Si una búsqueda minuciosa no descubre el linfoma en los ganglios linfáticos o en múltiples sitios linfáticos, esta situación se denomina linfoma extraganglionar solitario³⁴.

En contraste, los sitios extraganglionares pueden estar involucrados como una característica del linfoma generalizado. Por lo tanto, los pulmones, el hígado, los huesos y el SNC pueden estar involucrados en el linfoma, como también los ganglios linfáticos³⁴.

Linfomas del sistema nervioso central. Este término se aplica a la presencia de un linfoma:

- Sólo en el cerebro o en la columna vertebral (linfoma primario del SNC); este tipo se ve con más frecuencia como una característica del linfoma relacionado con el SIDA posterior a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana³⁵.

- En el cerebro o en la columna vertebral, al igual que en otros lugares (linfoma secundario del SNC); el tipo secundario por lo general es

una característica de linfomas agresivos, como el linfoma de Burkitt. El tratamiento para ambos tipos puede incluir radioterapia y quimioterapia, utilizando fármacos y dosis que puedan penetrar el SNC³⁵.

Linfomas de alto grado (agresivos)

Es el término general aplicado a varios subtipos de linfoma que progresan relativamente rápido si no se tratan; estos subtipos incluyen³⁶:

- Linfoma asociado con el SIDA
- Linfoma anaplásico de células grandes
- Linfoma de Burkitt
- Linfoma difuso de células B grandes, y
- Linfoma linfoblástico.

Si bien estos representan linfomas que progresan más rápidamente, algunos de los linfomas de alto grado o agresivos también responden muy bien a las combinaciones de fármacos utilizadas en protocolos de tratamiento, que pueden dar como resultado la cura³⁶.

Linfomas de bajo grado (indolente)

Este término abarca varios subtipos de linfomas cuya tasa de progresión es, en promedio, relativamente baja. Normalmente, las células de linfoma tienen características de linfocitos B. Los subtipos típicos incluidos en esta designación son el linfoma de linfocitos de células pequeñas y el linfoma folicular³⁷.

Linfomas difusos. Estos subtipos de linfoma tienen un patrón uniforme de distorsión de la arquitectura (estructura) normal de los ganglios linfáticos, según se observa en una biopsia de ganglios linfáticos. Cuando la muestra de la biopsia se examina bajo el microscopio, las células de linfoma se encuentran difusamente extendidas por todo el ganglio linfático³⁷.

Linfomas foliculares. Este término se usa para describir el subtipo de linfoma en el cual las células del linfoma se agrupan en cúmulos o folículos. Este patrón es distinto al de los linfomas difusos³⁷.

Subtipos más comunes de linfomas no Hodgkin de células B

Linfoma linfoplasmacítico. Este tipo de linfoma es un linfoma de crecimiento lento que se origina en un precursor del linfocito B. La etapa final del desarrollo del linfocito es la célula plasmática madura, productora de inmunoglobulina. Los linfocitos B pueden volverse cancerosos en cualquier etapa de su desarrollo. Cuando se produce la transformación maligna en el punto del desarrollo antes de que el linfocito B se convierta en una célula plasmática madura que produce inmunoglobulina, la enfermedad resultante es el linfoma linfoplasmacítico o macroglobulinemia de Waldenström³⁸.

Aunque las células plasmáticas representen solamente una minoría de las células tumorales, muchos de los linfocitos tienen un aspecto similar a las células plasmáticas. La macroglobulinemia de Waldenström se distingue del linfoma linfoplasmacítico por el hecho de que la afectación del ganglio linfático es menos prominente. Ambos trastornos muestran células linfoplasmacíticas malignas en la médula y el bazo. Estas células linfoplasmacíticas malignas segregan una inmunoglobulina (Ig) anormal, IgM monoclonal. En el caso del linfoma linfoplasmacítico, el diagnóstico se hace generalmente por biopsia del ganglio linfático y en la macroglobulinemia de Waldenström, por examen de médula ósea³⁹.

En el linfoma linfoplasmacítico, la producción de IgM monoclonal (también llamada inmunoglobulina M) por parte de las células del linfoma, puede provocar aumento de la viscosidad de la sangre y síndrome de hiperviscosidad. El síndrome de hiperviscosidad puede ser tratado por plasmaféresis para revertir los síntomas y signos agudos, pero el control a largo plazo requiere una reducción de la masa de células del linfoma que producen proteína³⁹.

Linfoma de Burkitt. Es un tipo de linfoma de las células B que recibió amplia atención en África ecuatorial por parte de Dennis Burkitt, un cirujano irlandés que trabajaba en esa región⁴⁰. En África, aparece con frecuencia en niños, como una masa alrededor de un hueso facial, especialmente la quijada, y está asociado invariablemente con el virus de Epstein-Barr en las células del linfoma. También hay una alteración del cromosoma número 8. Se piensa que tanto la alteración del cromosoma como la infección viral juegan un papel causal en la aparición del linfoma de Burkitt⁴⁰.

Fuera de África ecuatorial, el linfoma de Burkitt es mucho menos frecuente. Esta enfermedad aparece normalmente con masas tumorales abdominales de células de linfoma, y no se asocia uniformemente con el virus de Epstein-Barr. Puede ocurrir en personas de mayor edad y puede afectar la médula, la sangre, el SNC y otros órganos⁴⁰.

Subtipos más comunes de linfomas no Hodgkin de células T

Linfoma cutáneo de células T (Síndrome de Sézary y Micosis fungoide). Este subtipo afecta principalmente la piel y los ganglios linfáticos; en una etapa más avanzada de la enfermedad, afecta también otros órganos. Aproximadamente 3 por ciento de todos los linfomas son de este tipo. El linfoma se origina en una célula T. La enfermedad puede presentarse con altibajos durante muchos años y puede ser difícil diagnosticarla con seguridad en sus primeras etapas, incluso mediante una biopsia de la piel. Puede ser conocido como micosis fungoide cuando abarca áreas extensivas de la piel. Los linfocitos malignos pueden penetrar en la sangre y, si la cantidad es suficientemente importante, puede simular algunas características de la leucemia linfocítica crónica. Los linfocitos que se acumulan en la sangre tienen, al examinarlos detenidamente, un desdoblamiento característico de su núcleo. En esta etapa, la enfermedad ha sido conocida como síndrome de Sézary. La micosis fungoide y el síndrome de Sézary son conocidos ahora normalmente como linfoma cutáneo de células T.

La terapia para el linfoma cutáneo de células T depende de la naturaleza de las lesiones cutáneas y de la presencia de la enfermedad en los ganglios linfáticos. Las terapias tópicas están entre los enfoques utilizados para tratar las lesiones cutáneas. Éstas incluyen fármacos aplicados directamente a la piel y diferentes formas de radioterapia dirigida a las lesiones cutáneas. Dos de los tipos que se utilizan son la terapia con luz ultravioleta y la terapia de rayos de electrones⁴¹.

Presentación clínica y estadificación

La presentación depende del sitio de localización, la historia natural del linfoma y la presencia o ausencia de síntomas B (pérdida de peso > 10%, sudores nocturnos, fiebre). Los linfomas indolentes a menudo presentan linfadenopatía periférica que generalmente crece y decrece con el tiempo y suele ser asintomática, a menos que cause compresión, por ejemplo, del uréter, de la órbita, o de la médula espinal. Los linfomas agresivos son de rápido crecimiento y rápidamente pueden llegar a ser muy sintomáticos. El sistema de estadificación estándar para el linfoma no Hodgkin es el mismo que el propuesto para la enfermedad de Hodgkin en la Conferencia de Ann Arbor. Su uso principal es distinguir el estadio localizado 1 y 2 de la enfermedad de las etapas diseminadas 3 y 4⁴².

Para algunos subtipos, especialmente linfomas indolentes, la enfermedad muy extendida es típica, sin que esto establezca mal pronóstico. También, se cuenta con los factores pronósticos o algunos sitios de importancia pronóstica en participación, especialmente la médula ósea y el sistema nervioso central. Los pacientes pueden presentar protuberancias casi en cualquier lugar. Menos de una cuarta parte padecen una adenopatía en cuello. Alrededor de una cuarta parte de los enfermos se presentan con enfermedad extraganglionar en un sitio; los sitios principales son tracto gastrointestinal, cabeza, cuello y piel, pero prácticamente cualquier tejido u órgano puede ser afectado. La presentación también puede ser multifocal.

En ocasiones, un paciente puede presentar sólo síntomas (por ejemplo, fatiga, sudoración nocturna o pérdida de peso) y no presencia de masas que son fáciles de biopsiar⁴².

Factores de riesgo

Un factor de riesgo es todo aquello que aumenta las probabilidades de que una persona padezca una enfermedad, como por ejemplo el cáncer. Los distintos tipos de cáncer tienen diferentes factores de riesgo. Algunos factores de riesgo, como el fumar, se pueden cambiar; otros, como la edad de una persona o sus antecedentes familiares, no se pueden cambiar⁴³.

Sin embargo, los factores de riesgo no lo indican todo. Presentar uno, o incluso muchos de los factores de riesgo no significa que dicha persona tendrá la enfermedad. Además, muchas personas que adquieren la enfermedad pueden tener pocos o ninguno de los factores de riesgo conocidos. Aun cuando una persona con linfoma no Hodgkin tiene un factor de riesgo, a menudo es muy difícil saber cuánto pudo haber contribuido ese factor de riesgo a que la persona desarrollara el linfoma⁴³.

Los investigadores han detectado varios factores de riesgo que pueden afectar la probabilidad de que una persona padezca de linfoma no Hodgkin. Existen muchos tipos de linfoma, y algunos de estos factores se han asociado sólo con ciertos tipos⁴³.

Edad. En general, el envejecimiento es un fuerte factor de riesgo para desarrollar linfoma con la mayoría de los casos ocurriendo en personas de entre los 60 y 69 años de edad, o mayores. Sin embargo, algunos tipos de linfoma son más comunes en personas más jóvenes⁴³.

Incidencia según el sexo. En general, el riesgo de linfoma no Hodgkin es mayor en los hombres que en las mujeres, aunque existen ciertos tipos de linfoma no Hodgkin que son más comunes en las mujeres. Se desconocen las razones de este hecho⁴³.

Raza, grupo étnico, y geografía. En los Estados Unidos, las personas de raza blanca tienen más probabilidades de padecer linfoma no Hodgkin en comparación con las personas de la raza negra o las asiáticoamericanas. En el mundo, el linfoma no Hodgkin es más común en países desarrollados, siendo Estados Unidos y Europa las áreas geográficas con las tasas más altas. Algunos tipos de linfoma que han sido vinculados con infecciones específicas (lo que se describe más adelante) son más comunes en ciertas partes del mundo⁴³.

Exposición a ciertos químicos. Algunos estudios han indicado que ciertos químicos, como el benceno y ciertos herbicidas e insecticidas (sustancias utilizadas para eliminar hierbas e insectos), pueden estar asociados con un mayor riesgo de linfoma no Hodgkin. Las investigaciones para aclarar estas posibles asociaciones todavía no han concluido⁴⁴.

Algunos medicamentos de quimioterapia que se utilizan para tratar otros cánceres pudieran aumentar el riesgo de linfoma no Hodgkin muchos años después. Por ejemplo, los pacientes que han recibido tratamiento contra la enfermedad de Hodgkin tienen un riesgo aumentado de padecer posteriormente linfoma no Hodgkin. No obstante, no está totalmente claro si esto está relacionado con la enfermedad en sí o si es un efecto del tratamiento⁴⁴.

Exposición a la radiación. Los estudios de sobrevivientes de las bombas atómicas y de los accidentes de reactores nucleares muestran que tienen un riesgo aumentado de diversos tipos de cáncer, incluyendo leucemia, cáncer de tiroides y linfoma no Hodgkin. Los pacientes que hayan recibido radioterapia contra algunos otros cánceres, tal como enfermedad Hodgkin, tienen un riesgo ligeramente aumentado de padecer de linfoma no Hodgkin en etapas posteriores de sus vidas. Este riesgo es mayor en los pacientes que reciben tanto radioterapia como quimioterapia⁴⁵.

Deficiencia del sistema inmunológico. Las personas con deficiencias en los sistemas inmunológicos tienen un riesgo aumentado de linfoma no Hodgkin. Por ejemplo, las personas que se sometieron a trasplantes de órganos (riñón, corazón, hígado) reciben tratamiento con medicamentos que suprimen sus sistemas inmunológicos para prevenir que rechacen el nuevo órgano. Estas personas tienen un riesgo mayor de padecer linfoma no Hodgkin⁴⁵.

El virus de inmunodeficiencia humana (VIH) también puede debilitar el sistema inmunológico, y las personas infectadas con el VIH tienen un riesgo aumentado de linfoma no Hodgkin. Algunos síndromes genéticos (hereditarios) pueden causar que los niños nazcan con un sistema inmunológico deficiente. Junto con un riesgo aumentado de infecciones graves, estos niños también tienen un mayor riesgo de padecer linfoma no Hodgkin. Estas enfermedades de deficiencia inmunológica hereditarias pueden transmitírseles a los hijos, aunque aquellas personas con linfoma no Hodgkin que no tienen estas enfermedades hereditarias, no les transmiten a sus hijos un riesgo aumentado de linfoma⁴⁵.

Enfermedades autoinmunes. Algunas enfermedades autoinmunes, tal como la artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE o lupus), enfermedad de Sjogrens, esprúe celíaco (enteropatía por sensibilidad al gluten), entre otras, están asociadas con una tasa aumentada de linfoma no Hodgkin⁴⁴.

En las enfermedades autoinmunes, el sistema inmunológico ve a los propios tejidos del cuerpo como extraños, atacándolos como haría en el caso de un germen. Los linfocitos (las células de donde se originan los linfomas) son parte del sistema inmunológico del organismo. Un sistema inmunológico hiperactivo en enfermedades autoinmunes puede causar que los linfocitos crezcan y se dividan con más frecuencia de lo normal. Esto podría aumentar el riesgo de que se transformen en células de linfoma⁴⁶.

Ciertas infecciones. Algunos tipos de infecciones pueden aumentar el riesgo de linfoma no Hodgkin de maneras diferentes.

Infecciones que directamente se transforman en linfocitos. Algunos virus pueden afectar directamente al ADN de los linfocitos, lo que ayuda a transformarlos en células cancerosas. El virus del linfoma/leucemia de células T humanas (HTLV-1) y el virus de Epstein-Barr (EBV) parece funcionar de esta manera⁴⁶.

La infección con el virus del linfoma leucemia de células T humanas (HTLV-1) aumenta el riesgo de que una persona desarrolle ciertos tipos de linfomas de células T. Este virus es más común en algunas zonas de Japón y en la región del Caribe, aunque se encuentra por todo el mundo. En los Estados Unidos, causa menos del 1% de los linfomas. El HTLV-1 se propaga por contacto sexual, por sangre contaminada, y se les puede transmitir a los niños a través de la leche materna de madres infectadas⁴⁶.

La infección con el virus de Epstein-Barr es un factor de riesgo importante para el linfoma Burkitt en áreas de África donde este tipo de linfoma es común. En países desarrollados, como los Estados Unidos, el virus de Epstein-Barr se asocia con más frecuencia a linfomas en pacientes también infectados con HIV, el virus que causa el SIDA. También ha sido asociado con el desarrollo de linfoma extranodal de células T asesinas naturales de tipo nasal, granulomatosis linfomatoide (una forma de linfoma de células B) y trastornos linfoproliferativos posteriores⁴⁷.

El virus herpes humano tipo 8 (VHH8, o HHV8 por sus siglas en inglés) también puede infectar a los linfocitos, causando un tipo de linfoma poco común llamado linfoma de efusión primaria. Este linfoma se presenta con más frecuencia en pacientes que han sido infectados con VIH (HIV, en inglés). La infección con el HHV8 también está vinculada con otro cáncer, el sarcoma Kaposi. Por esta razón, el otro nombre que se le da a este virus es virus del herpes asociado con el sarcoma de Kaposi (KSHV)⁴⁸.

Infecciones que debilitan el sistema inmunológico. La infección con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), también conocido como el virus del SIDA, comúnmente causa insuficiencia del sistema inmunológico. La infección con el VIH es un factor de riesgo para ciertos tipos de linfoma no Hodgkin, tal como linfoma Burkitt y el linfoma difuso de células B grandes⁴⁸.

Infecciones que causan estimulación inmune crónica. Algunas infecciones prolongadas pueden aumentar el riesgo de una persona de padecer linfoma al forzar al sistema inmunológico de una persona a estar constantemente activado. A medida que se producen más linfocitos para combatir la infección, existe una probabilidad mayor de que ocurran errores genéticos, lo que pudiera llevar a linfoma⁴⁸.

Un tipo de bacteria, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), conocida por causar úlceras estomacales, también ha sido relacionada con linfomas de tejido linfático asociado a la mucosa (linfoma MALT) del estómago. La reacción inmunológica del organismo a esta infección aumenta el riesgo de linfoma. Esto es importante porque los antibióticos pueden ayudar a tratar algunos pacientes que tienen linfomas MALT estomacales que se demuestran están asociados con *H. pylori*⁴⁹.

La *Chlamydia psittaci* (conocida anteriormente como *Chlamydia psittaci*) es una bacteria que puede infectar tanto a humanos como a animales. En humanos, puede causar una infección pulmonar llamada psitacosis. El ADN de esta bacteria ha sido encontrado en biopsias de linfoma MALT en los tejidos que rodean el ojo (linfoma de los anexos oculares de la zona marginal). Esto es una señal de infección. Un reciente estudio ha demostrado que tratar la infección con un antibiótico (doxiciclina) puede aliviar a este linfoma e incluso hacerlo desaparecer⁴⁹.

La infección con la bacteria *Campylobacter jejuni* ha sido asociada con un tipo de linfoma MALT denominado enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado. Este tipo de linfoma, el cual a veces también se llama

linfoma abdominal mediterráneo, ocurre usualmente en adultos jóvenes que viven en países del Mediterráneo oriental. Los antibióticos pueden ser útiles en el tratamiento de este linfoma, especialmente en etapas iniciales⁵⁰.

El virus de la hepatitis C (HCV) también puede causar infecciones prolongadas. La infección con HCV parece ser un factor de riesgo para ciertos tipos de linfoma. En el linfoma esplénico de la zona marginal, si la infección por HCV se trata exitosamente, es posible que el linfoma se alivie o incluso que desaparezca⁵⁰.

Peso corporal y alimentación. Algunos estudios han sugerido que el sobrepeso y la obesidad pueden aumentar su riesgo de linfoma no Hodgkin. Otros estudios han sugerido que el alto consumo de grasa y carnes puede aumentar su riesgo. Se necesitan más investigaciones para confirmar estos hallazgos. De todas maneras, se sabe que mantener un peso saludable y consumir alimentos saludables tiene muchos beneficios a parte de los posibles efectos relacionados con el riesgo de linfoma⁵⁰.

Implantes de seno. Aunque es poco común, algunas mujeres desarrollan linfoma anaplásico de células grandes en el tejido cicatrizado que rodea sus implantes de seno⁵⁰.

Diagnóstico

El diagnóstico vendrá dado por el estudio histológico del tumor (biopsia). En general el diagnóstico correcto, salvo localizaciones extranodales, vendrá del estudio de un ganglio linfático⁵¹.

Puede que en ocasiones, más raras, se pueda hacer por una punción aspiración con aguja fina (PAAF). A veces, se precisa de la ayuda de un estudio radiológico para guiar la PAAF porque el ganglio se encuentre muy profundo o bien incluso recurrir a laparotomía o laparoscopia para obtener la biopsia. Se suele precisar estudios inmunológicos, citogenéticos o

moleculares para completar el diagnóstico o disponer de un pronóstico adecuado. En general, para este tipo de estudios se precisa de un ganglio completo y puede que el material obtenido por PAAF resulte insuficiente para ellos⁵¹.

Otro tipo de pruebas diagnósticas son:

- Biopsia de médula ósea obtenida por la inserción de una aguja en el hueso de la cadera o del esternón y su estudio por un patólogo. La médula ósea se encuentra infiltrada en el 30% al 50% de todos los linfomas no Hodgkin. Su infiltración es más frecuente encontrarla entre los linfomas indolentes o de bajo grado, entre el 40-90% y es del 18% al 36% entre los linfomas agresivos⁵¹.

- Estudio completo de sangre (glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas), bioquímica general con LDH, calcio y función renal (creatinina).

Estudios de imagen

- Radiografía simple de tórax: se pueden observar áreas de consolidación, masas o nódulos. También se puede ver afectación de los ganglios del mediastino (masa mediastínica), y ocasionalmente afectación pleural⁵².

- TAC toraco-abdominal y pélvico. El estudio se basa en una serie de imágenes tomadas cada pocos centímetros por una máquina de rayos X y que se reconstruyen en un ordenador⁵².

Ello nos dará una visión global de la extensión de la enfermedad y la posible afectación o no de órganos como hígado, tracto gastrointestinal o genitourinario⁵².

- Otros estudios se podrán efectuar en función de la sintomatología del paciente o la localización del tumor, por ejemplo, estudio mediante resonancia magnética nuclear del sistema nervioso central cuando existan

síntomas o signos neurológicos o que por la determinada histología del linfoma presente un alto riesgo de diseminación al sistema nervioso central. Es posible que en estos casos, se precise también un estudio del líquido cefalorraquídeo que obtendremos mediante una punción con aguja fina en la parte inferior de la columna vertebral (punción lumbar) ⁵².

- El estudio óseo no es una práctica rutinaria pero se realizarán ante la presencia de dolor óseo o sospecha de fractura patológica. La mayoría de las lesiones óseas serán osteolíticas, en contraste con las provocadas por el linfoma de Hodgkin que son predominantemente osteoblásticas⁵².

Parece ser más sensible que la TAC para detectar enfermedad, aunque existe disparidad por tipos histológicos, presenta falsos positivos, (captaciones en zonas donde no hay tumor) puede tener un papel importante en la confirmación de la respuesta completa en linfomas agresivos⁵².

Leucemia y sus tipos

En una persona con leucemia, la médula ósea produce glóbulos blancos (leucocitos) anormales. Las células anormales son células leucémicas⁵³.

A diferencia de las células sanguíneas normales, las células leucémicas no mueren cuando deberían morir. Estas se aglomeran alrededor de los leucocitos, de los glóbulos rojos (eritrocitos) y plaquetas. Esto dificulta el funcionamiento de las células sanguíneas normales⁵³.

Los tipos de leucemia pueden agruparse según la rapidez con la que la enfermedad avanza y empeora⁵⁴.

La leucemia puede ser crónica (la cual normalmente empeora en forma lenta) o aguda (la cual empeora rápidamente) ⁵⁴.

Leucemia crónica

Al principio de esta enfermedad, las células leucémicas pueden todavía realizar algunas de las funciones de los leucocitos normales. Es posible que al principio las personas no tengan ningún síntoma. Los médicos suelen descubrir la leucemia crónica durante los exámenes de rutina; antes de la aparición de cualquier síntoma⁵⁵.

La leucemia crónica empeora lentamente. A medida que aumenta el número de células leucémicas en la sangre, las personas empiezan a presentar síntomas, como ganglios linfáticos inflamados o infecciones⁵³.

Cuando los síntomas aparecen, por lo general son leves al principio y empeoran poco a poco.

Leucemia aguda

Las células leucémicas no pueden realizar ninguna de las funciones de los leucocitos normales. El número de células leucémicas aumenta rápidamente. La leucemia aguda suele empeorar en forma rápida⁵⁴.

Los tipos de leucemia pueden agruparse también según el tipo de leucocito afectado. La leucemia puede comenzar en las células linfoides o en células mieloides. La leucemia que afecta a las células linfoides se llama linfoide, linfocítica o linfoblástica. La leucemia que afecta a las células mieloides se llama mieloides, mielógena o mieloblástica⁵⁶.

Existen cuatro tipos comunes de leucemia:

Leucemia linfocítica crónica (LLC). Afecta a las células linfoides y es por lo general de crecimiento lento. Hay más de 15000 casos nuevos de leucemia cada año. A menudo, las personas que son diagnosticadas con esta enfermedad son mayores de 55 años. Casi nunca afecta a niños⁵⁶.

Leucemia mieloide crónica (LMC). Afecta a células mieloides y por lo general es de crecimiento lento al principio. Hay aproximadamente 5000 casos nuevos de leucemia cada año. Afecta principalmente a adultos⁵⁶.

Leucemia linfocítica (linfoblástica) aguda (LLA). Afecta a células linfoides y es de crecimiento rápido. Hay más de 5000 casos nuevos de leucemia cada año. La LLA es el tipo de leucemia más común entre niños pequeños. También afecta a adultos⁵⁷.

Leucemia mieloide aguda (LMA). Afecta a células mieloides y es de crecimiento rápido. Hay más de 13000 casos nuevos de leucemia cada año. Afecta tanto a adultos como a niños⁵⁷.

Leucemia linfoblástica aguda

Durante las últimas décadas se ha producido una reducción en la mortalidad general en América Latina, acompañada de un comportamiento similar en las tasas de natalidad y un aumento en la esperanza de vida al nacer. En consecuencia, se encuentra un paulatino envejecimiento de la población que, asociado con el control de las enfermedades contagiosas, a la urbanización acelerada y a la modificación de los hábitos y costumbres que acompañan al desarrollo económico, conllevan un incremento progresivo de la prevalencia de las enfermedades crónicas y degenerativas. Las enfermedades neoplásicas malignas forman parte de este conjunto de entidades nosológicas que han presentado un aumento constante en su incidencia y mortalidad. En el ámbito mundial, en el año 2000, el número de casos nuevos de cáncer superó los 10 millones y se espera que esta cifra sea superior a los 18 millones para el 2020, de los cuales, el 60% ocurrirá en los países en vía de desarrollo⁵⁷.

El desarrollo de las enfermedades neoplásicas se encuentra relacionado con múltiples factores extrínsecos, vinculados con el

comportamiento de las personas, sus estilos de vida y cambios en el entorno; estos factores hacen que el cáncer tenga una importante variación local, que se refleja en el curso de la enfermedad, en la diversidad de la respuesta a diferentes intervenciones terapéuticas y en la heterogeneidad de los desenlaces. El conocimiento de la distribución geográfica, tendencias y relación con algunas variables básicas se convierte en una estrategia fundamental para la prevención, la implementación y la promoción de los servicios para la atención de pacientes con enfermedades neoplásicas⁵⁷.

La leucemia linfocítica aguda (LLA) constituye aproximadamente el 11% de las leucemias, de las que el 60% ocurren en niños. Existe una leve preponderancia de los hombres sobre las mujeres y se calcula que en el año 2006 se diagnosticarán 3.930 casos nuevos de LLA en adultos (2.150 hombres y 1.780 mujeres) de los Estados Unidos; de forma similar, la enfermedad causará cerca de 1.500 muertes (900 hombres y 590 mujeres) en este país. El tratamiento inicial que consiste habitualmente en un régimen que incluye la combinación de vincristina, prednisona y antraciclina, con o sin asparaginasa, da como resultado una tasa de remisión completa de hasta 80%, con una mediana de duración de la remisión de aproximadamente de 15 meses^{57,58}.

El desarrollo de nuevas tecnologías y la aplicación cada vez más amplia de técnicas de biología molecular, citogenética e inmunofenotipificación, ha permitido identificar que la leucemia linfocítica aguda en los adultos es una enfermedad heterogénea. Se han descrito diferentes variables, tanto en la presentación clínica como en las características biológicas de la enfermedad que permiten estratificar los pacientes en grupos de riesgo distintos, con diferencias en la supervivencia total y libre de enfermedad. No obstante, el grupo de pacientes en la categoría de riesgo estándar, presenta una alta tasa de recaída. La utilización de técnicas de monitorización de enfermedad mínima residual a lo largo del tratamiento, identifica de manera precisa grupos de pacientes con una presentación clínica similar pero un pronóstico distinto, y surgen como un factor de riesgo independiente⁵⁹.

Con la introducción de esquemas de tratamiento intensivo, algunos de los factores pronósticos que se identificaron tempranamente han perdido validez, surgiendo las anomalías citogenéticas detectadas por cariotipo convencional y por FISH (Hibridación por fluorescencia in situ), y las consecuencias moleculares de estas alteraciones, como las anomalías que mejor permiten definir el riesgo al momento del diagnóstico⁵⁹.

La importancia de la estratificación en grupos de riesgo, reside en la posibilidad de aplicar una estrategia de tratamiento adaptada al mismo. Las características clínicas al momento de la presentación y la citogenética son útiles para adaptar terapia a riesgo, en los casos que presentan anomalías asociadas con un pobre pronóstico. El monitoreo de enfermedad mínima residual después de la inducción, se establece la variable que predice con mayor certeza la duración de la misma⁵⁹.

Patogénesis

En 5% se relaciona con aparición de síndromes genéticos, como el de Down, con mayor riesgo de manifestar leucemia linfoblástica aguda; inmunodeficiencia hereditaria o adquirida, como deficiencia de inmunoglobulina A; agammaglobulinemia, y síndrome de Wiskott-Aldrich, otra enfermedad con alto riesgo de padecer LLA⁶⁰.

El factor hereditario es raro, sólo juega un papel pequeño sobre el origen de este padecimiento. Incluso se observó que el riesgo de padecer leucemia a temprana edad en gemelos es cuatro veces más alto, es decir, si un gemelo padece leucemia, hay 20% de probabilidades de que el otro la manifieste. En caso de que un gemelo la padezca en el primer año de vida, el otro la tendrá unos meses después. Resultados de estudios moleculares demostraron metástasis intrauterina de un gemelo a otro a través de la circulación placentaria⁶⁰.

Hay varios factores de riesgo para padecer leucemia linfoblástica:

- Ambientales: como la exposición a rayos X en útero, o a reacciones nucleares, como las ocurridas en Hiroshima y Nagasaki.

- Ocupacionales: como en tareas agrícolas, de soldadura, en la industria maderera, así como por el uso de pesticidas, plaguicidas, tintes de cabello y solventes.

- Quimioterapia y radioterapia previas.

- Algunos fármacos como la fenitoína.

- Tabaquismo antes y durante el embarazo como causa de leucemia linfoblástica aguda en niños, al igual que consumo materno de alcohol en el embarazo.

- Dieta rica en nitratos.

- Agentes infecciosos, sobre todo virales, como causas de enfermedades neoplásicas⁶⁰.

Con relación a este último punto son los linfomas no Hodgkin que se relacionan con aparición de infección viral. Las células tumorales de Burkitt africano contienen el genoma del virus Epstein-Barr (VEB), que expresa el receptor CD21 del mismo virus; sin embargo, no hay pruebas directas de células B o T en la leucemia linfoblástica aguda (LLA). El VEB se vincula con linfoma de Burkitt o LLA-L3, y también se han demostrado linfomas relacionados con VIH⁶⁰.

Otro agente infeccioso es el virus linfotrópico humano tipo 1, agente causal de leucemia (linfoma de células T)⁶⁰.

Manifestaciones clínicas

Toda leucemia se diagnostica con base en su aparición clínica y el resultado del aspirado de médula ósea, que se clasifica de acuerdo con los criterios establecidos⁶¹.

La aparición de leucemia linfoblástica aguda varía según sus manifestaciones clínicas, que reflejan el grado de insuficiencia de la medula

ósea, de infiltración extramedular y de agudeza. Casi la mitad de los pacientes cursa con fiebre y la tercera parte tiene como origen de la fiebre un foco infeccioso⁶¹.

Otras manifestaciones clínicas frecuentes son astenia y adinamia debidas a anemia. Del 33 al 43% tiene sangrado por trombocitopenia y 25% refiere dolor articular u óseo debido a la infiltración leucémica del periostio, hueso o articulación. Los síntomas menos comunes son cefalea, vómito, alteraciones de las funciones mentales, oliguria y anuria⁶¹.

Los signos que se observan en la piel y las mucosas son petequias y equimosis. El hígado, bazo y los ganglios linfáticos son los sitios extramedulares más afectados, y el grado de organomegalia es más importante en niños que en adultos: en 17% se encuentra hepatomegalia; en 44%, esplenomegalia, y en 15%, linfadenopatía⁶¹.

Otras manifestaciones clínicas que aparecen en pacientes con leucemia linfoblástica son:

- Masa mediastínica, observada en 7 a 10% de niños y 15% de adultos, que se localiza en el mediastino anterior como resultado de infiltración del timo. Esta masa puede llegar a comprimir los grandes vasos y la tráquea e incluso ocasionar síndrome de vena cava superior, o síndrome mediastínico superior, que se manifiesta con tos, disnea, ortopnea, disfagia, estridor, cianosis, edema facial, aumento de la tensión intracraneal y en ocasiones síncope⁶².

- Engrosamiento escrotal que puede ser signo de leucemia testicular o hidrocele secundario a obstrucción linfática, ambas se diagnostican por ultrasonografía.

- Afecciones oculares, como infiltración leucémica de la órbita, retina, córnea, nervio óptico o conjuntiva.

Nódulos subcutáneos (leucemia cutis).

- Engrosamiento de las glándulas salivales (síndrome de Mikulicz).
- Parálisis de los pares craneales.

- Priapismo (debido a la leucoestasis del cuerpo cavernoso y las venas dorsales, o afección del nervio sacro).

La anemia, la neutropenia y la trombocitopenia son hallazgos comunes en pacientes recientemente diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda, que muestran grave afección de la médula ósea por las células leucémicas^{62,63}.

En los pacientes con anemia hay relación inversa entre la concentración de la hemoglobina y la edad de manifestación: la anemia grave es dato de buen pronóstico para la leucemia linfoblástica infantil. Dicha anemia se debe a invasión tumoral de la médula ósea y casi siempre la más grave es la de leucemia linfoblástica aguda (LLA), en niños se informa hasta un gramo de hemoglobina, el grado más bajo de anemia⁶³.

A menudo la trombocitopenia desencadena sangrados graves con cuentas plaquetarias por debajo de 20,000/L. La hemorragia es secundaria a la trombocitopenia por invasión de la médula ósea o coagulopatía por consumo, sobre todo en la leucemia promielocítica. Rara vez hay trombocitosis por arriba de 400,000 plaq/l y es más frecuente en hombres. En 3 a 5% se encuentran coagulopatías, sobre todo en quienes manifiestan leucemia linfoblástica aguda de células T, que se relacionan con sangrados⁶³.

Diagnóstico

Por su comportamiento es indispensable valorar los estudios de laboratorio, deberán solicitarse biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos completos (incluido calcio) y pruebas de la función hepática⁶⁴.

En estos estudios se informan la deshidrogenasa láctica (DHL) y el ácido úrico, importantes para la valoración del paciente con leucemia. Las concentraciones séricas de DHL son elevadas en la mayoría de los pacientes, se relacionan con el grado de infiltración leucémica y son

marcador determinante para el pronóstico de la enfermedad. El aumento de las concentraciones séricas de ácido úrico es común cuando hay gran carga leucémica, pues refleja aumento del catabolismo de las purinas. La hipercaliemia es rara, pero cuando aparece se debe a una proteína similar a la hormona paratiroidea que proviene de la infiltración leucémica del hueso⁶⁴.

Entre los estudios de gabinete son importantes:

- La radiografía de tórax, necesaria para detectar crecimiento del timo, de ganglios y masas mediastínicas, o derrame pleural. La mitad de los pacientes puede manifestar anormalidades óseas, como osteólisis y osteopenia⁶⁵.

- La ultrasonografía, útil para valorar la manifestación de hepatoesplenomegalia, que no se detecta en clínica, o edema testicular.

- La tomografía, principalmente para localizar ganglios retroperitoneales⁶⁵.

- La punción lumbar es una prueba importante que debe practicarse a todo paciente con leucemia linfoblástica, en especial la que se origina en estirpe B. El procedimiento se lleva a cabo para estudiar el líquido cefalorraquídeo en búsqueda de células blásticas, que se identifican en más de la tercera parte de los pacientes con síntomas neurológicos⁶⁵.

De forma habitual la leucemia del sistema nervioso central se define por la aparición de al menos cinco leucocitos por microlitro de líquido cefalorraquídeo con células blásticas, mediante prueba centrifugada, o parálisis de pares craneales. Aunque hay estudios que informan que si se encuentra cualquier célula blástica en líquido cefalorraquídeo se indica tratamiento intratecal⁶⁵.

El procedimiento diagnóstico por excelencia en todo paciente en quien se sospecha leucemia es el aspirado de médula ósea, pues sirve para el estudio morfológico de las células de la médula⁶⁵.

Clasificación

Las leucemias linfocíticas agudas se clasifican según la FAB (que debe su nombre a que fue practicada por el consejo Franco Americano Británico), y hay tres subtipos⁶⁶:

1) LLA típica o LLA-L1: en 75% de los casos con células B y anomalías citogenéticas.

2) LLA atípica o LLA-L2: en 20%, y puede estar representada por células T y anomalías citogenéticas 14q11 o 7q34.

3) LLA parecida al linfoma de Burkitt o LLA-L3: con células B en 95% y células similares al linfoma de Burkitt. Además clasifica a las de estirpe mieloide desde M0 hasta M7.2

Las leucemias linfoblásticas tienen dos variantes determinadas por la línea celular que predomina: la primera es la más frecuente y en 76% se debe a las células linfocíticas tipo B; 1 la segunda se encuentra en 20%² de todas las LLA y se debe a las células tipo T⁶⁴⁻⁶⁶.

Como la leucemia linfoblástica aguda carece de hallazgos morfológicos y citoquímicos específicos, para la evaluación diagnóstica es esencial llevar a cabo el inmunofenotipo. Mediante los métodos inmunológicos es posible reconocer antígenos en la membrana celular o en su citoplasma, y algunos son específicos para diferentes poblaciones celulares. Los anticuerpos que distinguen los conjuntos de diferenciación, mejor conocidos como CD (clusters of differentiation), reconocen al mismo antígeno celular. La mayor parte de los antígenos leucocitarios carece de especificidad, por tanto se requiere panel de anticuerpos para establecer el diagnóstico y distinguir entre las diferentes subclases inmunológicas de las células leucémicas⁶⁶.

Tratamiento

El manejo óptimo de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda requiere la minuciosa atención de puntos importantes en el cuidado de soporte, incluidos el tratamiento inmediato o la prevención de complicaciones metabólicas o infecciosas, así como administración de derivados de productos sanguíneos. Otro punto importante para el cuidado de estos pacientes es el uso de catéteres, disminución de la náusea y el vómito, control del dolor y soporte psicológico para el paciente y su familia. La leucemia linfoblástica aguda es una enfermedad heterogénea con varios subtipos, por lo que no siempre es apropiado un solo tratamiento. Incluso aún se discute la definición de los grupos de riesgo y el pronóstico. Se clasifican en bajo o habitual (sin anomalías citogenéticas adversas, edad menor de 30 años, leucocitos menores a 30,000/dl y remisión menor de cuatro a seis semanas), intermedio (entre uno y otro grupos) y alto riesgo (anomalías citogenéticas adversas, edad mayor de 60 años, precursores B y leucocitos mayores a 30,000/dl, e inducción de la remisión de más de seis semanas)⁶⁷.

El tratamiento de las leucemias que afectan a las precursoras de las células B y T consiste en tres fases:

A. Inducción de la remisión. En esta fase se pretende destruir la mayor parte de las células leucémicas y recuperar la hematopoyesis normal. Se prescriben medicamentos sin efectos mayores a la síntesis de ADN, como vincristina, prednisona y L-asparginasa, sobre todo en niños, o antracíclicos como la daunorrubicina o mitoxantrona para adultos, éstos no producen daño a la médula ósea normal y actúan pronto; sin embargo, no son útiles para el tratamiento a largo plazo^{66,67}.

Con tratamiento adecuado y cuidado de soporte efectivo, el grado de remisión actual es de 70 a 90%. El esquema de inducción con índice de remisión más alto es el mencionado por Kantarjian, que incluye vincristina, dexametasona, daunorrubicina y ciclofosfamida con remisión del 91%⁶⁷.

B. Tratamiento de consolidación o post-remisión. Con la recuperación de la hematopoyesis se inicia el tratamiento de consolidación, que debe iniciarse pronto, después de la fase previa. En esta fase el objetivo es destruir las células residuales que han superado la etapa previa; se pueden emplear medicamentos que afectan la síntesis de ADN y que pueden destruir las células en reposo o fuera del ciclo G0 del ciclo celular. Aquí se administran altas dosis de metotrexato, con o sin 6-mercaptopurina, L-asparginasa y citarabina, o bien combinación de dexametasona, vincristina, L-asparginasa, doxorubicina y tioguanina, con o sin ciclofosfamida^{66,67}.

C. Tratamiento de mantenimiento. Conocido como mantenimiento o continuación de la remisión, tiene como objetivo destruir las últimas células residuales leucémicas. Por razones aún no entendidas debe darse tratamiento a largo plazo; quizá por la necesidad de eliminar las células leucémicas o la enfermedad mínima residual, o detener su crecimiento hasta que suceda su apoptosis celular. Con la administración de medicamentos que intervienen en la síntesis de ADN, como mercaptopurina y metotrexato, se genera la mielosupresión. Estos fármacos son tolerados adecuadamente y se administran durante dos o tres años⁶⁷.

La recaída de la médula ósea, con o sin afección extramedular, se interpreta como mal pronóstico para los pacientes. Otros factores que indican mal pronóstico son recaída al tratamiento, remisión inicial parcial, inmunofenotipo de células T, cromosoma Filadelfia en la citogenética, aparición de células blásticas circulantes y recaída con leucocitosis, además de edad mayor a 60 años, leucocitos iniciales mayores de 30,000/dL, citogenética con t (9:22), t (4:11), trisomía 8 e inducción de la remisión de más de cuatro a seis semanas⁶⁷.

La leucemia mieloide aguda (LMA)

La leucemia mieloide aguda (LMA) es un desorden caracterizado por células progenitoras mieloides en médula ósea, infiltración de la sangre

periférica y otros tejidos por células neoplásicas del sistema hematopoyético(1)(2); así como también la interrupción de la hematopoyesis normal ocasionando la disminución de los componentes mieloides de la sangre. La etiología de la LMA está relacionada con factores hereditarios, aunque se reconocen otras causas como la asociación con síndrome mielodisplásico (SMD), radiación, contacto con agentes alquilantes, entre otros. En el 58% están presentes anomalías genéticas recurrentes, que interfieren en las vías de proliferación y diferenciación mieloides⁶⁸.

La LMA afecta todas las razas y edades, entre los 15 y 39 años, su incidencia en Europa es de 3,5/100 000 habitantes/año, mientras que en Estados Unidos es aproximadamente de 2,3 casos por 100 000 habitantes/año, y aumenta proporcionalmente con la edad, alcanzando un pico de 12,2 por 100 000 habitantes en mayores de 65 años, siendo la razón hombre/mujer de aproximadamente^{68,69}.

El diagnóstico de LMA según la OMS y a diferencia de la clasificación FAB, se confirma al encontrar más de 20% de mieloblastos en sangre periférica o en médula ósea. Para la anterior clasificación, el diagnóstico de LMA se daba al encontrar más de 30% de mieloblastos, dejando así un rango entre 20 y 29% de blastos, ante el cual se daba el diagnóstico de Anemia Refractaria con Exceso de Blastos en Transformación (RAEB-t por sus siglas en inglés). El cambio en el umbral diagnóstico se debe a que las experiencias clínicas tanto en pacientes con RAEB-t como con LMA relacionada con síndrome mielodisplásico (SMD) demostraron que el cuadro clínico y la respuesta al tratamiento eran básicamente similares, eliminando así el concepto de RAEB-t, y dejando únicamente el término RAEB para el desorden en donde se encuentren menos del 20% de blastos⁶⁸.

Dos clasificaciones han sido usadas en la LMA: la primera, creada en 1976 por el Grupo Franco Américo-Británico (FAB) se basa en la descripción morfológica de las células neoplásicas comparándolas con los precursores hematopoyéticos normales⁶⁸.

Según la FAB, la LMA se clasifica: M0=Indiferenciada, M1= Mieloide sin diferenciación, M2= Diferenciación mieloides, M3= Promielocítica, M4= Mielomonocítica, M5= Monocítica, M6= Eritroleucemia y M7= Megacarioblástica⁶⁹.

La segunda, publicada en el año 2002 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) utiliza la citometría de flujo, la citogenética, la inmunohistoquímica, el análisis de la historia clínica, la influencia de terapias citotóxicas y la comorbilidad con otros desordenes hematológicos lo cual permite obtener una mayor eficacia clínica y terapéutica⁶⁹.

Dada su importancia, este aspecto fue reconocido por la OMS, creando así el Grupo I (Leucemia mieloides aguda con anomalías genéticas recurrentes) que incluye subgrupos genéticos específicos según las características citogenéticas de las células neoplásicas⁷⁰.

Algunos casos de LMA carecen de características suficientes para determinar la displasia morfológica, por tanto que la OMS considere la inclusión de este grupo ofrece una gran ventaja sobre la clasificación FAB pues integra características clínicas y biológicas⁷¹.

En la nueva clasificación, el diagnóstico de LMA con DML sin antecedentes de SMD o EMD/EMP es hecho cuando los blastos alcanzan el 20% en el aspirado de médula ósea (AMO) y cuando el 50% o más de las células en dos o más líneas mieloides son displásicas en una muestra previa al tratamiento⁷¹.

Los casos inducidos por la exposición a terapias antineoplásicas (agentes alquilantes, radiaciones e inhibidores de la Topoisomerasa II) son incluidos por la OMS en el Grupo III (LMA Y SMD relacionados con terapias previas). Los alquilantes y la radiación inducen aberraciones citogenéticas cuatro a siete años después de la exposición mientras que para el tratamiento con inhibidores de la Topoisomerasa II el periodo es entre uno a tres años^{70,71}.

Las LMA que no cumplen los criterios de los anteriores grupos conforman el Grupo IV denominado LMA no clasificable de otra forma cuyos

subtipos no difieren mucho de su correspondiente en la clasificación FAB incluyendo además la leucemia basofílica aguda, panmielosis aguda con mielofibrosis y sarcoma mieloide⁷¹.

Justificación

Actualmente la onco-hematología ha avanzado de forma espectacular obteniendo porcentajes de curaciones desconocidos en otros tipos de tumores, como son los obtenidos en el manejo de las leucemias que por definición son procesos diseminados. La leucemia aguda más frecuente en la infancia se cura en el 90% de los casos y determinados tipos de leucemias agudas en los adultos alcanzan porcentajes del 80%. La leucemia mieloide crónica, el tipo más frecuente de leucemia crónica, se trata con medicaciones orales muy bien toleradas que se han diseñado por ordenador para inhibir en la célula leucémica, la anomalía bioquímica que la hace funcionar mal. En otros procesos el porcentaje de éxitos es menor, como en el caso de los linfomas donde se logra curar aproximadamente a la mitad de los pacientes, aunque dependiendo del caso este porcentaje puede variar considerablemente.

Los procesos onco-hematológicos afectan a personas de todas las edades, desde niños a personas de edad avanzada. Para tratar los procesos onco-hematológicos se utilizan medicaciones muy distintas, que podríamos llamar de forma muy general quimioterapia. En ocasiones también se requiere la radioterapia y en algunos casos se emplea el trasplante de progenitores hematopoyéticos. Dependiendo del caso puede requerir soporte con hemoderivados.

Esta investigación aportará datos clínicos y epidemiológicos, frecuencia de presentación de las diferentes entidades, la mortalidad y las causas de ésta, en un hospital de tercer nivel de complejidad.

OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar la frecuencia de mortalidad en pacientes onco-hematológico del Hospital Nacional de Itauguá.

Objetivos específicos

- Identificar los tipos de leucemia y linfoma más frecuentes del Hospital Nacional.
- Establecer las causas de mortalidad en pacientes onco-hematológico del Hospital Nacional.
- Establecer la frecuencia de mortalidad según el tipo específico de neoplasia hematológica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio: estudio observacional, descriptivo, retrospectivo de corte transverso.

Población de estudio: varones y mujeres mayores de 17 años, portadores de neoplasias hematológicas que consultan en el Hospital Nacional entre el periodo 2013 y 2014.

Criterios de inclusión: pacientes con diagnóstico de neoplasias hematológicas certificado por la unidad de Hematología.

Criterios de exclusión: pacientes derivados de otros centros, expedientes clínicos con datos incompletos.

Muestreo: no probabilístico de casos consecutivos.

Reclutamiento: se recurrió al archivo de la unidad de Hematología del Hospital Nacional para identificar a los sujetos del estudio. Las variables fueron extraídas de los expedientes clínicos almacenados en el servicio de Hematología.

Variables.

- **Demográficas:** edad, sexo y procedencia.
- **Principales:** mortalidad, tipo citológico, terapia recibida y respuesta al tratamiento.

Estimación del tamaño de la muestra: se incluyeron todos los pacientes por conveniencia

Gestión de datos y enfoque analítico: las variables se registraron en una planilla electrónica Excel y fueron sometidas a estadística analítica con el programa Epi Info 7. Las variables nominales se expresan en porcentajes y las cuantitativas en medias y desvío estándar.

Aspectos éticos: se respetaron los Principios de la Bioética y la Declaración de Helsinki. Se respetó la confidencialidad de los datos personales.

RESULTADOS

Fueron incluidos 52 pacientes con una edad media 46 ± 18 años (rango 17-88 años). El 63% (n 33) de los pacientes eran del sexo masculino. El 38% de los sujetos eran procedentes del Departamento Central (ver tabla 1).

Tabla 1. Procedencia de pacientes onco-hematológicos (n 52)

Procedencia	Frecuencia	Porcentaje
Ciudad del Este	4	7,69%
Capiatá	4	7,69%
Itá	4	7,69%
Coronel Oviedo	3	5,77%
Itauguá	3	5,77%
J. A. Saldívar	3	5,77%
Misiones	3	5,77%
Paraguarí	3	5,77%
San Pedro	3	5,77%
Curuguaty	2	3,85%
Villarrica	2	3,85%
otras	18	34,61%

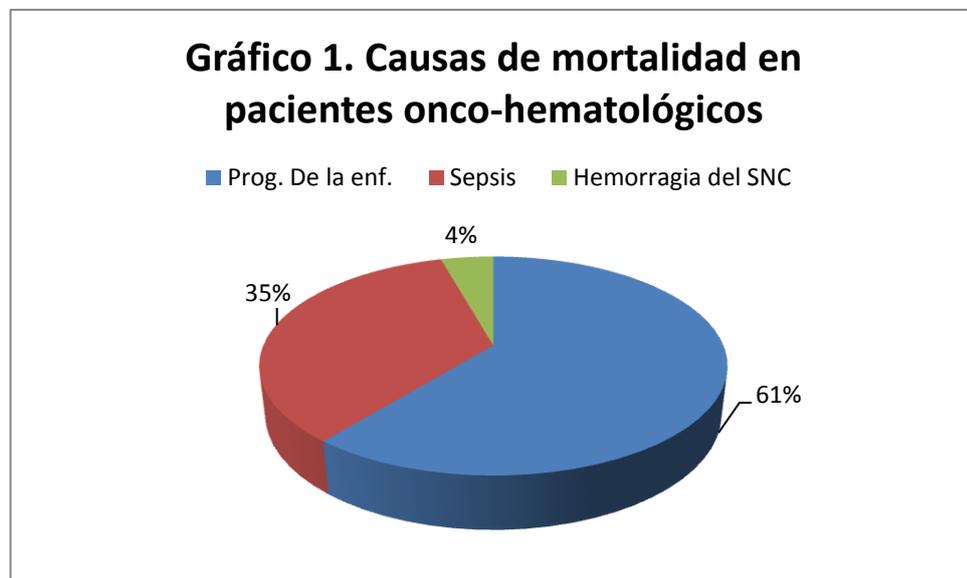
Con respecto al tipo de neoplasia hematológica, la más frecuente fue el linfoma no Hodgkin, seguido por la leucemia mieloide aguda (ver tabla 2).

Tabla 2. Tipos de neoplasias hematológicas (n 52)

Diagnóstico	Frecuencia
Linfoma no Hodgkin	21 (40%)
Leucemia mieloide aguda	14 (27%)
Linfoma de Hodgkin	7 (13%)
Leucemia linfoblástica aguda	7 (13%)
Leucemia linfocítica crónica	3 (5%)

Del total de pacientes descriptos, 96% (n 50) recibió tratamiento antineoplásico, 49 de ellos de inducción (94%). La remisión se observó en 41 casos (79%) y la recaída en 17 (33%).

La mortalidad global fue 44% y la principal causa fue la progresión o avance de la neoplasia hematológica (ver gráfico 1).



Los tipos de neoplasias hematológicas que demostraron mayor mortalidad fueron las leucemias linfoblástica aguda y mieloide aguda (ver tabla 3).

Tabla 3. Frecuencia de mortalidad en los diferentes tipos de neoplasias hematológicas (n 52)

Mortalidad	Linfoma no Hodgkin (n 21)	Linfoma de Hodgkin (n 7)	Leucemia linfoblástica aguda (n 7)	Leucemia linfocítica crónica (n 3)	Leucemia mieloide aguda (n 14)
No	14 (66%)	5 (71%)	2 (28%)	3 (100%)	5 (35%)
Sí	7 (33%)	2 (28%)	5 (71%)	0	9 (64%)

La mortalidad fue notablemente superior en aquellos que habían sufrido una recaída, en comparación con los sujetos en remisión: OR 10 (IC 95% 2-4) (p 0,001 prueba Chi2) (ver tabla 4).

Tabla 4. Frecuencia de mortalidad de pacientes en remisión y recaída.

Mortalidad	Remisión (n 26)	Recaída (n 17)
No	20 (77%)	4 (23%)
Si	6 (23%)	13 (76%)

DISCUSIÓN

En el grupo poblacional estudiado hubo predominio de pacientes del sexo masculino, lo cual coincide con lo expresado por la literatura mundial, en donde se advierte una mayor incidencia de neoplasias hematológicas (linfomas y leucemias) en el varón.^{9,10}

Con respecto a la edad (media de 46 ± 18 años), resultó discretamente menor que la media de instalación reportada en los diferentes estudios. Se describe una edad media de incidencia en el adulto que supera los 50 años para las distintas entidades onco-hematológicas.^{10,68}

Las neoplasias hematológicas más frecuentes en este estudio fueron los linfomas no-Hodgkin (40%) y la leucemia mieloide aguda (27%). Este hallazgo concuerda con lo clásicamente descrito y con los últimos informes de prevalencia a nivel mundial^{27,72}.

Considerando la importancia en cuanto a factores de riesgo en el probable desarrollo de neoplasias hematológicas, el de mayor implicancia es el virus de Epstein-Barr, el cual se observa tanto en linfomas como en las leucemias^{10,60}. Lastimosamente en nuestro solicitar la detección de esta infección en estos pacientes.

La mortalidad global fue del 44%, resultando la leucemia linfoblástica aguda la de peor pronóstico⁶³. Esta frecuencia, en término generales, puede resultar muy variable, ya que depende de una serie de factores predictores a lo largo del tiempo. Sería de gran utilidad realizar una casuística contando con datos como el tiempo de evolución exacto desde el diagnóstico hasta ocurrido el óbito, la estadificación precisa de cada paciente, datos laboratoriales pronósticos, incluidos los estudios citogenéticos y el tratamiento específico instaurado, para así poder efectuar un análisis comparativo de sobrevida con otros estudios publicados.

Las principales causas de mortalidad resultaron ser la progresión de la enfermedad (61%), es decir, la enfermedad en estadio avanzado con el

deterioro severo acompañante, seguido de la sepsis (35%), por distintas causas y la hemorragia del sistema nervioso central (en 1 caso). Estas 2 últimas etiologías son las más frecuentemente descritas como complicaciones “mortales” de las neoplasias hematológicas, las cuales, en último término, son consecuencia de la progresión a estadios finales. En comparación con un trabajo realizado en Chile en el 2013 se encontró que la principal causa de muerte se atribuyó a la sepsis en (62,5%), seguida por la progresión de la neoplasia hematológica (37,5%)⁷³. Resultaría de utilidad establecer con exactitud, por parte del Hematólogo, las complicaciones clínicas y laboratoriales asociadas a dichos estadios avanzados, para así determinar con mayor precisión las causas reales de muerte. Esto último es válido también al hablar sobre frecuencia de mortalidad en los sujetos en remisión *versus* aquellos que sufren una recaída, ya que esta última eventualidad se asocia a un mal pronóstico²⁴ y una serie de complicaciones que son necesarias describir.

Tendría un gran valor la realización de futuros estudios prospectivos de sujetos con neoplasias hematológicas para determinar la sobrevida en término de años a partir del diagnóstico de este grupo de pacientes. Así también, es preciso definir con exactitud el tipo de complicaciones que van sufriendo estos individuos, ya sean producto del tratamiento quimioterápico o de la progresión de la enfermedad en cuestión.

CONCLUSIONES

La edad media observada fue de 46 ± 18 años. El tipo de neoplasia hematológica más frecuente fue el linfoma no Hodgkin, seguido por la leucemia mieloide aguda.

Las neoplasias hematológicas que demostraron mayor mortalidad fueron las leucemias linfoblástica aguda y mieloide aguda.

La mortalidad fue notablemente superior en aquellos que habían sufrido una recaída, en comparación los sujetos en remisión.

Se observó una mortalidad global del 44% y la principal causa fue la progresión o avance de la enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cano I, Escobar A, Isassi A, Manuel Treviño M, Vázquez J. Linfomas, Nueva clasificación y tratamiento. *Anales de Radiología México* 2006;2:117-136.
2. Chenson BD. Whats is new in lymphoma? *CA Cancer J Clin* 2004; 54: 260-72.
3. Campo E, Swerdlow S, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe E. The who classification of lymphoid neoplasm and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* 2011; 117: (50):19-32.
4. Carvajal J, Simón L, Delgado S, García-Almenta M, Camuñas J, PeñaL., Cerquella C. Linfoma primario de bazo de presentación asintomática. *Mapfre medicina*. 2007; 18:(3): 219-224.
5. Advani R. Optimal therapy of advanced Hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011; 310–316.
6. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures*. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2014.
7. Armitage JO. Early-stage Hodgkin's lymphoma. *New Engl J Med*. 2010; 363: 653–662.
8. Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treatment Reviews*. 2010; 36: 277-85.
9. Pizzo PA, Pohlman DG. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011;6.
10. Advani R. Optimal therapy of advanced Hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program American Cancer Society. Cancer Facts & Figures*. Atlanta, Ga: American Cancer Society. 2014;8: 310–316.

11. Bartlett NL, Foyil KV. Chapter: Hodgkin lymphoma. In: Niederhuber JE, Armitage JO, Dorshow JH, Kastan MB, Tepper JE, eds. *Abeloff's Clinical Oncology*. 5th ed. Philadelphia, Pa. Elsevier: 2014.
12. Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, Ambinder RF, Bello CM, Bierman PJ, et al. Hodgkin lymphoma. *J Natl Compr Canc Netw*. 2011; 9: 1020-58.
13. Eichenauer DA, Engert A, Dreyling M. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2011; 22:(6): 5-8.
14. Bosler DS, Douglas-Nikitin VK, Harris VN, Smith MD. Detection of T-regulatory cells has a potential role in the diagnosis of classical Hodgkin lymphoma. *Cytometry B Clin Cytom*. 2008;74:(4):227-35.
15. Porrata LF, Ristow K, Habermann TM, Witzig TE, Colgan JP, Inwards DJ. Peripheral blood lymphocyte/monocyte ratio at diagnosis and survival in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2012;157:(3):321-30.
16. Roshal M, Wood BL, Fromm JR. Flow cytometric detection of the classical Hodgkin lymphoma: clinical and research applications. *Adv Hematol*. 2011;20:(11):38
17. Schwamborn K, Krieg RC, Jirak P, Ott G, Knuchel R, Rosenwald A. Application of MALDI imaging for the diagnosis of classical Hodgkin lymphoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2010;136:(11):1651-5.
18. Paulino AC, Margolin J, Dreyer Z, Teh BS, Chiang S. Impact of PET-CT on involved field radiotherapy design for pediatric Hodgkin lymphoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;58:(6):860-4.
19. Zeppa P, Picardi M, Cozzolino I, Troncone G, Lucariello A, De Renzo A, et al. Fine-needle aspiration cytology in the follow-up of Hodgkin lymphoma. *Diagn Cytopathol*. 2008;36:(7):467-72.
20. Brusamolino E, Bacigalupo A, Barosi G, Biti G, Gobbi PG, Levis A, et al. Classical Hodgkin's lymphoma in adults: guidelines of the Italian

Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology, and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation on initial work-up, management, and follow-up. *Haematologica*. 2009;9:550-65.

21. Clarke C, O'Malley C, Glaser S. Hodgkin lymphoma. In: Ries LAG, Young JL, Keel GE, Eisner MP, Lin YD, Horner M-J, eds. *SEER Survival Monograph: Cancer Survival Among Adults: U.S. SEER Program, 1988-2001, Patient and Tumor Characteristics*. National Cancer Institute, SEER Program. 2007; 07:6215

22. Engert A, Eichenauer DA, Harris NL, Diehl V. Chapter 126: Hodgkin lymphoma. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 2011:9

23. Feugier P. Comparison of initial characteristics and long-term outcome of patients with lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma and classical Hodgkin lymphoma at clinical stages IA and IIA prospectively treated by brief anthracycline-based chemotherapies plus extended high-dose irradiation. *Blood*, 2004; 104: 2675-2681

24. Meyer RM, Ambinder RF, Stroobants S. Hodgkin's Lymphoma: Evolving Concepts with Implications for Practice. *Hematology*; 2004:184 – 202

25. *Guías de Práctica Clínica, Linfomas No Hodgkin en el Adulto*. México: Secretaría de Salud; 2009.

26. Sánchez de Toledo J. Linfomas. Linfoma de Hodgkin y Linfoma no Hodgkin. *Pediatr Integral*. 2008; 12:(6): 563-72..

27. Hartge P, Smith MT. Environmental and behavioral factors and the risk of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16:367-368.

28. Evans LS, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet*. 2003; 362 (9378): 139-146.

29. Dos Santos LV, Lima JP, Lima CS, Sasse EC, Sasse AD. Is there a role for consolidative radiotherapy in the treatment of aggressive and localized non-Hodgkin lymphoma? A systematic review with meta-analysis. *BMC Cancer*. 2012; 12: 288.
30. Murrieta GH, Viiallobos PA, García CS. Linfoma: Aspectos clínicos y de imagen. *An Radiol Mex*. 2009; 1: 81-97.
31. Márquez MZN, Nieto CMA. Tratamiento del linfoma no Hodgkin con rituximab y quimioterapia CHOP. Experiencia de 6 años en el Hospital Regional "General Ignacio Zaragoza" ISSSTE. *Acta Médica Grupo Ángeles*. 2007; 5 (1): 17-22.
32. Coupland SE. The challenge of the microenvironment in B cell lymphomas. *Histopathology*. 2011; 58: 69-80
33. Evens AM, Winter JN, Gordon LI. Non-Hodgkin lymphoma. In: Pazdur R, Wagman LD, Camphausen KA, Hoskins WJ, eds. *Cancer Management: A Multidisciplinary Approach*. 13th ed. Lawrence, KS: UBM Medica; 2010:739-794.
34. Ferreri AJ, Govi S, Pasini E. Chlamydomyces psittaci eradication with doxycycline as first-line targeted therapy for ocular adnexae lymphoma: final results of an international phase II trial. *J Clin Oncol*. 2012;30:(24):2988-2994.
35. Friedberg JW, Mauch PM, Rimsza LM, Fisher RI. Non-Hodgkin lymphomas. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 2011;9:1855-1893.
36. Gribben JG. Clinical manifestations, staging, and treatment of indolent non-Hodgkin's lymphoma. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P, eds. *Hematology: Basic Principles and Practice*. Elsevier; 2009;5:1281-1292.
37. Piva R, Agnelli L, Pellegrino E. Gene expression profiling uncovers molecular classifiers for the recognition of anaplastic large cell

lymphoma within peripheral T-cell neoplasms. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 1583-1590

38. Press OW, Unger JM. Phase II trial of CHOP chemotherapy followed by tositumomab/iodine I-131 tositumomab for previously untreated follicular non-Hodgkin's lymphoma: five-year follow-up of Southwest Oncology Group Protocol. *J Clin Oncol.* 2006; 24:4143.

39. Solal-celigny P, Roy P. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004; 104: 1258.

40. Horning SJ, Weller E, et al. Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive Non-hodgkin's lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2004; 22:3032.

41. Bonnet C, Fillet G, Mounier N. CHOP alone compared with CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma in elderly patients: A study the Groupe d'Étude des lymphomas de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2007; 25 :787.

42. Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal J, eds. *Williams Hematology.* McGraw-Hill Book Company. 2006;7:96-97

43. Yok-Lam K. The diagnosis and management of extranodal NK/T cell nasal type and aggressive NK cell leukemia. *J Clin Exp Hematop.* 2011; 51: 21-28

44. McFadden ME, Poniatowski B, Temple SV. *Contemporary Issues in Lymphoma: A Nursing Perspective.* Jones and Bartlett. 2006.

45. Rizo P, Sierra M, et al *Registro Hospitalario de Cáncer: Compendio de cancer.* *Rev Inst Nal Cancerol.* 2007; 2: 203-287

46. Steidl C, Connors JM, Gascoyne RD. Molecular Pathogenesis of Hodgkin's Lymphoma: Increasing Evidence of the Importance of the Microenvironment. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 1812-26.

47. Abramson SJ, Price AP. Imaging of Pediatric Lymphomas. *Radiol Clin North Am.* 2008; 46: 313-38.
48. Greaves PJ, Gribben JG. Demonstration of Durable Graft Versus Lymphoma Effects in Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 952-3.
49. Ocampo-García K, Dolores-Velázquez R et al. Linfoma no Hodgkin centofacial relacionado a VIH. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Revista española de Cir Oral Maxilofacial.* 2012; 34: (2): 75-80.
50. Pizarro A, García H, Riquelme A, Carmona J, Cortés C. [Lymphomas associated with HIV infection in patients at the Hospital San Borja Arriarán /Fundación Arriarán, Santiago, Chile]. *Rev Chilena Infectol.* 2013; 30: (1): 23-30.
51. Castellino SM, Geiger AM, Mertens AC. Morbidity and mortality in long-term survivors of Hodgkin lymphoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Blood.* 2011; 117: 1806-16.
52. Cader FZ, Kearns P, Young L, Murray P, Vockerodt M. The contribution of the Epstein-Barr virus to the pathogenesis of childhood lymphomas. *Cancer Treatment Reviews.* 2010; 36: 348-53.
53. National Cancer Institute. La leucemia. Departamento de salud y servicios humanos de los EE. UU. 2009
54. American Cancer Society.: *Cancer Facts and Figures.* Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2005.
55. Thomas, X, Boiron JM, Huguet, F. Outcome of treatment in adults with Acute Lymphoblastic Leukemia: Analysis of the LALA-Trial. *J Clin Oncol.* 2004;22:(20):4075-86.
56. Wetzler M, Byrd JC, Bromfield CD. Acute and Chronic Myeloid Leukemia. En: Kasper DL. y cols. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* Edición 16a. Estados Unidos de América: McGrawHill; 2005;631-641.

57. Ortega M, Osnaya M, Vicente Rosas J. Leucemia linfoblástica aguda. *Med Int Mex* 2007;23:26-33
58. Pui CH, Campana D, Pei D. El tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda infantil sin irradiación craneal. *N Engl J Med* . 2009; 360: 2730 -2741.
59. AV Moorman, Chilton L, Wilkinson J. Un estudio citogenético basada en la población de adultos con leucemia linfoblástica aguda. *Sangre*. 2010; 115: 206 -214.
60. Rowe J. Prognostic factors in adult acute lymphoblastic leukemia. *Br J Hematol* 2010;150:389-405
61. Bassan R. Novel approaches for therapy of resistant acute lymphocytic leukemia. Educational program EHA 2012;6:9-22.
62. Thomas, DA. Philadelphia Chromosome-Positive acute lymphoblastic Leukemia: A New Era of Challenges. American Society of Hematology. Education program. 2007.
63. Locatelli F. How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia *Blood*. 2012; 120: 2807 - 2816.
64. Pui Ching-Hon. Central Nervous System Disease in Acute Lymphoblastic Leukemia: Prophylaxis and Treatment *Hematology*. 2006:142-146
65. O'Donnell MR. Acute leukemias. In: Pazdur R, Wagman LD, Camphausen KA, Hoskins WJ, eds. *Cancer Management: A Multidisciplinary Approach*. Lawrence, KS: UBM Medica; 2010; 13:821-850.
66. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukemia. *Lancet*. 2008;371:1030-1043
67. Topp MS, Kufer P, Gokbuget N. Targeted therapy with the T-cell-engaging antibody blinatumomab of chemotherapy-refractory minimal residual disease in Blineage acute lymphoblastic leukemia patients results in

high response rate and prolonged leukemia-free survival. *J Clin Oncol*. 2011;29:2493-2498.

68. Bullinger L. Use of Gene-Expression Profiling to Identify Prognostic Subclasses in Adult Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2004;350:1605-16

69. Valk PJM. Prognostically Useful Gene-Expression Profiles in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2004;350:1617-28

70. Byrd JC, Ruppert AS, Mrozeck K. Repetitive cycles of high-doses cytarabine benefit patients with acute myeloid leukemia and inv or results from CALGB *J Clin Oncol* 2004; 22:1087.

71. Childhood and adolescent acute leukemia. Pui C, Schrappe M, Ribeiro R, Niemeyer C. American Society of Hematology. *Hematology* 2004:118-145

72. Showel MM, Levis M. Advances in treating acute myeloid leukemia. *F1000Prime Rep*. 2014 Oct 1;6:96.

73. Madrid C, Díaz L, Combariza J, Gálvez K, Olaya V, Ramírez I, et al. Epidemiología de la neutropenia febril en pacientes adultos con neoplasia hematológica, en un período de 26 meses en el Hospital Pablo Tobón Uribe, Colombia. *Rev. chil. infectol*. 2013;30(2).