

UNIVERSIDAD HISPANOAMERICANA

MEDICINA Y CIRUGÍA

**TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO
ACADÉMICO DE LICENCIATURA EN
MEDICINA Y CIRUGÍA**

**CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LA
MORTALIDAD POR TUMORES MALIGNOS DEL
TEJIDO LINFÁTICO, DE LOS ÓRGANOS
ERITROPOYÉTICOS Y DE TEJIDOS AFINES EN
COSTA RICA, 2000-2014**

**Sustentante:
Carlos Chaves Pérez**

**Tutor:
Dra. Águeda Romero Zúñiga**

Abril, 2017

TABLA DE CONTENIDO

TABLA DE CONTENIDO	ii
ÍNDICE DE TABLAS	v
ÍNDICE DE FIGURAS	vi
DEDICATORIA	viii
AGRADECIMIENTO	ix
CAPÍTULO I EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	10
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
1.1.1 Antecedentes del problema.....	11
1.1.2 Delimitación del problema.....	12
1.1.3 Justificación	12
1.2 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	14
1.3 OBJETIVOS.....	15
1.3.1 Objetivo general.....	15
1.3.2 Objetivos específicos.....	15
1.4 ALCANCES Y LIMITACIONES.....	16
1.4.1 Alcances de la investigación.....	16
1.4.2 Limitaciones	16
CAPÍTULO II MARCO TEÓRICO.....	17
2.1 CONTEXTO HISTÓRICO	18
2.1.1 Recapitulación acerca del desarrollo del problema de estudio a nivel mundial hasta el momento de la investigación	18
2.1.2 Recapitulación sobre el desarrollo de las neoplasias a nivel nacional.....	21
2.2 EL CONTEXTO TEÓRICO-CONCEPTUAL.....	24
2.2.1 Definición de la enfermedad.....	24
2.2.2 Epidemiología.....	24
2.2.3 Epidemiología de Costa Rica	31
2.3 FISIOLOGÍA HEMÁTICA.....	36
2.3.1 La hematopoyesis.....	36
2.3.2 Diferenciación de células sanguíneas.....	38
2.3.3 Mielopoyesis	39
2.3.4 Granulocitos	39
2.3.5 Megacariocitos y plaquetas.....	41
2.3.6 Eritrocitos	41

2.3.7 Linfopoyesis.....	42
2.4 NEOPLASIAS LINFOIDES.....	43
2.4.1 Linfoma de Hodgkin	43
Linfoma de Hodgkin tipo Esclerosis nodular	45
Linfoma de Hodgkin tipo celularidad mixta	45
2.4.2 Linfoma No Hodgkin.....	46
Linfoma Difuso de Células B.....	49
Linfoma folicular.....	50
Linfoma MALT	51
Linfomas células T maduras	52
Linfoma de células pequeñas	52
2.4.3 Leucemias linfoides	53
Leucemia linfocítica crónica	53
Leucemia linfoblástica aguda	53
2.5 NEOPLASIAS MIELOIDES.....	55
Leucemia mieloide aguda.....	56
Leucemia mieloide crónica.....	57
2.6 NEOPLASIAS DE CÉLULAS PLASMÁTICAS.....	58
Mieloma múltiple	58
CAPÍTULO III MARCO METODOLÓGICO	62
3.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN	63
3.2 ÁREA DE ESTUDIO	63
3.3 UNIDADES DE ANÁLISIS.....	64
3.3.1 Criterios de inclusión y exclusión	64
3.4 FUENTES DE INFORMACIÓN.....	64
3.4.1 Fuentes primarias.....	64
3.4.2 Fuentes secundarias.....	64
3.5 IDENTIFICACIÓN DE LAS VARIABLES.....	65
3.5.1 Variables dependientes.....	65
3.5.2 Variables independientes.....	65
3.6 PROCESO DE OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.....	66
3.7 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	69
CAPÍTULO IV ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE DATOS	72
4.1 GENERALIDADES.....	73
.....	74

.....	76
CAPÍTULO V DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS.....	97
5.1 DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS.....	98
CAPÍTULO VI CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	110
6.1 CONCLUSIONES	111
6.2 RECOMENDACIONES	114
BIBLIOGRAFÍA.....	116
GLOSARIO Y ABREVIATURAS	121
ANEXOS	123

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla N ° 1. Tasa de incidencia de tumores malignos más frecuentes en la población masculina, según localización y provincia. Costa Rica, 2012. Tasa estandarizada por cien mil habitantes.	33
Tabla N ° 2. Tasa de mortalidad de tumores malignos más frecuentes en la población masculina, según localización y provincia. Costa Rica, 2013. Tasa estandarizada por cien mil habitantes.	34
Tabla N ° 3. Tasa de incidencia de tumores malignos más frecuentes en la población femenina, según localización y provincia. Costa Rica, 2012. Tasa estandarizada por cien mil habitantes.	35
Tabla N ° 4. Tasa de mortalidad de tumores malignos más frecuentes en la población femenina, según localización y provincia. Costa Rica, 2013. Tasa estandarizada por cien mil habitantes.	36
Tabla N ° 5. Clasificación de la Neoplasias Linfoides, según WHO, Año 2012 ...	47

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura N ° 1. Tendencia de la tasa de incidencia estandarizada para la edad por cien mil habitantes, a nivel mundial de linfomas, años de 1975-2012.....	27
Figura N ° 2. Tendencia de la tasa de mortalidad estandarizada para la edad por cien mil habitantes, a nivel mundial de linfomas, años de 1975-2012.....	28
Figura N ° 3. Tendencia de la tasa de incidencia estandarizada para la edad por cien mil habitantes, a nivel mundial de leucemias, años de 1975-2012	29
Figura N ° 4. Tendencia de la tasa de mortalidad estandarizada para la edad por cien mil habitantes, a nivel mundial leucemias, años de 1975-2012	30
Figura N ° 5. Tendencia de la tasa de incidencia por cien mil habitantes, por tumores malignos más frecuentes en Costa Rica, años de 2000-2012	31
Figura N ° 6. Tendencia de la tasa de mortalidad por cien mil habitantes, por tumores malignos más frecuentes en Costa Rica, años de 2000-2013	32
Tabla N ° 7. Características clínicas de las leucemias mieloides.....	54
Gráfico N ° 8. Tendencia de las tasas de mortalidad por neoplasias hematológicas en Costa Rica, año 2000-2014. Tasa por 100 000 habitantes.	73
Gráfico N ° 9. Tendencia de las tasas de mortalidad por neoplasias hematológicas en Costa Rica agrupada por sexo. periodo 2000-2014. Tasa por 100 000 habitantes.....	74
Gráfico N ° 10. Tendencia de las tasas de mortalidad por neoplasias hematológicas en Costa Rica agrupado por quindenio de menores de un año a 44 años, periodo 2000-2014. Tasa por 100 000 habitantes.	76
Gráfico N ° 11. Tendencia de las tasas de mortalidad por neoplasias hematológicas en Costa Rica agrupado por quindenio de 45 a más de 75 años, periodo 2000-2014.	77
Gráfico N ° 12. Tendencia de las tasas de mortalidad por neoplasias hematológicas en Costa Rica agrupado por quindenio, periodo 2000-2014. Tasa por 100 000 habitantes.....	78
Gráfico N ° 13. Distribución de las defunciones por neoplasias hematológicas, según su origen celular. Costa Rica, 2000-2014.....	79
Gráfico N ° 14. Número de defunciones por los cinco principales grupos de neoplasias hematológicas, Costa Rica, 2000-2014.....	80
Gráfico N ° 15. Número de defunciones por los cinco principales grupos de neoplasias hematológicas, agrupadas por sexo, Costa Rica, 2000-2014.....	81
Gráfico N ° 16. Número de defunciones por los seis principales grupos de neoplasias hematológicas, agrupadas por quindenios, edades de 0 a 14 años...	83

Gráfico N ° 17. Número de defunciones por los seis principales grupos de neoplasias hematológicas, agrupadas por quindenios, edad de 15 a 29 años. ...	84
Gráfico N ° 18. Número de defunciones por los principales seis grupos de neoplasias hematológicas, agrupadas por edad de 30 a 44 años, Costa Rica, 2000-2014.	85
Gráfico N ° 19. Número de defunciones por los principales seis grupos de neoplasias hematológicas, agrupadas por edad de 45 a 59 años, Costa Rica, 2000-2014.	86
Gráfico N ° 20. Número de defunciones por los principales seis grupos de neoplasias hematológicas, agrupadas por edad de 60 a 74 años, Costa Rica, 2000-2014.	87
Gráfico N ° 21. Número de defunciones por los principales seis grupos de neoplasias hematológicas, agrupadas por edad de 75 y más años, Costa Rica, 2000-2014.	88
Gráfico N ° 22. Comportamiento de la tasa de mortalidad por neoplasias hematológicas, agrupadas por región socioeconómica en Costa Rica, 2000-2014.	89
Figura N ° 23. Distribución de las defunciones por neoplasias hematológicas agrupados por cantón. Costa Rica, 2000-2014.	90
Gráfico N ° 24. Principales 10 causas específicas de defunciones atribuidas neoplasias hematológicas. Costa Rica 2000-2014.	91
Gráfico N ° 25. Principales seis causas de defunciones por neoplasias de origen linfóide, Costa Rica, 2000-2014.	93
Gráfico N ° 26. Comportamiento de las principales cinco neoplasias de origen linfóide agrupadas por quinquenios, en Costa Rica 2000-2014. Tasa por 100 000 habitantes.	94
Gráfico N ° 27. Principales cinco causas de defunciones por neoplasias de origen mielóide, Costa Rica, 2000-2014.	95
Gráfico N ° 28. Comportamiento de las principales cinco neoplasias de origen mielóide agrupadas por quinquenios, en Costa Rica 2000-2014. Tasa por 100 000 habitantes.	96

DEDICATORIA

A mi madre, Kathya Pérez, mi abuela Lucy Pérez y a mi tía Karol Pérez, quienes fueron los pilares sobre los que se desarrolló y gestó este nuevo éxito.

AGRADECIMIENTO

En primera instancia, quiero agradecer a mi tutora la Dra. Águeda Romero, por la ayuda, paciencia, y dedicación puesta en este trabajo, por despertar en mí las ganas de hacer cada vez mejor las cosas. Sin lugar a dudas, sin su valiosa ayuda no habría logrado concluir satisfactoriamente este trabajo.

De igual manera, deseo agradecer a mis profesores a lo largo de esta carrera, quienes me han brindado sus conocimientos, y especialmente a mis maestros durante el internado, los cuales dejaron una huella de excelencia académica y calidad humana la cual sirve de inspiración para mis metas a futuro.

A mis compañeros y amigos, pues a lo largo de los años nos hemos convertido en una gran familia.

Gracias por su apoyo incondicional.

CAPÍTULO I
EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1.1 Antecedentes del problema

El cáncer es una enfermedad que afecta a toda la humanidad, pero existen marcadas diferencias a nivel local, nacional, regional y mundial ⁽¹⁾, en cuanto a las características epidemiológicas de los diferentes tipos de cánceres.

Epidemiológicamente, la información revela que la mortalidad para un determinado tipo de cáncer puede variar enormemente de un país a otro ⁽¹⁾.

La realidad mundial ha demostrado que conforme la población mundial aumente, la esperanza de vida también, lo cual se debe en gran parte a los avances tecnológicos y farmacológicos ⁽¹⁾. El hecho de que las personas están viviendo más años, no implica que la calidad de vida sea la adecuada, la adopción de estilos de vida poco saludables ha ido aumentando el riesgo de padecer algún tipo de cáncer.

Lo anterior es especialmente importante en los países de bajo-mediano ingreso, en los cuales los cambios culturales, aumento de la contaminación, uso del tabaco, inactividad física, obesidad y cambios en los patrones reproductivos se espera que afecten tanto la incidencia como la prevalencia de los diferentes tipos de cáncer ⁽¹⁾.

A nivel nacional, el Ministerio de Salud, a través del Registro Nacional de Tumores, en su publicación más reciente ⁽²⁾, documenta que, durante el año 2014, se reportó una incidencia de 371 casos masculinos de tumores malignos del sistema hematopoyético y reticuloendotelial, lo cual representa una tasa del 16,03

por cada cien mil hombres, mientras que en mujeres se reportaron 307 casos, para una incidencia de 13,03 casos por cada cien mil.

En cuanto a la mortalidad, se reportó para el sexo femenino un total de 177 muertes para una tasa de 6,74 por cada 100 000 habitantes. En cuanto al sexo masculino, se reportó 236 muertes durante el año 2014 para una tasa de 9.57 por cada 100 000 habitantes debido a neoplasia linfoides y mieloides. ⁽³⁾

1.1.2 Delimitación del problema

Para esta investigación, se toman como sujetos de estudio al total de personas, independientemente de la edad, etnia, sexo, cantón de procedencia, escolaridad y nivel socioeconómico, las cuales que fallecieron durante los años 2000 al 2014, en Costa Rica y que además se reportó como causas de muerte algún tumor maligno de órganos hematopoyéticos y tejidos a fines. Dicha información se encuentra disponible en la base de datos del Instituto Nacional de Estadísticas y Censo (INEC).

1.1.3 Justificación

Los linfomas y las leucemias son neoplasias cuyo origen es el sistema hematopoyético y reticuloendotelial, el cual posee una cantidad importante de componentes. Debido a lo anterior, se produce una cantidad de subtipos que dificultan su diagnóstico y clasificación.

A pesar de su origen común, las diferencias epidemiológicas entre uno y otro subtipo son relativamente marcadas. Presentan variaciones considerables de un

país a otro. Incluso, se evidencian diferencias significativas entre poblaciones de un mismo país ⁽¹⁾.

A nivel internacional, existen estudios epidemiológicos⁽⁴⁾ que señalan la incidencia y la mortalidad en estos grupos de patología. Sin embargo, no existen estudios ni bases de datos las cuales contengan la causa específica.

En los Estados Unidos ⁽⁵⁾; anualmente, se realiza un reporte en cuanto a linfomas y leucemias, en el cual se da información detallada sobre la mortalidad, grupos etarios, etnia, subtipo y lugar de procedencia de las personas afectadas. Ello permite la creación de un perfil epidemiológico más específico y personalizado para ese país.

A nivel nacional, a pesar de que se tienen los datos disponibles, no existe la información condensada en una sola base de datos, tampoco una caracterización epidemiológica de estas patologías, debido a lo difícil de su clasificación y gran número de sub clasificaciones.

La importancia de este proyecto radica en lograr unificar datos, caracterizar y crear una base de información sobre lo que ha sucedido en cuanto a estas neoplasias y facilitar el acceso a dicha información, que sirva como herramienta para se logren identificar patrones epidemiológicos.

Además, que funcione como base y referencia para que se realicen investigaciones futuras, poder comparar resultados, brindar la importancia merecida sobre lo que significan estas patologías al partir del hecho de que no son relativamente frecuentes, puesto que siempre están ahí y es necesario

minimizar al máximo la omisión de esta sospecha diagnóstica para así ofrecer un tratamiento adecuado e intentar minimizar la mortalidad.

1.2 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características epidemiológicas de la mortalidad por tumores malignos del tejido linfático de los órganos eritropoyéticos y de tejidos afines, en Costa Rica, 2000-2014?

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 Objetivo general

- Determinar las características epidemiológicas de la mortalidad por tumores malignos del tejido linfático de los órganos eritropoyéticos y de tejidos afines en Costa Rica entre los años 2000-2014.

1.3.2 Objetivos específicos

- Determinar los cinco principales tipos de neoplasias linfoides, en tasa bruta quinquenal por cien mil habitantes.
- Determinar los cinco principales tipos de neoplasias mieloides, en tasa bruta quinquenal por cien mil habitantes.
- Analizar las principales neoplasias linfoides y mieloides, por sexo, edad y región socioeconómica, agrupadas por quinquenios, en tasa bruta por cien mil habitantes, de los años 2000-2014.

1.4 ALCANCES Y LIMITACIONES

1.4.1 Alcances de la investigación

Se estableció un precedente en la investigación epidemiológica acerca de las neoplasias malignas para así fomentar la investigación en médicos o personal afín a los servicios de la salud en años futuros.

Se creó una base de datos acerca de la mortalidad específica por neoplasias hematológicas. Se clasificó por grupos de edad, sexo, principales grupos de causa de muerte, causa específica de muerte, regiones socioeconómicas y cantón.

1.4.2 Limitaciones

Se encontró una limitada información acerca de la causa específica de muerte.

No se lograron encontrar estudios acerca de la mortalidad de neoplasias hematológicas en Latinoamérica.

CAPÍTULO II
MARCO TEÓRICO

2.1 CONTEXTO HISTÓRICO

2.1.1 Recapitulación acerca del desarrollo del problema de estudio a nivel mundial hasta el momento de la investigación

En épocas pasadas, no existía evidencia del cáncer en el *homo sapiens*. Es muy probable que ese desconocimiento del tema se haya dado, en gran manera, por lo primitivo y lo poco desarrollo de la medicina en esas épocas. Actualmente, se tienen pruebas de que el ambiente y la contaminación son factores importantes para el desarrollo del cáncer ⁽⁶⁾. De ello, las civilizaciones primitivas no tenían por qué preocuparse. Fue después, con la aparición de la agricultura y la domesticación de los animales, que se provocó un mayor contacto del ser humano con microorganismos y prácticas las cuales de una u otra forma pudieron favorecer la aparición del cáncer.

Avanzado un poco más, la humanidad desde el punto de vista cronológico, no cuenta con evidencia de que en esta época se conocieran las neoplasias hematológicas. A pesar de que Galeno utilizó en algún momento la palabra “cáncer” ⁽⁶⁾.

Se reporta por Pérez et al. ⁽⁶⁾ que:

- En 1674 las primeras observaciones de los componentes hemáticos los realizó Leeuwenhoek cuando observó eritrocitos por primera vez.
- En 1749, el francés Joseph Lieutaud observó los glóbulos blancos, los cuales llamó *globuli albicantes*.

- En 1774, el inglés William Hewson describió el linfocito. Lo anterior implicó poner en contexto el hecho de que el pus y la inflamación eran los conceptos imperantes en la hematología durante la primera parte del siglo XIX. Sin embargo, no existe evidencia sólida que produzcan una descripción satisfactoria de algún tipo de neoplasia hematológica en cualquiera de sus presentaciones.
- En 1845, John Bennett realizó una necropsia a un paciente de 28 años, el cual presentaba un tumor esplénico. Bennett sugirió “un caso de hipertrofia del bazo e hígado en el que la muerte tuvo lugar por supuración de la sangre”. Concluyó que la sangre estaba afectada y que el paciente había sufrido una transformación dentro de su sistema sanguíneo y no la “clásica inflamación”. En el informe, dibujó por primera vez las células malignas de un individuo con una neoplasia hemática (leucemia).
- Seis semanas después, Rudolph Virchow publicó un segundo caso de una necropsia en la cual había un crecimiento del bazo y todos los vasos sanguíneos se encontraban infiltrados por una sustancia blanquecina semejante a pus. Posteriormente, se le denominó a esta patología el nombre de leucemia linfocítica crónica. Seguidamente, Virchow introdujo el término de “leucemia”, después de publicar otro caso en 1847. Sin embargo, Bennett prefería utilizar el término “leucocitemia”.
- En 1849, Virchow reportó un tercer caso. Pero, esta vez concluyó que había dos variantes de la misma enfermedad: una de origen esplénica y otra

linfática. Hoy se conocen como leucemia granulocito crónica(LGC) y leucemia linfocítica crónica(LLC).

- El 1850, Henry Fuller describió, por primera vez, la leucemia en la infancia ⁽³⁾. El caso correspondía a una niña de nueve años, con ocho meses de evolución de hemorragia gingival, hipertrofia de encías, esplenomegalia y “leucocitemia” con GB grandes y de tamaño variable.
- La primera serie de pacientes con leucemia la describió Bennett, en 1852, y consistió en 35 casos. Wood fue quien notificó el primer caso de leucemias en América.
- Cerca de la década de 1870, se realizaron varios descubrimientos a nivel del origen celular en la médula ósea (MO). Ello permitió que, en 1900, Naegeli comprobara el origen de los mieloblastos y los linfoblastos, lo cual posibilitó la comprensión de la fisiopatología y el origen de las neoplasias hematológicas.

Además, Pérez et al. ⁽⁶⁾ reportan que los hechos y los descubrimientos anteriores se realizaron hallazgos de manera concomitante relacionados con otro tipo de neoplasias hematológicas como lo son los linfomas:

- En 1832, Thomas Hodgkin publicó un artículo que cambió la forma de ver los trastornos hematológico ⁽⁶⁾. En él describió seis casos con sus respectivos resultados de necropsias. Afirmó que el crecimiento patológico de los ganglios linfáticos y el bazo eran el resultado de una enfermedad primaria de ellos y no la consecuencia de un proceso inflamatorio o infecciones, tal como se creía

hasta ese momento. En 1866, Hodgkin rastreó la primera referencia de la enfermedad hasta Malpighi.

- En 1878, Greenfield realizó el primer dibujo de unas células gigantes multinucleadas, las cuales eran patognomónicas. La histología definitiva la describieron Sternberg y Reed en 1902. No obstante, hasta 1926 se catalogaron como células de Reed-Sternberg. Eran únicas en la enfermedad de Hodgkin ⁽⁶⁾.

Desde entonces, y hasta la fecha, se han realizado descubrimientos importantes no solo en cuanto a los diferentes tipos de neoplasias, sino también muchas clasificaciones y opciones terapéuticas.

2.1.2 Recapitulación sobre el desarrollo de las neoplasias a nivel nacional

Durante las primeras décadas del siglo XX, las principales causas de muerte en Costa Rica eran las parasitosis y otras infecciones. Con el pasar de los años, poco a poco, el panorama fue cambiando y a partir de los años 1960, al comenzar a disminuirse drásticamente los índices de mortalidad infantil y al controlarse los problemas infecciosos y la desnutrición severa⁽⁷⁾, las enfermedades cardiovasculares, los accidentes y los tumores malignos empezaron surgir a como las primeras causas de muerte en el país⁽⁷⁾.

Las leucemias siempre deben haber estado presentes en Costa Rica, por muchos años su diagnóstico se realizó en forma empírica en el laboratorio clínico del Hospital

San Juan de Dios. Según reportan Bonilla et al⁽⁷⁾; Algunos técnicos de laboratorio, al inicio y posteriormente los microbiólogos universitarios, comenzaron a pensar en esa posibilidad diagnóstica al analizar los hemogramas de los pacientes con grandes leucocitosis y con células de morfología anormal.

En 1960, llegó al país el doctor Jorge Elizondo Cerdas⁽⁷⁾, médico que había realizado en México estudios de especialización en Hematología. Como primer hematólogo nacional, al doctor Elizondo le correspondió emitir los diagnósticos científicos de la leucemia por medio de punciones de médula ósea y por el análisis sistemático de los frotis de sangre periférica.

El doctor Elizondo comenzó así una nueva etapa en Costa Rica, no solo al introducir los estudios de médula ósea en los pacientes adultos, sino también al aplicar un tratamiento formal para el manejo de estos casos. Utilizó los protocolos del Instituto Nacional de la Nutrición de México. Sin embargo, en esos momentos, no se le podía ofrecer a los pacientes alguna esperanza concreta y la mayoría de ellos morían en pocos meses.

El principal interés del hematólogo, al diagnosticar una leucemia, era manejar adecuadamente las complicaciones infecciosas, sus problemas de sangrado y brindar apoyo al enfermo. Se buscaba, también, obtener una remisión de su condición hematológica, algo casi imposible para ese tiempo.

Según reporta Bonilla⁽⁷⁾, la labor asistencial del doctor Elizondo se realizaba en el Hospital San Juan de Dios y en el actual Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia. El

doctor logró formar un Servicio de Hematología en cada uno de esos hospitales de adultos y consiguió organizar también un pequeño laboratorio para el estudio de las leucemias y de las otras patologías hematológicas, en el primero de ellos.

En 1966, ocurrió otro hecho en la historia del manejo de las leucemias, en Costa Rica, con la llegada del doctor Elías Jiménez Fonseca, pediatra hematólogo formado en el Hospital Infantil de México, quien de inmediato se integró al Hospital Nacional de Niños, recién inaugurado. A partir de ese momento, el doctor Jiménez comenzó a practicar estudios de médula ósea en niños. Organizó la atención de las leucemias pediátricas. En 1969, se inauguró el Hospital México y, desde entonces, el Servicio de Hematología ha manejado las leucemias en ese otro centro ⁽⁷⁾.

En el Hospital Nacional de Niños se inauguró, en 1974, el Laboratorio de Investigación en Hematología⁽⁷⁾, bajo la dirección del doctor Rafael Jiménez Bonilla, quien había estudiado Hematología en el Hospital Infantil de México y en el Saint Thomas's Hospital de Londres, Inglaterra. Desde esa época y hasta la fecha, dicho laboratorio le ha brindado servicio no solo a los niños de Hematología, sino también a los de Oncología de ese centro hospitalario. Casi al mismo tiempo, el Hospital México creó también un Laboratorio de Hematología. Debe recordarse que el Hospital San Juan de Dios ya tenía el suyo.

2.2 EL CONTEXTO TEÓRICO-CONCEPTUAL

2.2.1 Definición de la enfermedad

Desde un inicio, ha existido la confusión en cuanto la diferencia entre leucemias y linfomas, su clasificación y origen. Es necesario recordar que, como cualquier neoplasia, el punto base y de partida es poder determinar la célula de origen. Se aclara que el término leucemia no se refiere a una alteración específica, sino que se refiere a la presencia anormal de glóbulos blancos. Un ejemplo claro de lo anterior es el caso de la leucemia linfocítica crónica, la cual podría corresponder a una leucemia y por la alteración linfocítica podría ser un linfoma. Por ello, se vuelve más lógico y más sencillo clasificarlos por su origen celular, ya sea linfocítico o mielocito. Esto favorece la comprensión de la enfermedad para cada caso en concreto ⁽⁸⁾.

Los linfomas son trastornos malignos clonales, que se originan de células linfáticas, ya sea un precursor común o bien de linfocitos T o B, los cuales ya maduraron. Se subdividen en dos grandes grupos: linfomas de Hodgkin y linfomas no Hodgkin. Desde el punto de vista histológico, la presencia de células de Reed-Stenberg es la característica principal del primero ^(6,7,9).

2.2.2 Epidemiología

Según se extrae del último World Cancer Report ⁽¹⁾ (WCR):

“El cáncer es la mayor causa de morbilidad y mortalidad con aproximadamente 14 millones de nuevos casos diagnosticados anualmente y 8 millones de muertes,

afectando poblaciones de todas las ciudades y regiones. Las estimaciones anteriores corresponden a Incidencia estandarizada para la edad y mortalidad, los cuales se aproximan a 182 y 102 por cada 100 000 personas, respectivamente.”⁽¹⁾

Para ambos sexos, los porcentajes más altos de cáncer independientemente del lugar u origen se encuentran en América del Norte, Oceanía y Europa. Tienen en común ser catalogadas como regiones de alto índice de desarrollo humano⁽¹⁾.

De acuerdo al GLOBOCAN 2012⁽⁴⁾ y WCR⁽¹⁾, el cáncer de próstata es el cáncer más frecuentemente diagnosticado entre hombres en, al menos, 87 países de los cuales se tiene registro; especialmente, en Norte y Suramérica, Norte, Oeste y Sur de Europa y Oceanía, sin hacer mención a los linfomas y leucemias.

En contraste con la homogeneidad de los datos anteriores, en regiones como África y Asia se produce una heterogeneidad de los datos. En África, las principales causas de cáncer son próstata, pulmón, colorrectal, hígado, esófago, sarcoma de Kaposi, leucemias, estómago y Linfomas No Hodgkin (LNH)⁽¹⁾.

Según datos del National Cancer Institute (NCI)⁽¹⁰⁾, por sus en inglés, durante el año 2014, los linfomas representan aproximadamente el 5 % de todos los nuevos cánceres diagnosticados en EE.UU. con un estimado de 81 000 casos nuevos de los cuales 71 000 corresponden a LNH y 9200 a Linfoma de Hodgkin (LH).

A pesar de lo anterior, se enfatiza en cuanto a una disminución significativa de aproximadamente el 70 % en la mortalidad, mas no es la incidencia en cuanto a LH se refiere. Lo anterior si se compara con datos de la década de 1970⁽¹⁰⁾.

Los LNH han tenido un incremento en la incidencia desde la década de 1970, pero se ha notado un incremento desacelerado en los últimos 20 años ⁽¹⁰⁾.

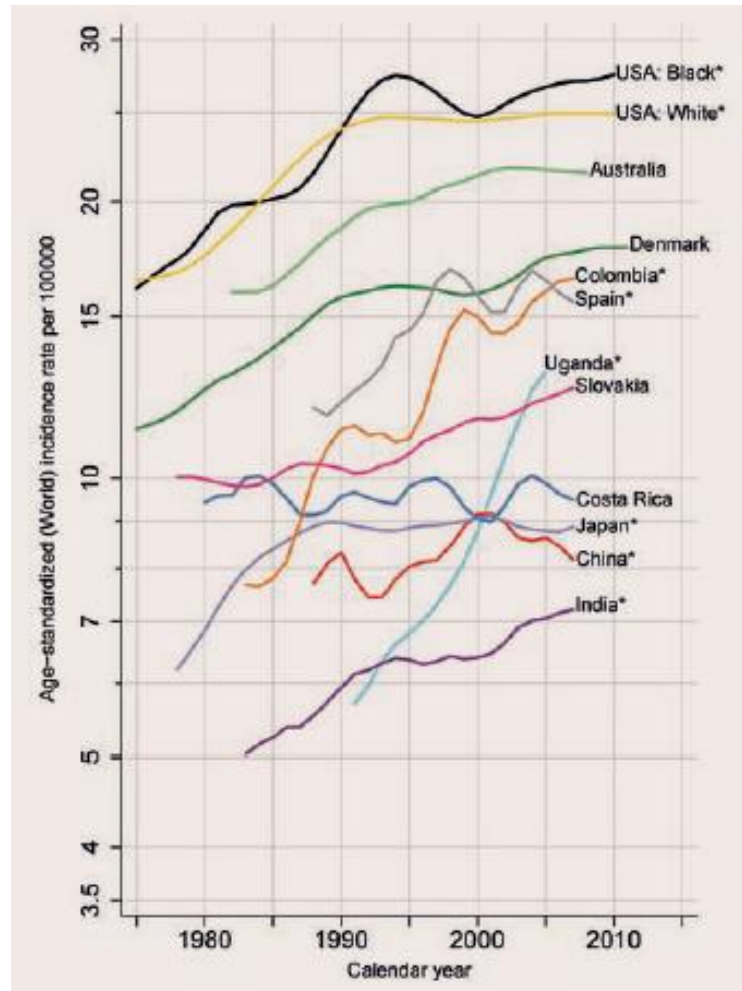
Desde el punto de vista epidemiológico, los linfomas son generalmente más comunes en hombres y personas mayores. A nivel global, se han registrado variaciones en incidencia, étnicas, histológicas y subtipos inmunitarios ⁽¹⁰⁾.

A nivel latinoamericano, según datos del WCR ⁽¹⁾, de los 566 0000 casos nuevos de linfomas reportados durante el año 2012, el 7,9 % corresponden a Latinoamérica y el Caribe. Se colocan en la cuarta solo detrás de Europa, América del Norte, Asia central y del este. En cuanto a la mortalidad, se reporta un total de 305 000 muertes, de las cuales en Latinoamérica se reportaron el 8,3 % del total. Se ubica en la posición número siete en cuando a mortalidad.

En la región de América Latina y El Caribe se reportaron durante el año 2012 el 8,3 % de la neoplasia de origen mieloide. Ocupando la sexta posición, mientras que en cuanto a la mortalidad se reportaron el 8,5 % de los casos y se coloca en la sexta posición ⁽⁴⁾.

A nivel de neoplasias linfoides, desde que se tienen datos 1975, hasta aproximadamente mediados de los años 1990, se documentó un rápido incremento de esta patología. No fue sino hasta esos años, donde se produjo una estabilización de la incidencia en ambos sexos, lo cual se demuestra en la figura N.º1.

Figura N ° 1. Tendencia de la tasa de incidencia estandarizada para la edad por cien mil habitantes, a nivel mundial de linfomas, años de 1975-2012



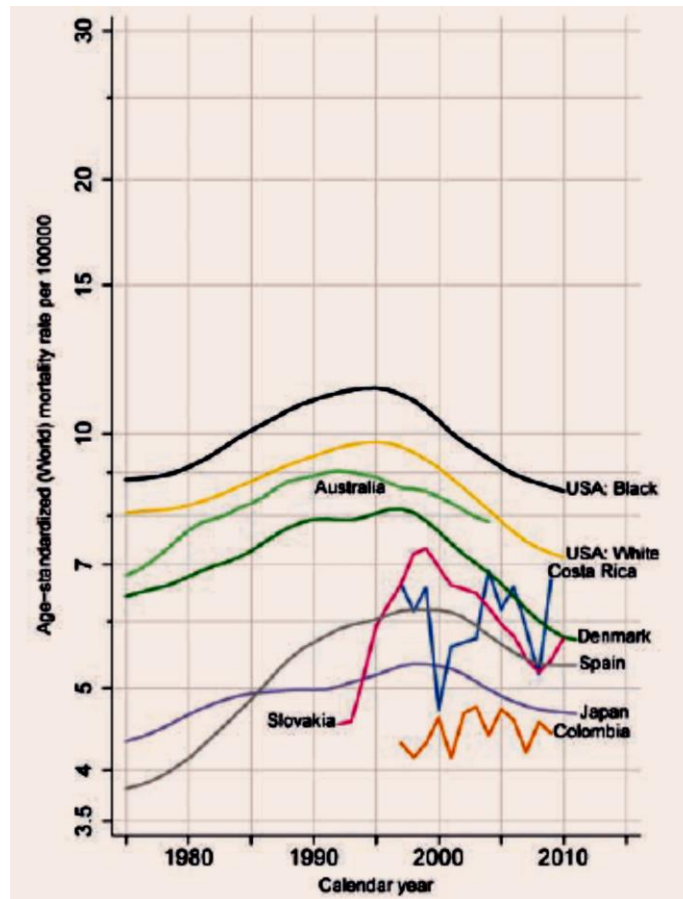
Fuente: ⁽¹⁾

De igual manera, aproximadamente, posterior a la segunda mitad de la década de los años 1990, se documentó una disminución significativa en cuanto a la tasa de mortalidad (figura N ° 2).

Lo anterior se podría resumir en una estabilización de la tasa de incidencia, pero una disminuye en cuanto a la tasa de mortalidad. Ambas características son

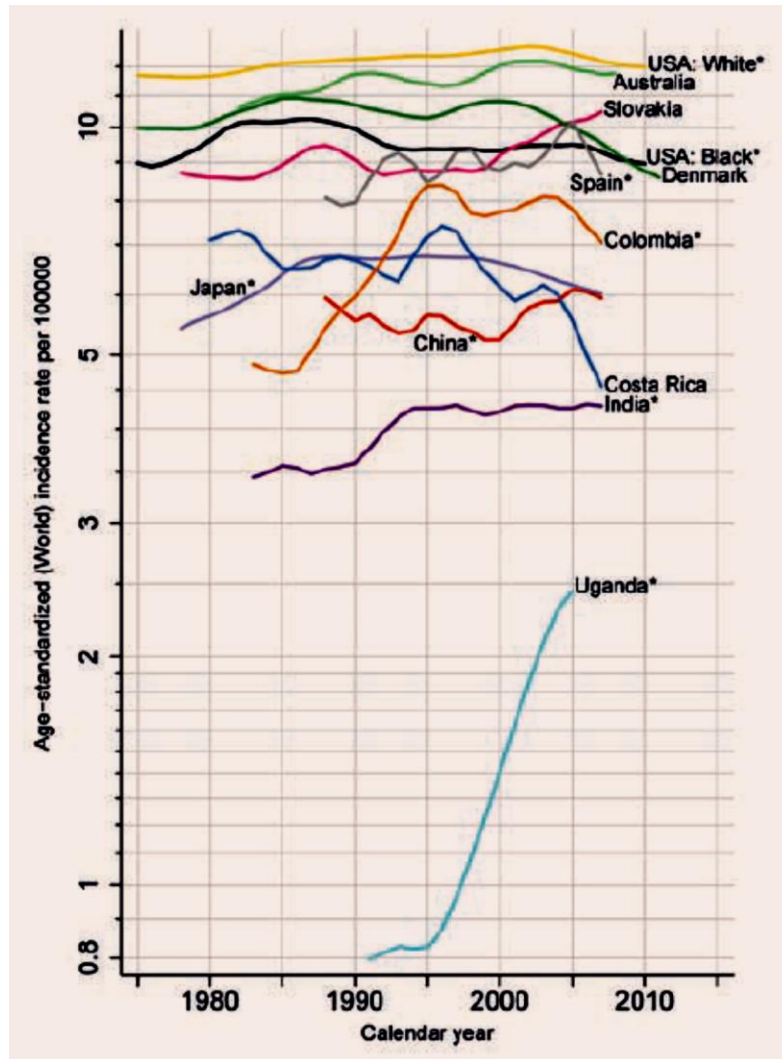
aproximadamente posteriores a 1995; sin embargo, no se logró encontrar una justificación para este comportamiento.

Figura N ° 2. Tendencia de la tasa de mortalidad estandarizada para la edad por cien mil habitantes, a nivel mundial de linfomas, años de 1975-2012



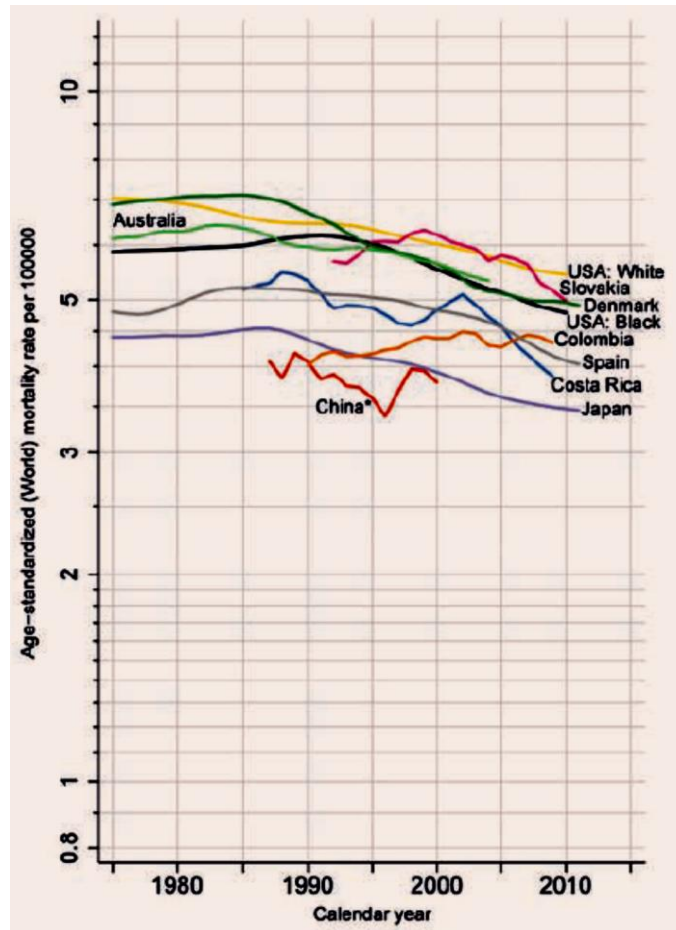
Fuente: ⁽¹⁾

Figura N ° 3. Tendencia de la tasa de incidencia estandarizada para la edad por cien mil habitantes, a nivel mundial de leucemias, años de 1975-2012



Fuente: ⁽¹⁾

Figura N ° 4. Tendencia de la tasa de mortalidad estandarizada para la edad por cien mil habitantes, a nivel mundial leucemias, años de 1975-2012



Fuente: ⁽¹⁾

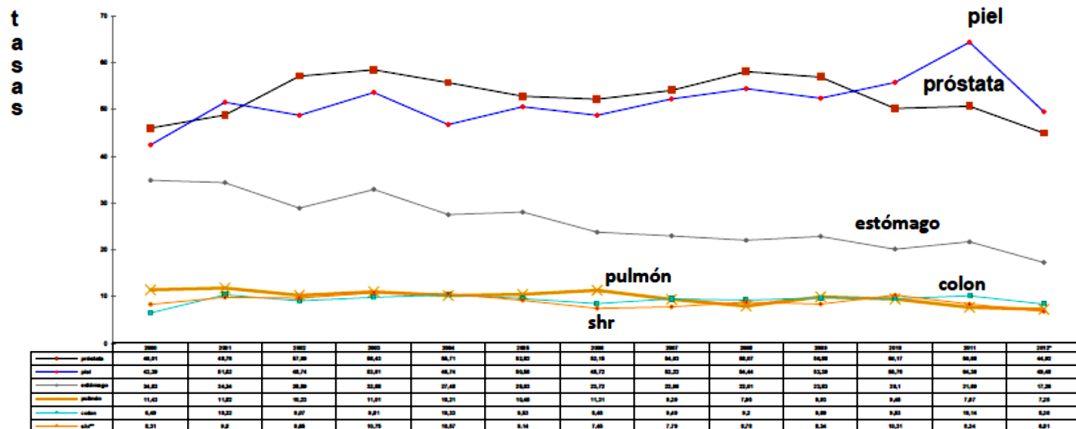
La tasa de mortalidad, a diferencia de las neoplasias linfoides, siempre mostró una estabilidad desde 1975 hasta aproximadamente 1990, donde se logró identificar un descenso. Este descenso se ha mantenido constante hasta hoy, aunque ciertos países como China sufrieron un descenso en este indicador, pero luego se reportó un aumento significativo. Figura N ° 4.

2.2.3 Epidemiología de Costa Rica

El Registro Nacional de Tumores (RNT), el cual es una dependencia del Ministerio de Salud, se encarga de registrar y analizar los datos que son reportados anualmente en cuanto a neoplasias.

En cuanto a la tasa de incidencia de neoplasias en el sexo masculino a nivel nacional, tal como se muestra en la figura N ° 5, para el año 2012, en orden descendiente son los siguientes: piel (49,48), próstata (44,92), estómago (17,26), colon (8,36), pulmón (7,25) y sistema hematopoyético y reticuloendotelial (SHR) (6,81) ⁽¹⁰⁾.

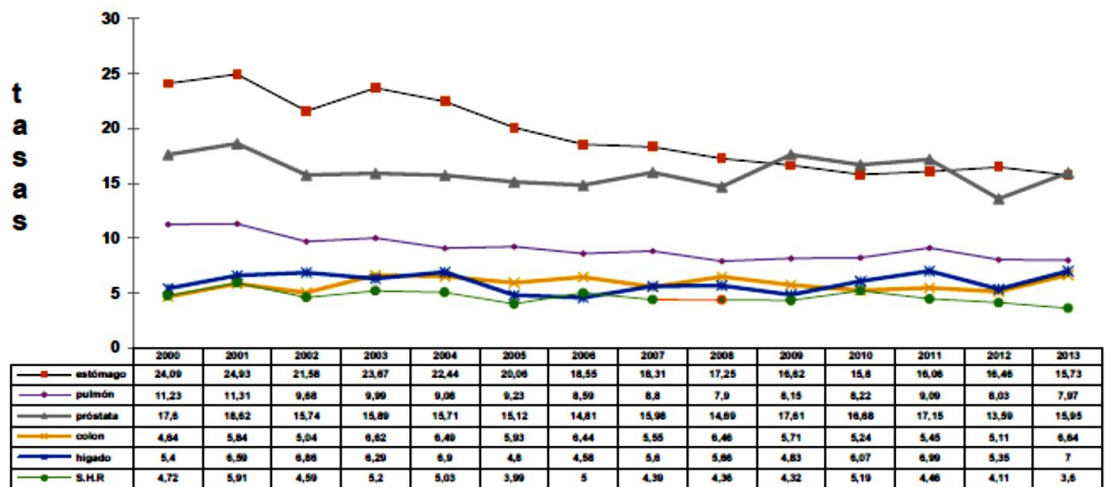
Figura N ° 5. Tendencia de la tasa de incidencia por cien mil habitantes, por tumores malignos más frecuentes en Costa Rica, años de 2000-2012



Fuente: ⁽¹¹⁾

La figura N.º6, en cuanto a la mortalidad por neoplasias en el sexo masculino, para el año 2013, en orden descendiente son los siguientes: próstata (15,95), estómago (15,73), pulmón (7,97), hígado (7,0), colon (6,64) y tumores del SHR (3,6).

Figura N ° 6. Tendencia de la tasa de mortalidad por cien mil habitantes, por tumores malignos más frecuentes en Costa Rica, años de 2000-2013



Fuente: ⁽¹¹⁾

En cuanto a la tasa de incidencia de neoplasias en el sexo femenino a nivel nacional, para el año 2012, en orden descendiente son los siguientes: piel (43,66), mama (42,25), cérvix (26,43), estómago (10,83), tiroides (20,6) y colon (9,0) ⁽¹¹⁾.

Los tumores del SHR ocupan la posición 9 en cuanto a incidencia con una tasa de incidencia 4,58 por cien mil habitantes.

Si se observa la tasa de mortalidad por tumores malignos más frecuentes en mujeres, durante el año 2013, en orden decreciente fueron los siguientes: mama (13,42), estómago (8,61), colon (6,45), cuello del útero (5,02), leucemias (4,2) e hígado (3,8) ⁽¹¹⁾.

Llama la atención que, a pesar de que las neoplasias de SHR corresponden a la novena posición en cuanto a incidencia, ocupan el quinto lugar en cuanto a la mortalidad.

Como se menciona anteriormente, las neoplasias de SHR, a pesar de que no son tan frecuentes en el sexo masculino como otras neoplasias, han representado una incidencia considerable y variable desde el año 2000, año desde el cual se encuentra oscilando entre la cuarta y la quinta posición junto con las neoplasias de colon como las más recuentes. Han alcanzado las tasas más altas entre los años 2003, 2004 y 2010. Ello se puede observar en el figura N ° 5 ⁽¹¹⁾.

De forma más específica, en la tabla N .° 1, Guanacaste es la provincia que durante el año 2012 presentó mayor incidencia de tumores del SHR con 9,65 por cada cien mil habitantes, seguido de San José con 8,38 y en tercer lugar Limón con 7,64 por cada cien mil habitantes, mientras que Heredia presentó la mejor incidencia con 1,78 por cada cien mil habitantes.

En cuanto a la mortalidad por tumores malignos más frecuentes en el sexo masculino por provincia de residencia, en este apartado el RNT divide las neoplasias el SHR en leucemias y linfomas, en donde Cartago (7,28) fue la provincia donde mayor mortalidad se presentó para leucemias, seguido de Heredia (6,25). La provincia de Alajuela fue donde se reportó la mejor mortalidad con 2,31 por cada cien mil habitantes ⁽¹¹⁾.

Tabla N ° 1. Tasa de incidencia de tumores malignos más frecuentes en la población masculina, según localización y provincia. Costa Rica, 2012. Tasa estandarizada por cien mil habitantes.

LOCALIZACION	PROVINCIA DE OCURRENCIA							
	COSTA RICA	SAN JOSE	ALAJUELA	CARTAGO	HEREDIA	GUANACASTE	PUNTARENAS	LIMON
PIEL	49,48	60,22	53,54	48,79	35,58	14,98	54,57	23,07
PROSTATA	44,92	52,79	41,09	58,72	39,07	26,03	33,45	26,81
ESTOMAGO	17,26	20,33	16,45	18,04	10,89	11,18	17,03	7,91
COLON	8,36	12,45	8,46	7,71	5,12	3,86	4,52	2,61
SISTEMA HEMATOP.	6,81	8,38	4,55	6,21	1,78	9,65	5,27	7,64
GANGLIOS LINFAT.	8,13	10,61	5,86	9,18	2,81	5,71	3,80	9,23
PULMON	7,25	8,23	6,09	9,99	7,39	5,49	3,63	3,90
TESTICULO	3,26	4,20	2,64	8,22	2,42	0,93	1,10	0,00
VEJIGA	4,84	6,28	5,28	4,98	4,09	1,77	2,43	0,94
RECTO	3,95	5,50	2,10	4,09	3,27	2,96	5,05	1,14

Fuente: ⁽¹¹⁾

Para linfomas, la provincia de Heredia ocupó la primera posición con 5,63 por cada cien mil habitantes, seguido de Guanacaste con 4,59 por cada cien mil habitantes. La provincia de Limón fue donde mejor tasa hubo con 1,59 por cada cien mil habitantes.

Tabla N ° 2. Tasa de mortalidad de tumores malignos más frecuentes en la población masculina, según localización y provincia. Costa Rica, 2013. Tasa estandarizada por cien mil habitantes.

LOCALIZACION	PROVINCIA DE OCURRENCIA							
	COSTA RICA	SAN JOSE	ALAJUELA	CARTAGO	HEREDIA	GUANACASTE	PUNTARENAS	LIMON
PROSTATA	15,95	13,72	18,05	12,35	21,78	15,94	15,14	18,16
ESTOMAGO	15,73	16,13	13,88	19,89	14,84	18,64	17,94	7,20
PULMON	7,97	6,96	7,94	10,26	8,72	4,91	10,52	8,00
HIGADO	7,00	9,43	7,26	6,07	7,07	4,17	3,29	4,93
COLON	6,64	7,31	7,99	6,54	6,50	4,45	5,40	3,95
LEUCEMIAS	4,97	5,65	2,31	7,28	6,55	4,66	3,93	4,79
PANCREAS	4,15	5,01	2,99	7,49	3,07	3,19	2,60	3,15
LINFOMAS	3,60	2,81	3,98	4,49	5,63	4,59	3,45	1,59
ENCEFALO	2,83	3,00	3,41	2,27	3,22	3,63	1,34	2,05
VEJIGA	2,47	3,40	1,74	2,02	3,70	0,73	2,56	1,14

Fuente: ⁽¹¹⁾

En el sexo femenino, como se demuestra en el tabla N.º 3, San José fue la provincia donde mayor incidencia de neoplasias de SHR se presentaron con una tasa de 7,33 por cien mil habitantes, seguido de Cartago (3,85) y luego Alajuela (3,20), mientras que Heredia tiene la menor tasa con 1,15 por cada cien habitantes⁽¹¹⁾.

En cuanto a la mortalidad por tumores malignos en el sexo femenino según provincia, Puntarenas presenta la mayor mortalidad en leucemias con 4,79 por cada cien mil habitantes, seguido de Alajuela con 4,53 y en último lugar Heredia con 1,80 por cada cien mil habitantes ⁽¹¹⁾.

Para los linfomas, Puntarenas tiene la mayor tasa con 3,97, seguido de San José y Guanacaste con 0,90 por cada cien mil habitantes como la provincia con menor tasa de mortalidad. Tabla N.º 4.

Tabla N.º 3. Tasa de incidencia de tumores malignos más frecuentes en la población femenina, según localización y provincia. Costa Rica, 2012. Tasa estandarizada por cien mil habitantes.

LOCALIZACION	PROVINCIA DE OCURRENCIA							
	COSTA RICA	SAN JOSE	ALAJUELA	CARTAGO	HEREDIA	GUANACASTE	PUNTARENAS	LIMON
PIEL	43,66	52,98	49,62	31,00	28,35	13,81	55,44	19,69
MAMA	42,25	52,97	38,21	40,70	35,06	26,94	28,75	28,87
CERVIX	26,43	32,14	21,63	31,71	11,33	33,92	23,03	14,24
TIROIDES	20,60	26,11	14,02	34,92	17,21	7,40	11,97	7,63
ESTOMAGO	10,83	11,33	11,20	13,29	6,06	7,77	12,55	5,90
COLON	9,00	10,32	6,98	9,38	6,44	10,44	6,56	4,52
CUERPO UTERINO	8,54	9,26	7,57	9,61	6,18	8,70	8,98	5,71
GANGLIOS LINF.	6,11	7,03	7,21	5,54	2,60	5,96	5,11	2,58
OVARIO	3,88	4,10	2,55	5,53	4,64	2,07	3,10	4,84
SISTEMA HEMATOP.	4,58	7,33	3,20	3,86	1,15	3,16	3,00	3,18

Fuente: ⁽¹¹⁾

Tabla N ° 4. Tasa de mortalidad de tumores malignos más frecuentes en la población femenina, según localización y provincia. Costa Rica, 2013. Tasa estandarizada por cien mil habitantes.

LOCALIZACION	PROVINCIA DE OCURRENCIA							
	COSTA RICA	SAN JOSE	ALAJUELA	CARTAGO	HEREDIA	GUANACASTE	PUNTARENAS	LIMON
MAMA	11,14	12,11	9,85	6,65	12,19	14,94	11,78	9,12
ESTOMAGO	9,32	9,50	9,94	9,58	10,54	7,42	7,09	9,19
COLON	6,17	5,37	9,85	9,21	5,75	5,60	4,27	5,89
CUELLO DEL UTERO	5,38	4,33	4,59	5,29	4,09	6,58	6,68	13,16
HIGADO	4,57	3,62	3,71	6,21	5,98	6,54	4,13	6,23
PANCREAS	3,81	5,05	3,31	4,39	0,99	3,54	3,26	2,16
PULMON	3,43	3,93	1,97	3,63	4,03	6,54	5,50	1,03
LEUCEMIAS	3,07	2,65	4,53	2,14	1,80	2,12	4,79	3,56
LINFOMAS	2,73	3,35	2,36	1,55	2,44	0,90	3,97	3,00
OVARIO	2,85	2,72	2,07	3,87	4,65	1,10	3,71	1,83

Fuente: ⁽¹¹⁾

2.3 FISIOLÓGÍA HEMÁTICA

2.3.1 La hematopoyesis

En condiciones normales, la sangre se forma en una fase temprana del proceso de embriogénesis y las células madre hematopoyéticas se originan en el mesodermo paraxial del embrión. Los eritrocitos primitivos son los precursores de plaquetas y macrófagos, los cuales se producen de manera inicial en la vasculatura del saco vitelino extraembrionario, alrededor de las semanas 5 a 8 de la gestación, donde el principal sitio de hematopoyesis se desplaza al hígado. El hígado es todavía la principal fuente de sangre en el feto hasta poco antes del nacimiento, aunque la médula ósea comienza a tener actividad hematopoyética desde la semana 10 de gestación ⁽⁸⁾.

Después del nacimiento, la médula ósea es el único sitio de hematopoyesis en los individuos sanos. Durante los primeros años de vida, casi todas las cavidades medulares contienen médula roja, la cual es hematopoyética, pero esta disminuye con el tiempo de modo que la hematopoyesis del adulto se limita a las de vértebras, pelvis, esternón y extremos proximales de los fémures y húmeros y, en menor cantidad, cráneo, costillas y escapulas.

El proceso de hematopoyesis no solo se basa en la especificación de diferentes linajes de células sanguíneas, sino también de la proliferación celular para mantener cantidades adecuadas de células circulantes. Lo anterior es posible gracias a las propiedades de las células madre hematopoyéticas (CMH).

A largo plazo, las CMH son capaces de autor renovarse y diferenciarse en sus diferentes linajes sanguíneos. Estas células progenitoras sufren varios procesos de división y diferenciación a fin de producir poblaciones de células sanguíneas maduras.

Este proceso puede representarse como una jerarquía de células, en la cual las CMH dan origen a poblaciones de células precursoras que, a su vez, generan células cada vez más especializadas en producir un solo tipo de célula sanguínea madura. En consecuencia, la progeie inmediata de las CMH son las células progenitoras pluripotenciales, con capacidad limitada de autor renovación, pero que no pierden la capacidad de indiferenciarse en todos los linajes de células sanguíneas. Aunque no es seguro aún cómo son exactamente los precursores posteriores restringidos en linaje, el concepto de diferenciación secuencial e irreversible tiene amplia aceptación.

Las CMH da origen a dos linajes principales: el linaje linfocítico, en el cual una progenitora linfática común produce linfocitos B y T, y el linaje con un progenitor mielocítico común que libera eritrocitos, granulocitos y plaquetas. La división de la hematopoyesis en los compartimientos mielocítico y linfocítico es fundamental para comprender las enfermedades hematológicas ^(6,8).

2.3.2 Diferenciación de células sanguíneas

Aún con los avances tecnológicos de hoy, no se ha podido precisar el mecanismo específico en el cual determina el linaje final de células progenitoras durante su diferenciación. Se ha hecho referencia a que factores intrínsecos de las CMH, así como fluctuaciones estocásticas en factores de transcripción, podrían ser los mecanismos encargados de controlar la especificación del linaje.

Sin embargo, para una correcta regulación de las CMH y células progenitoras es requerida una interacción con factores extrínsecos como células no hematopoyéticas en el nicho de la médula ósea (p. ej., células endoteliales y progenitoras osteoblásticas). Las CMH y las células progenitoras no tienen una distribución al azar en la médula, sino que existe un ordenamiento respecto a las células mesenquimatosas, endoteliales y de la vasculatura.

Por lo tanto, es probable que la señalización a partir de estas células no hematopoyéticas, sumado a procesos fisicoquímicos como hipoxia y gasto cardiaco, influyan en la actividad y destino de las CMH.

2.3.3 Mielopoyesis

El marcaje, a través de factores de crecimiento medulares, por ejemplo: el factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) es de vital importancia para la supervivencia y posterior proliferación de células mielocíticas. También, es de conocimiento que el marcaje del linaje mielocítico exige la interacción de una serie de factores de transcripción específicos, incluidos C/EBP α , factor de unión central y c-Myb. La separación de los componentes eritrocítico y megacariocítico de la mielopoyesis requiere la acción de los factores de transcripción GATA1, NFE2 y SCL, y la señalización a través de los factores de crecimiento trombopoyetina y eritropoyetina ⁽⁸⁾.

Además de ser esenciales para la formación normal de células mielocíticas, cada vez resulta más claro que la identificación de estos factores y otros similares son esenciales para comprender enfermedades medulares como la leucemia mielocítica aguda.

2.2.4 Granulocitos

Morfológicamente, los mieloblastos son las primeras células granulocíticas reconocibles. Tienen la característica de ser grandes e incluyen cromatina nuclear abierta. Las subsecuentes fases de maduración en las cuales un mieloblastos pasa hasta llegar a ser granulocitos neutrófilos circulantes son las siguientes: promielocitos, mielocitos neutrófilos, meta mielocitos neutrófilos y, finalmente, células en banda neutrófilos (o cayados neutrófilos).

Se experimenta división celular en mieloblastos, promielocitos y mielocitos, pero por lo regular no en meta mielocitos y células en banda. Este proceso de maduración del linaje neutrófilo posee la característica de llevar a cabo una disminución de tamaño de la célula, junto con adquisición de gránulos que contienen agentes esenciales, para su actividad microbicida. El núcleo, también, comienza de manera gradual a adoptar su forma segmentada característica.

Los neutrófilos maduros tienen la capacidad de movilizarse a zonas de inflamación (quimiotaxia), donde se marginan en la luz del vaso y pasan a los tejidos por interacción con selectinas, integrinas y otras moléculas de adhesión celular ^(6,8).

Los eosinófilos son subconjunto de granulocitos, que adoptan un tono rosado brillante en frotis de sangre teñidos con hematoxilina y eosina (HE), tienen capacidad similar de fagocitar y destruir microorganismos, pero de manera característica se relacionan con la respuesta inmunitaria a la infección por parásitos. También, se encuentran en grandes cantidades en pacientes con alergia y atopia. Al parecer, la señalización por IL-5 es crítica para su diferenciación a partir de precursores de granulocitos.

Los basófilos son los granulocitos menos comunes. Estos contienen gránulos citoplasmáticos de gran notoriedad cuando son teñidos con HE. Poseen reservas de histamina (sustancia que se encarga de realizar vasodilatación, aumenta la secreción de moco y produce inflamación de los tejidos) y heparina, así como enzimas proteolíticas. Participan en diversas reacciones inmunitarias e inflamatorias, pero es

raro identificar una notable elevación o depresión de sus concentraciones en trastornos reactivos específicos.

2.3.5 Megacariocitos y plaquetas

La función fundamental de las plaquetas es la hemostasia primaria, a través de sus interacciones con factor de von Willebrand y el colágeno expuesto de las superficies endoteliales dañadas.

Los megacariocitos son las células que dan origen a las plaquetas. Durante la formación de los megacariocitos, promovida por el factor de crecimiento de trombopoyetina (TPO), el DNA se duplica sin división celular. Esto da lugar a la generación de células multinucleadas muy grandes y poliploides.

La TPO es el regulador clave de la producción normal de plaquetas. Esta proteína, la cual se produce a nivel de hígado, se une a receptores de TPO en la membrana del megacariocito. La señalización descendente por mecanismos como la vía JAK/STAT hace posible el aumento de la ploidía de los megacariocitos, y también la maduración citoplásmica de tal modo tal que se liberan grandes cantidades de plaquetas^(6,8).

De esta forma, se crea un ciclo de realimentación negativa (*feedback* negativo), que mantiene las concentraciones plaquetarias dentro de límites estables.

2.3.6 Eritrocitos

La función de los eritrocitos es transportar oxígeno, unido a la parte Hem de la hemoglobina, desde los pulmones hasta los tejidos periféricos; La formación del linaje eritrocitario requiere una interacción equilibrada entre factores de transcripción

GATA1 y otros factores de transcripción hematopoyéticos; Una vez que los precursores eritrocíticos se asignan a un linaje, ocurre su expansión favorecida en gran medida por señalización a través del receptor de eritropoyetina, la cual se expresa en mayor proporción en las células del intersticio cortical de los riñones, donde su transcripción se modula en respuesta a la hipoxemia.

La división celular continúa hasta que las células alcanzan la etapa de normoblasto policromático tardío, momento en el cual las células expulsan su núcleo. En este punto se denominan reticulocitos y se liberan desde la médula ósea hacia la sangre periférica. Los reticulocitos se distinguen por su tamaño un poco mayor y su tinción azulada, que contrasta con lo observado en los eritrocitos maduros. Después de uno o dos días en la circulación, los reticulocitos pierden sus ribosomas restantes y se convierten en eritrocitos maduros.

2.3.7 Linfopoyesis

Este linaje tiene la característica de poseer dos líneas celulares, los linfocitos B y linfocitos T. El desarrollo de los linfocitos B comienza en el hígado y la médula ósea fetales. En esas áreas, los linfocitos B progenitores se transforman en prelinfocitos B, luego en linfocitos B maduros. Durante este tiempo, los genes para las cadenas ligera y pesada de la inmunoglobulina se reconfiguran, lo cual permite la producción de inmunoglobulinas con una amplia gama de especificidades antigénicas.

La maduración de los linfocitos B requiere la exposición de antígeno en los ganglios linfáticos y otros tejidos linfáticos secundarios. El linfocito B maduro tiene la

capacidad de reconocer antígenos ajenos y producir grandes cantidades de inmunoglobulina específica ⁽⁸⁾.

En contraste, los linfocitos T son producido en el timo, desde donde se desplazan progenitoras de linfocitos desde el hígado fetal al principio de la gestación. Estos linfocitos T inmaduros incipientes no expresan CD4 ni CD8 y sufren una reconfiguración de los genes para el receptor del linfocito T (RLT) a fin de permitir la expresión de dicho receptor en la superficie celular.

Como en el caso de la inmunoglobulina de superficie o receptor del linfocito B, el proceso de reconfiguración genera una vasta colección de RLT potenciales con la capacidad de reconocer una amplia gama de antígenos diferentes. Durante el proceso de maduración, los linfocitos T adquieren marcadores de superficie celular CD4 y CD8 (timocitos doblemente positivos) y experimentan un proceso de selección positiva para asegurar la supervivencia solo de aquellos que son capaces de interactuar de modo adecuado con moléculas MHC en células presentadoras de antígeno.

2.4 NEOPLASIAS LINFOIDES

2.4.1 Linfoma de Hodgkin

El Linfoma de Hodgkin es el nombre que clásicamente se le ha dado a un grupo diferenciado de neoplasias, que se caracterizan por la presencia de una célula tumoral gigante llamada célula de Reed-Sternberg, las cuales son binucleadas o multinucleadas y cada núcleo contiene un núcleo prominente.

El LH es uno de los más comunes en países occidentales, solo en EE.UU. (Estados Unidos de América) se diagnostican cerca de 9000 casos nuevos cada año. Esta patología aumenta su incidencia con la edad y alcanza su máximo en la tercera década. Hoy, no se tiene clara su etiología, pero se han podido obtener datos que identifican agentes infecciosos específicos, los cuales aumentan el riesgo de oncogenicidad. Un ejemplo de eso es el virus de Epstein-Barr (VEB), el cual se ha logrado identificar hasta en un 30-40 % de los casos de LH ⁽⁸⁾.

Esta neoplasia se manifiesta como un único ganglio linfático o una cadena de ganglios linfáticos que, en mayor frecuencia, se encuentran en cuello, supraclavicular, axila y mediastino; además, se pueden presentar diaforesis, fiebre, pérdida de peso y prurito hasta en 1/3 de los casos. Rara vez se puede presentar tos, dolor torácico y/o disnea, la cual es producto de una enfermedad intratorácica extensa.

El diagnóstico definitivo se realiza mediante biopsia de algún ganglio linfático afectado. Hoy, se reconocen cinco subtipos histológicos de LH: 1) esclerosis nodular, 2) celularidad mixta, 3) rico en linfocitos 4) depleción linfocítica y 5) predominio linfocítico. La presencia de células de Reed-Sternberg es la característica primordial de los primeros 4. El tipo de predominio linfocítico tiene otro tipo de células con predominio del centro germinal. De los anteriores, la esclerosis nodular es el subtipo más frecuente, seguido por la celularidad mixta ^(5,6,8,9,12).

El tratamiento es a base de radioterapia y fármacos antineoplásicos.

La supervivencia a 5 años depende de la estadificación de la enfermedad, estadios I y II se acerca al 100 %, estadios III y IV a un 50 %⁽¹³⁾.

Linfoma de Hodgkin tipo Esclerosis nodular

Este subtipo tiene la peculiaridad de poseer células de Reed-Sternberg con un solo núcleo. Además de la presencia de bandas de colágeno que dividen el tejido afectado en nódulos circunscritos, la fibrosis puede ser escasa o abundante y se presenta una mezcla heterogénea de linfocitos, eosinófilos, neutrófilos, plasmocitos y células epiteliales ⁽¹⁴⁾.

Este subtipo representa desde el 40 al 53% de todos los casos de LH. La distribución es igual entre hombres y mujeres. Se registra una incidencia anual aproximada de 1,4 casos por cada 100 000 habitantes. Además, se estima que durante el año 2016 se reportaron 4280 casos nuevos únicamente en EE.UU. ^(5,8).

Linfoma de Hodgkin tipo celularidad mixta

El Linfoma de Hodgkin tipo celularidad mixta presenta células de Reed-Sternberg abundantes y se acompaña de infiltrado inflamatorio heterogéneo que contiene linfocitos pequeños, eosinófilos, células plasmáticas y macrófagos. Este subtipo tiene mayores probabilidades de diseminación y de asociarse a manifestaciones sistémicas que el subtipo esclerosis nodular ^(14,15). Es la forma más frecuente en mayores de 50 años y, en términos generales, se presenta entre el 13 a 30 % de los casos de LH ⁽⁸⁾.

2.4.2 Linfoma No Hodgkin

El Linfoma No Hodgkin es una enfermedad neoplásica, también conocida como “linfoma unicelular” o “linfoma maligno”. Tiene su origen en linfocitos anormales localizados en los ganglios linfáticos o el tejido linfoide extraganglionar.

No se conoce con precisión el origen exacto de este padecimiento, pero se consideran como factores predisponentes las infecciones por virus. Uno de los factores predisponentes para este padecimiento es la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y en fecha reciente se ha propuesto una relación con el virus de la hepatitis B, virus de Epstein-Barr, *Helicobacter pylori* entre otros, inmunosupresión natural o adquirida, antecedente familiar de linfoma, enfermedades malignas previas, enfermedades autoinmunes, exposición a ciertos agentes químicos y radiaciones, algunos factores nutricionales, así como haber recibido transfusiones sanguíneas ^(6,8,9).

A diferencia de los LH, los linfomas no Hodgkin representan una gran cantidad de subtipos. Debido a la anterior clasificación, se complicaba a tal punto de que fue necesario que la WHO auspiciara un congreso en el cual con características morfológicas, citogenéticas y origen se lograra clasificarlos más específico y adecuadamente. Debido a lo extenso y la gran cantidad de subtipos de LNH, en este documento solo se abordarán los que a nivel mundial son catalogados como los más frecuentes. Tabla N ° 5

Tabla N ° 5. Clasificación de la Neoplasias Linfoides, según WHO, Año 2012

Neoplasias malignas de precursores de linfocitos B
<i>Leucemia/linfoma de precursores de linfocitos B (LLA-B)</i>
Neoplasias de linfocitos B periféricos
<i>Leucemia linfocítica crónica (LLC)/linfoma linfocítico de células pequeñas (LLP) de linfocitos B</i>
Leucemia prolinfocítica de linfocitos B
Linfoma linfoplasmocítico
<i>Linfomas de células del manto</i>
<i>Linfoma folicular</i>
<i>Linfoma extraganglionar de la zona marginal</i>
Linfoma esplénico y ganglionar de la zona marginal
Tricoleucemia
<i>Plasmocitoma/mieloma de células plasmáticas</i>
<i>Linfoma difuso de linfocitos B grandes (varios subtipos)</i>
<i>Linfoma de Burkitt</i>
Neoplasias de precursores de linfocitos T
<i>Leucemia/linfoma de precursores de linfocitos T (LLA-T)</i>
Neoplasias de linfocitos T/células NK periféricos
Leucemia prolinfocítica de linfocitos T
Leucemia linfocítica de linfocitos T granulares
<i>Micosis fungoide/síndrome de Sézary</i>
<i>Linfoma de linfocitos T periféricos, sin especificar</i>
Linfoma angioinmunoblástico de linfocitos T
Linfoma anaplásico de células grandes
Linfoma de linfocitos T tipo enteropatía
Linfoma de linfocitos T tipo paniculitis
Linfoma de linfocitos T $\gamma\delta$ hepatoesplénico
Linfoma/leucemia de linfocitos T del adulto
Linfoma extraganglionar de células NK/linfocitos T
Leucemia agresiva de células NK

Fuente: ⁽⁹⁾

A diferencia del linfoma de Hodgkin, en los LNH no hay pluricelularidad ni presencia de células de Reed-Sternberg. La estructura de los ganglios linfático afectados está alterada y se logra observar sustitución del tejido normal por linfocitos neoplásicos. La infiltración puede presentarse de manera difusa o respetar la estructura folicular. Los linfocitos anormales pueden ser pequeños o grandes con un núcleo hendido o

sin hendidura. La infiltración puede ser de un solo tipo de célula o una combinación de células grandes y pequeñas.

El cuadro clínico varía de acuerdo con el tipo de linfoma, porque, a mayor grado de malignidad mayor velocidad en la aparición de los síntomas, es posible que los pacientes presenten molestias, según sea el área del cuerpo afectada, debido a que la invasión de sitios extraganglionares es más frecuente que en la enfermedad de Hodgkin.

La mayoría de los pacientes acude a consulta por adenomegalia asintomática en un 60 % a 80 %. Esta tiende a evidenciar características muy similares a la de los LH. Se localiza con más frecuencia en cuello (37 %), axilas (21 %) y región inguinal (18 %). Los ganglios son indoloros, firmes y de consistencia ahulada. Los pacientes con enfermedad avanzada (25 %) pueden presentarse con los denominados síntomas B: fiebre inexplicable $>38^{\circ}\text{C}$, sudoración nocturna y pérdida de peso corporal, la cual puede ser de hasta >10 %. En esta etapa es común la hepatoesplenomegalia. Los linfomas activos invaden con mayor frecuencia sitios extraganglionares como la piel o el Sistema Nervioso Central (SNC) ⁽¹²⁾.

El linfoma primario de cerebro se puede observar en pacientes con SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida), con datos neurológicos muy variados que incluyen hipertensión intracraneal, convulsiones, parálisis de nervios faciales, cambios cognitivos y de personalidad o ambos, que pueden simular un trastorno psiquiátrico ⁽⁶⁾.

Cuando la presentación se da primariamente en un sitio extraganglionar (en 25 % de los casos en América). Los síntomas y los signos pueden variar; por ejemplo, un paciente con linfoma gástrico puede acudir a consulta por hemorragia de tubo digestivo y dolor epigástrico. Los sitios afectados con más frecuencia son SNC, ojo, senos paranasales, piel, pulmones, tubo digestivo, testículo, hígado, bazo, hueso, médula ósea, aparato genitourinario, ovarios y glándula mamaria ⁽¹⁶⁾.

Algunos tipos de LNH extraganglionar tienen un comportamiento clínico predecible, como el linfoma de Burkitt, que es frecuente en niños y jóvenes y afecta el intestino, el maxilar inferior o el anillo de Waldeyer. El linfoma linfoblástico tipo T afecta, sobre todo, a los adolescentes y en un inicio al mediastino para después invadir la médula ósea.

Linfoma Difuso de Células B

El LNH de subtipo difuso de células B es el tipo más común de LNH. Se presenta, en aproximadamente, entre el 30 y 40 % de todos los casos ^(9,12,17,18). Desde el punto de vista clínico, la mayoría de los estudios clínicos lo clasifican como un linfoma agresivo o de grado intermedio. Histológicamente, se caracteriza por la presencia de láminas de células grandes originadas en linfocitos B.

Los pacientes, generalmente, acuden al médico por síntomas B, los cuales pueden estar presentar hasta en un 33 % de los casos. Se puede o no acompañar de adenopatías que afectan tubo digestivo, testículos, encéfalo o hueso.

La edad media de presentación son los 64 años, pero aproximadamente el 25 % de los casos suceden en niños, el 55 % de todos los casos suceden en hombres, un 16 % tiene infiltración de medula ósea, el 50 % puede presentar una localización extranodal al momento del diagnóstico y tiene una supervivencia a 5 años de un 46 %^(12,18).

A diferencia de los otros subtipos de neoplasias hematológicas, este diagnóstico no requiere estudios citogenéticos. Solo requiere la obtención de una muestra adecuada y ser evaluada por un patólogo.

El tratamiento inicial se basa en la combinación de un régimen combinado de quimioterapia.

Linfoma folicular

El linfoma folicular es el segundo en frecuencia en cuanto a los LNH. Representa aproximadamente el 22 a 30 % de todos los casos diagnosticados alrededor del mundo y el 30 % de todos los LNH diagnosticados en EE.UU. Este subtipo se cataloga como de “bajo grado”^(19,20).

La edad media de presentación son los 59 años. Raramente se presenta en niños, el 58 % de los casos se presentan en mujeres, el 28 % consultan por síntomas B, 46 % de los casos presentan invasión a medula ósea y presenta una supervivencia a 5 años del 72 %. Otra característica importante es que hasta el 25 % de los casos presentan remisión espontánea⁽²¹⁾.

La presentación clínica más frecuente se caracteriza por una adenopatía nueva y dolorosa. La presentación con múltiples adenopatías es inusual y la mayoría de los pacientes no presentan fiebre, sudoración y/o pérdida de peso.

El linfoma folicular es uno de lo que mejor respuesta tienen a la quimioterapia y la radioterapia.

Linfoma MALT

Los linfomas MALT (tumor de mucosa asociado a tejido linfoide) representan el 8 % de todos los LNH. Es un tumor de células pequeñas que se presentan en sitios fuera de ganglios linfáticos. El tipo más frecuente es el maltolinfoma gástrico ^(6,9,22).

Se han reportado casos en estómago, órbita, intestino, pulmones, tiroides, glándula salival, piel, tejidos blandos, vejiga, riñón y sistema nervioso central. El tipo gástrico es el más frecuente. La sintomatología es variable y depende del órgano o sitio afectado.

En linfoma MALT está identificada la presencia de *H. pylori* como agente causante ^(6,12).

La edad media de presentación son los 60 años. Raramente sucede en niños, el 48 %, en el sexo masculino, el 14 % presenta infiltración de medula ósea, el 50 % se presenta en el tracto gastrointestinal y la supervivencia a cinco años es de 74 % ^(6,23).

Linfomas células T maduras

Los linfomas células T maduran son el subtipo de una de las manifestaciones de la infección con rotavirus HTLV-1. La edad promedio de aparición es los 55 años y representa entre el 7-9 % de todos los LNH.

El diagnóstico se realiza mediante la detección de células T anormales y anticuerpos anti HTLV-1 ⁽⁸⁾.

La enfermedad se manifiesta con una adenopatía, hepatoesplenomegalia, infiltración cutánea y pulmonar, hipercalcemia, lesiones líticas en hueso y niveles elevados de deshidrogenasa láctica.

Linfoma de células pequeñas

El linfoma de células pequeñas también se conoce como “Linfoma linfocito crónico de células B o Linfoma linfocítico de células pequeñas”. Este representa el tipo más común de leucemia linfocítica y figura como el quinto subtipo más frecuente de LNH entre 6-7 % aproximadamente ^(9,12,16,24).

Su presentación clínica puede ser como leucemia y/o linfoma. La edad media de presentación es los 65 años. Rara vez se presenta en niños. El 53 % de los casos es en el sexo masculino, el 72 % infiltra médula ósea y tiene una supervivencia a 5 años de un 51 %, pero puede variar mucho de un individuo a otro. Existe la posibilidad de transformación en otros tumores más agresivos similares a una leucemia prolinfocítica o a un linfoma difuso de linfocitos B grandes. Una vez que se produce esta transformación la vida media de supervivencia es inferior a 1 año ^(12,24).

El diagnóstico se realiza cuando se produce un aumento de linfocitos es mayor de $4 \times 10^9/L$. La presencia de infiltración de medula ósea, por el mismo tipo celular, confirma el diagnóstico.

La presentación clínica inicial es una adenopatía indolora, fatiga, infecciones frecuentes, anemia y trombocitopenia autoinmune. Además, se presenta hepatoesplenomegalia entre el 50-60 % de los pacientes e hipogammaglobulinemia en el 50 % de los casos.

2.4.3 Leucemias linfoides

Leucemia linfocítica crónica

La leucemia linfocítica crónica (LLC) y el linfoma linfocítico de células pequeñas (LLP), del cual ya se habló con anterioridad, son entidades esencialmente idénticas, que se diferencian solo en la extensión de la afección de la sangre periférica. De forma arbitraria, si la cifra de linfocitos en sangre periférica es mayor de 4000 células/ μL , el paciente se diagnosticará con LLC. La mayoría de los sujetos con neoplasias linfoides en los criterios de LLC, la cual es la leucemia más frecuente en adultos en países occidentales ^(9,15).

Leucemia linfoblástica aguda

La leucemia linfoblástica aguda es también conocida como linfoma linfoblástico. Se trata de tumores agresivos compuestos por linfocitos inmaduros (linfoblastos), que afectan predominantemente a niños y adultos jóvenes. Los distintos tumores linfoblásticos son morfológicamente indistinguibles. A menudo, causan signos y

síntomas similares, y su tratamiento es parecido. Por lo tanto, se consideran como iguales. Además, ambos se manifiestan en la médula ósea y sangre periférica.

Como estos trastornos, se desarrollan en las fases tempranas de la diferenciación linfocitaria se pueden alterar las líneas B y T. Se producen manifestaciones de médula ósea y en el timo. Como grupo, las LLA suponen entre el 80-85 % de las leucemias infantiles. Alcanzan su máximo de incidencia a los 4 años y la mayoría de los casos se originan de linfocitos pre-B. Los tumores pre-T son más frecuentes en hombres de entre 15 y 20 años de edad y se presentan 1,6 casos por cada 100 000 habitantes en EE.UU. ^{25,16}.

Esta patología y sus características clínicas son muy similares a las leucemias mieloides agudas (LMA). En la tabla 7, se resumen las características de las leucemias agudas.

El tratamiento para la LLA es uno de los que poseen mayor éxito en la oncología. Los niños de 2 a 10 años tienen mejor pronóstico y la curación se logra hasta en el 80 % de los casos ⁽¹²⁾.

Tabla N ° 7. Características clínicas de las leucemias mieloides

Características	
Inicio brusco y florido	Los pacientes solicitan asistencia antes de tres meses de iniciados los síntomas.
Signos y síntomas	Cansancio por anemia, fiebre por infecciones recurrentes, hemorragias por trombocitopenia.

Dolor y sensibilidad ósea	Por infiltración subperióstica
Adenopatías, hepatoesplenomegalia	Por diseminación de las células leucémicas
Manifestaciones en Sistema Nervioso Central	Cefalea, vómitos, parálisis de pares craneales debido a la diseminación meníngea.
Leucocitos	Puede ser > 100 000 μ /L, pero generalmente es <10 000 μ /L. Neutropenia es frecuente
Plaquetas	<100 000 μ /L
Eritrocitos	Generalmente, hay anemia.

Fuente: elaboración propia con datos de (12)

2.5 NEOPLASIAS MIELOIDES

Las neoplasias mieloides surgen de progenitores hematopoyéticos. Habitualmente, dan lugar a proliferaciones clonales que reemplazan las células normales. En la actualidad, se clasifican en tres categorías principales:

1. Leucemias mieloides agudas: se produce por un bloqueo en las etapas tempranas del desarrollo mieloide, lo que produce acumulación de blastos y reemplazo de los elementos normales.
2. Síndromes mieloproliferativos: sucede por un clon neoplásico, que muestra un crecimiento aumentado o con pérdida de la regulación.
3. Síndromes mielodisplásicos: se da por diferenciación terminal, pero de forma alterada e ineficaz, lo que da lugar a la aparición de precursores medulares displásicos y citopenias en sangre periférica.

Es importante recalcar y hacer la salvedad de que los síndromes mieloproliferativos y los síndromes mielodisplásicos frecuentemente progresan en leucemia mieloide aguda (LMA).

Leucemia mieloide aguda

La leucemia mieloide aguda (LMA) afecta, principalmente, a adultos mayores con una edad media de 50 años. Los síntomas y los signos clínicos se parecen mucho a los producidos por la LLA. La hepatoesplenomegalia y las adenopatías son menos frecuentes. Los blastos pueden invadir el SNC, aunque esto es más común en caso de recaída.

En niños con síndrome de Down, la incidencia de leucemia mieloide aguda (M7) es 400 veces mayor que en los niños no afectados. Además, hay familias con mutaciones hereditarias de factores de transcripción hematopoyéticos críticos (p.ej., AML-1) que pueden provocar LMA ^(8,27,28).

El recuento de leucocitos puede ser muy alto, lo cual refleja el elevado recuento de blastos circulantes, pero en el 50 % de los pacientes el recuento total de leucocitos es bajo. En casi todos los casos, el número total de neutrófilos circulantes normales está reducido. La médula ósea siempre contiene blastos, que algunas veces representan más de 90 % de las células nucleadas.

La LMA debe distinguirse de la leucemia linfoblástica aguda (LLA), porque su tratamiento y manejo difieren. Las características morfológicas pueden ser diagnósticas, pero en casos en que las células son muy indiferenciadas y carecen

Los bastones de Auer son inclusiones citoplasmáticas en forma de aguja o bastón (formadas por la fusión de gránulos) dentro de los blastos y son virtualmente diagnósticos de LMA.

El diagnóstico y la clasificación se basan en datos morfológicos, histoquímicas y cariotípicas. El tratamiento de la LMA puede dividirse en cuatro componentes principales: quimioterapia intensiva, cuidados paliativos, agentes de diferenciación y trasplante de médula ósea (TMO).

Leucemia mieloide crónica

La LMC es muy rara en la niñez, pero aumenta en incidencia con la edad. La incidencia ronda 1-2 casos por cada 100 000 habitantes sin variantes regionales ni étnicas de importancia. Además, representa aproximadamente el 15 % de todas las leucemias en adultos ⁽²⁹⁾. Los síntomas más frecuentes son fatiga, pérdida de peso, sudación y anorexia. Los signos más comunes son palidez y algunas veces esplenomegalia importante. Priapismo, acúfenos y estupor figuran entre los síntomas de presentación más frecuentes.

Las anomalías de la sangre periférica son características. Los pacientes casi siempre tienen anemia y recuentos leucocitos, con exceso de neutrófilos, mielocitos, metamielocitos y basófilos en sangre periférica. También, hay pequeñas cantidades de blastos (por lo general, <10 %). La médula ósea es muy hipercelular con gran aumento de la producción de leucocitos ⁽²⁹⁾.

El trastorno tiene evolución predecible. En la primera fase (la fase crónica) se logran recuentos sanguíneos normales con el tratamiento y el paciente se encuentra bien en

general. Esta fase puede continuar por muchos años. De manera inevitable, la enfermedad se transforma, entonces, a través de una fase acelerada (los recuentos sanguíneos se hacen difíciles de controlar) en una crisis blástica. Esta última fase se define por un número creciente de blastos en la médula ósea y en su evolución natural es similar a la leucemia aguda. En términos sintomáticos, los pacientes describen pérdida de peso, sudación nocturna y fiebre. Algunos individuos en crisis blástica pueden rescatarse con quimioterapia ordinaria e ingresan en una segunda fase crónica.

2.6 NEOPLASIAS DE CÉLULAS PLASMÁTICAS

Los desórdenes de células plasmáticas, a pesar de tener un origen linfoide, se tienden a manejar como un grupo separado de neoplasias, pero estadísticamente se manejan como linfoides. Este grupo se pueden dividir en cinco variantes: 1) mieloma múltiple, 2) plasmocitoma solitario, 3) linfoma linfoplasmocítico, 4) enfermedad de cadenas pesadas y 5) amilo dosis. De los anteriores, el mieloma múltiple es el más importante ⁽¹²⁾.

Mieloma múltiple

EL mieloma múltiple (MM) es una enfermedad secundaria a la transformación maligna de un linfocito B terminalmente diferenciado (plasmocito). Las células, en diferenciación de la clona cancerosa, tienen la morfología de plasmocitos o linfocitos plasmocitoides y poseen genes de inmunoglobulina reordenados clonalmente.

La incidencia estandarizada, por edad del mieloma, es casi de 40-70 por millón de personas al año ⁽³⁰⁾ Con el envejecimiento de la población, cada año se diagnostican

alrededor de 4500 casos nuevos. La mayoría de los enfermos tiene entre 50 y 80 años, con una media de presentación de 66 años, el 2 % se presenta en menores de 40 años y el 38 % en mayores de 70 años ⁽³⁰⁾. En todos los casos, hay una fase asintomática prolongada que puede durar algunos años, la llamada gammapatía monoclonal de implicaciones indeterminadas (MGUS, por sus siglas en inglés) ⁽³¹⁾.

A medida en que la enfermedad avanza y la médula ósea se infiltra de plasmocitos neoplásicos secretores de inmunoglobulina monoclonal, pueden observarse varios cambios secundarios.

La activación de osteoclastos, por moléculas secretadas de células del estroma y las células del mieloma, causa destrucción ósea que provoca múltiples lesiones osteolíticas bien definidas, cambios radiológicos parecidos a los de la osteoporosis generalizada, e hipercalcemia. La infiltración de la médula ósea, también, produce deterioro de la hematopoyesis.

El síntoma de presentación más frecuente es dolor óseo, las más de las veces en la columna lumbar. Son comunes las fracturas patológicas y con frecuencia afectan las vértebras torácicas inferiores, lumbares superiores y las costillas. Las fracturas vertebrales por compresión pueden dañar la médula espinal o las raíces raquídeas y causar síntomas neurológicos. Es posible que se formen tumores grandes en relación con cualquier hueso y que produzcan síntomas de compresión.

Puede reconocerse insuficiencia renal a la presentación o desarrollarse durante la evolución de la enfermedad. La insuficiencia renal crónica es resultado casi siempre

de la obstrucción de túbulos renales crónicos por cilindros proteínicos, lo que ocasiona atrofia tubular y fibrosis intersticial (riñón de mieloma). La disfunción renal, también, puede resultar de efectos tóxicos de cadenas ligeras en las células tubulares, depósito de cadenas ligeras en los glomérulos y amiloidosis.

La insuficiencia renal aguda puede precipitarse por deshidratación o uso de analgésicos. También, podría ser efecto de hipercalcemia o hiperuricemia.

Son posibles anemia, neutropenia y trombocitopenia. La anemia suele ser normocítica o macrocítica. El sangrado de mucosas es un síntoma común y se debe a interferencia en la polimerización de fibrina y el funcionamiento de las plaquetas. Los recuentos plaquetarios pueden ser bajos en casos avanzados.

Las infecciones de vías respiratorias son comunes en pacientes con mieloma. La ausencia de anticuerpos normales (hipogammaglobulinemia adquirida) tiene como resultado infecciones por microorganismos encapsulados, por lo regular *Pneumococcus* y *Haemophilus*. En consecuencia, neumonía y sinusitis son presentaciones frecuentes.

La hipercalcemia causa síntomas como anorexia, vómito, letargo, estupor o coma. Los pacientes pueden presentarse en un estado más agudo con poliuria y polidipsia.

El frotis de sangre periférica revela algunas veces un Tabla leucoeritoblástico (que refleja infiltración medular) y, en algunos sujetos, plasmocitos. Es posible que los eritrocitos muestren una mayor tendencia a formar “pilas de monedas” y que la paraproteína provoque una mayor tinción basofílica en el fondo entre los eritrocitos.

La velocidad de sedimentación globular (VSG), a menudo, está elevada. Con frecuencia, a más de 100 mm/h. El ácido úrico sérico está aumentado en casi la mitad de los casos (y puede contribuir al daño renal). Por lo general, los aspirados de médula ósea.

La mediana de supervivencia, a partir del momento del diagnóstico, es de cuatro a cinco años. Las personas, que buscan atención médica con insuficiencia renal, tienen un peor pronóstico. Los pacientes pueden estadificarse de acuerdo con las concentraciones séricas de microglobulina β_2 (un reflejo de la carga tumoral y el funcionamiento renal) y las concentraciones de albúmina. Los valores elevados de microglobulina β_2 y bajos de albúmina tienen un pronóstico adverso.

CAPÍTULO III
MARCO METODOLÓGICO

3.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN

La investigación se cataloga de tipo observacional, descriptiva, corte transversal, ecológica temporal.

Se trata de un estudio de tipo observacional, porque se observa el fenómeno de la mortalidad por cáncer de hemáticos y de tejidos a fines en un determinado intervalo de tiempo, sin manipular ninguna de sus variables.

Es descriptiva debido a que se toman hechos que ya sucedieron y sin realizar alteración alguna de los datos, se analizan y describen.

Es de corte transversal ya que se toman los datos en un lapso de tiempo y se analizan.

Además, se cataloga como estudio ecológico temporal ya que en este se estudia un grupo de patologías, mas no hay forma de poder determinar la existencia de exposición a factores que afecten el desarrollo de la enfermedad.

3.2 ÁREA DE ESTUDIO

Esta investigación se realiza utilizando estadísticas de mortalidad por cáncer hemático y de tejidos a fines en Costa Rica desde 2000 hasta el año 2014. Dicha información se obtiene de la base de datos en línea del Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC) y del Registro Nacional de Tumores (RNT).

3.3 UNIDADES DE ANÁLISIS

3.3.1 Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión:

- Defunciones por cáncer hemático y tejidos afines en todas las edades en Costa Rica y que hayan ocurrido entre el año 2000 a 2014.

Criterios de exclusión:

- Defunciones por otras causas durante el periodo en estudio.
- Defunciones por cáncer hemáticos ocurridos fuera del periodo en estudio.

3.4 FUENTES DE INFORMACIÓN

3.4.1 Fuentes primarias

Por el tipo de investigación, no se cuenta con fuentes primarias.

3.4.2 Fuentes secundarias

Para la realización del estudio, se consultan diferentes fuentes bibliográficas, tales como:

- Instituto Costarricense de Estadística y Censo (INEC)
- Registro Nacional de Tumores (RNT)
- Revistas médicas
- Libros

3.5 IDENTIFICACIÓN DE LAS VARIABLES

3.5.1 Variables dependientes

- Mortalidad por neoplasias hemáticas.

3.5.2 Variables independientes

- Grupo de causa de muerte
- Causa específica de muerte
- Edad
- Sexo
- Cantón de residencia
- Regiones socioeconómicas

3.6 PROCESO DE OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Objetivo	Variable	Definición	Dimensión	Instrumento	Fuente
<p>Determinar los cinco principales tipos de neoplasias linfoides, agrupados por quinquenios, en tasa por cien mil habitantes.</p>	<p>Linfoma tipo esclerosis nodular, linfoma de celularidad mixta, linfoma difuso de células B, linfoma folicular, linfoma MALT, linfoma de células T maduras, Linfoma de células pequeñas, Leucemia linfocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, mieloma múltiple</p>	<p>Neoplasias de origen linfoide: Se define como la presencia anormal de células linfáticas B y T o de sus precursores.</p>	<p>Tipos de Linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, trastornos de células plasmáticas, Leucemias linfoides.</p>	<p>Tasa bruta de mortalidad por neoplasias linfoides.</p>	<p>INEC</p>

<p>Determinar los cinco principales tipos de neoplasias mieloides, agrupados por quinquenios, en tasa por cien mil habitantes.</p>	<p>Leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, policitemia vera, mielofibrosis primaria, Histiocitosis de células de Langerhans</p>	<p>Neoplasias de origen mieloide: Se define como la presencia anormal de células de origen mieloide y sus precursores</p>	<p>Leucemia mieloide, Síndrome mieloproliferativos, Síndromes mielodisplasicos.</p>	<p>Tasa bruta de mortalidad por neoplasias mieloides.</p>	<p>INEC</p>
--	---	---	---	---	-------------

<p>Analizar las principales neoplasias linfoides y mieloides, por sexo, edad y región socioeconómica, agrupadas por quinquenios, en tasa bruta por cien mil habitantes, de los años 2000-2014..</p>	<p>Tipos de neoplasias; sexo, edad y región socioeconómica.</p>	<p>Sexo: condición orgánica, masculina o femenina de los seres humanos.</p> <p>Edad: tiempo cronológico que se toma desde el momento del nacimiento, hasta la muerte.</p> <p>Región socioeconómica: demarcación territorial administrativa.</p>	<p>Principales cinco causas de neoplasias linfáticas y mieloides por sexo.</p> <p>Principales cinco neoplasias por grupos de edad</p> <p>Principales cinco neoplasias por provincia y sus respectivas tasas de mortalidad.</p>	<p>Tasa bruta de mortalidad por neoplasias linfoides y mieloides.</p>	<p>INEC</p>

3.7 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

En primera instancia, se obtiene la información de la base de datos en línea del CCP (Centro Centroamericano de la Población), la cual se utiliza como denominadores y se extrae el número total de defunciones por neoplasias hemáticas y de tejidos a fines. Se codifican mediante las numeraciones 03810 hasta la 03969 y se encuentran disponibles mediante el REDATAM en la base del INEC (Instituto Nacional de Estadística y Censo) desglosada por cantón, edad, sexo, grupo de causa de muerte y causa específica de muerte en los años correspondientes al estudio desde el 2000 al 2014. Una vez extraída la información, se procede a estandarizar los datos y a continuación se elabora una base de datos utilizando el programa STATA® 12.0

Una vez obtenidas las defunciones específicas por cáncer hematológico total de la población de cada año en estudio, se procede a sacar la tasa bruta de mortalidad

$$\frac{\text{Número de defunciones por cáncer hemático}}{\text{Población total}} * 100\ 000$$

Seguidamente, con las defunciones y las poblaciones extraídas por distritos, se procede a sacar las tasas de mortalidad por sexo:

$$\frac{\text{Número de defunciones por sexo}}{\text{Población total}} * 100\ 000$$

Se calcula la tasa específica de mortalidad por sexo para observar más adecuadamente la evolución de la tendencia de mortalidad y así poder hacer una comparación entre ambas.

Se extraen las defunciones y las poblaciones agrupadas en quindenios a partir de los 0 años hasta los 75 años o más y se calcula la tasa de mortalidad específica para cada rango de edad.

$$\frac{\text{Número de defunciones por rango edad}}{\text{Población total}} * 100\ 000$$

Seguidamente, se sumaron las defunciones reportadas para cada grupo de neoplasias hematológicas y se grafican de mayor a menor.

Se obtienen las defunciones por sexo registradas para cada grupo de neoplasias hematológicas, se grafican las principales cinco causas y se agrupan cada una por sexo.

Con las edades agrupadas por quindenios, se procede a cuantificar la cantidad de defunciones reportadas para cada grupo de neoplasia hematológica, se grafican únicamente las más frecuentes y se agrupan las que presentan menores defunciones.

Seguidamente, se calcula la tasa de mortalidad para cada región socioeconómica. Para ello, se toman las defunciones totales reportadas para cada región, se divide entre la población reportada en cada uno y multiplica por 100 000 y se repite el proceso con cada región

$$\frac{\text{Número de defunciones por región}}{\text{Población reportada en cada región}} * 100\ 000$$

Con la misma información ya extraída de los cantones, se agrupa en cantones para demostrar las zonas superior o inferiormente afectadas por medio de un mapa cantonal para así demostrar los cantones con mayor mortalidad por neoplasia hematológicas y determinar si existe alguna conglomeración específica a nivel nacional.

Se obtiene de la base de datos la causa específica por neoplasias hematológicas, se agrupan por año y se calcula el porcentaje de casos.

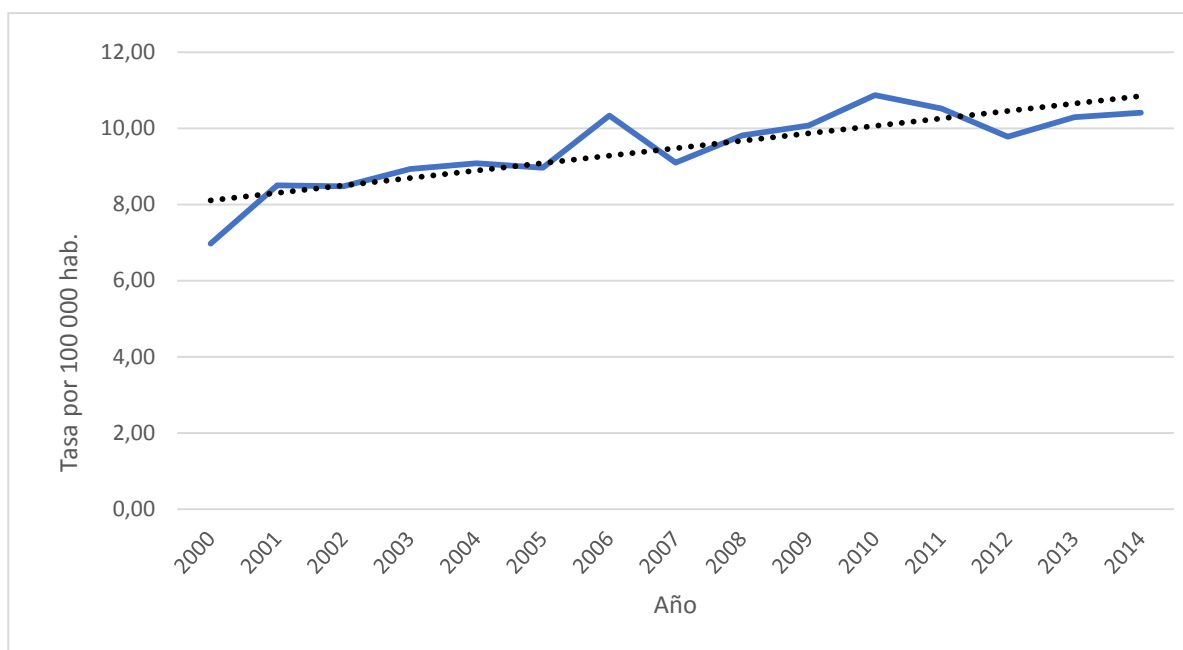
$$\frac{\text{Número de defunciones por causa específica}}{\text{Total de defunciones por neoplasias hematológicas}} * 100$$

Se extrae las causas específicas de mortalidad por neoplasias hematológicas y se agrupan por origen linfático o mieloide, se crean gráficos para observar el comportamiento y se obtiene el porcentaje para cada una.

CAPÍTULO IV
ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE DATOS

4.1 GENERALIDADES

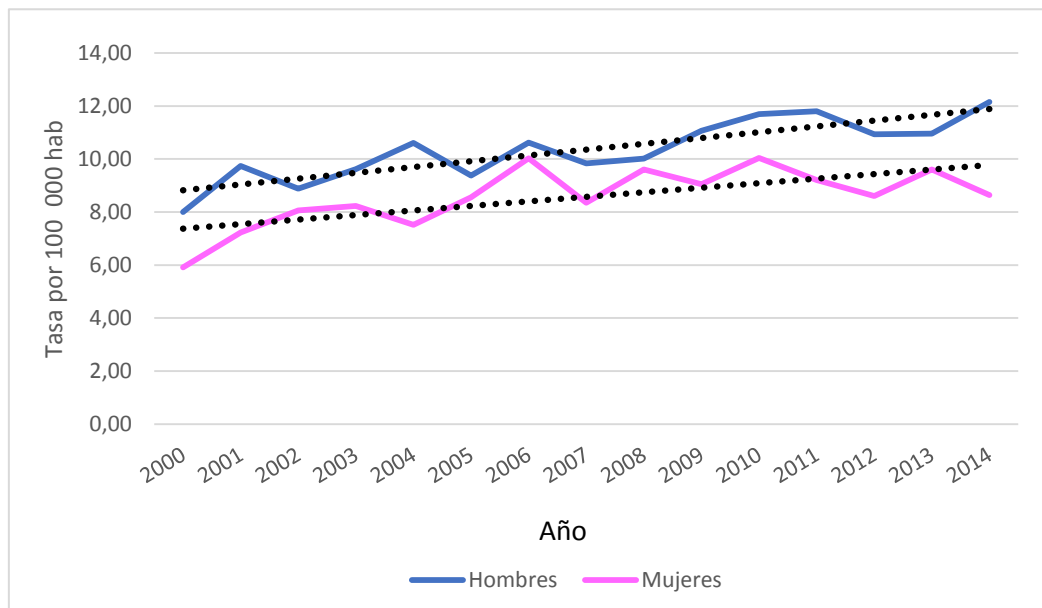
Gráfico N ° 8. Tendencia de las tasas de mortalidad por neoplasias hematológicas en Costa Rica, año 2000-2014. Tasa por 100 000 habitantes.



Fuente: elaboración propia con datos de INEC.

En la figura N ° 8 se observa la tendencia de la tasa de mortalidad del año 2000 al 2014 y cómo durante ese tiempo se ha mantenido con una tendencia hacia el aumento. La tasa más baja se reportó en el año 2000 con un 6,97 por 100 000 habitantes, mientras que la más alta se reportó en 2010 con un 10,8 por cada 100 000 habitantes.

Gráfico N ° 9. Tendencia de las tasas de mortalidad por neoplasias hematológicas en Costa Rica agrupada por sexo. periodo 2000-2014. Tasa por 100 000 habitantes.



Fuente: elaboración propia con datos de INEC

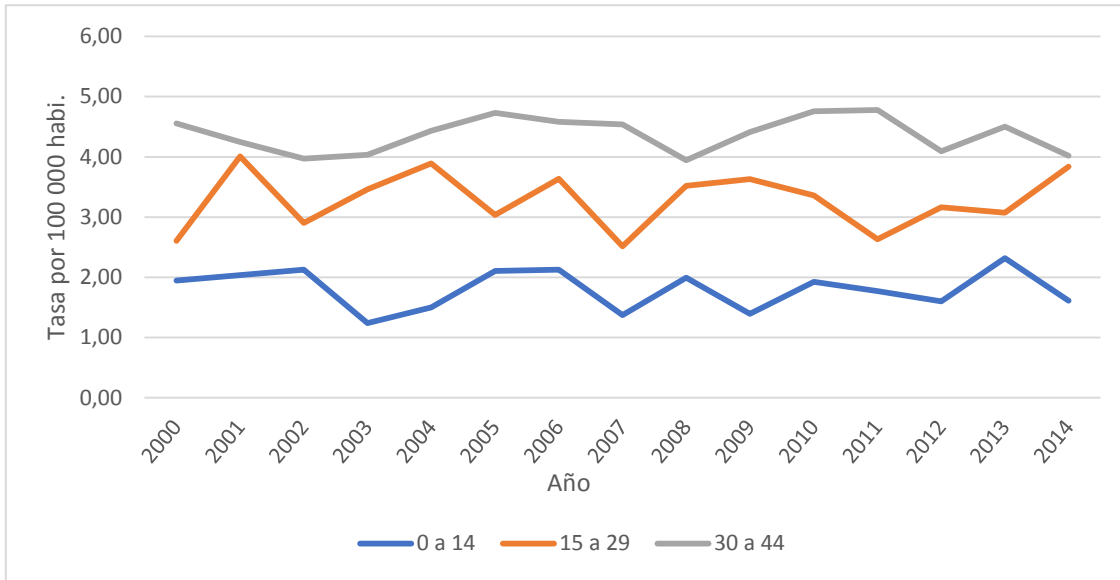
En el gráfico N ° 9 se muestra la tendencia de la tasa de mortalidad separada por sexo. Se documenta un comportamiento que tiende al aumento de la tasa. El año 2000 presentó la menor tasa para tanto el sexo masculino como para el femenino con ocho casos por cada 100 000 habitantes y 5,91 caso por cada 100 000 habitantes, respectivamente.

La mayor tasa para hombres se presentó en el año 2014 con 12,1 casos por cada 100 000 habitantes, mientras que para las mujeres el año 2006 y 2010 presentaron la mayor tasa con 10 casos por cada 100 000 habitantes. Además, estos son los únicos años en los cuales la tasa rondó esos niveles.

Para el sexo masculino, desde el año 2008, la tasa se ha mantenido por encima de los 10 casos, con fluctuaciones, pero siempre por encima de esa tasa. Desde el año 2009, hasta 2011, la tasa se mantuvo encima de los 11 casos por 100 000 habitantes, lo que podría dar la impresión de que se mantendría por encima de esa cantidad. Posteriormente, descendió a los 10,9 casos por 2 años consecutivos y en el año 2014 se disparó a 12 casos por 100 000 habitantes. Este fue el año con la mayor tasa reportada.

En cuanto al sexo femenino, la tasa generalmente se ha mantenido por debajo de los 10 casos por 100 000 habitantes, sin presentar variaciones bruscas de la tasa, con las excepciones ya descritas.

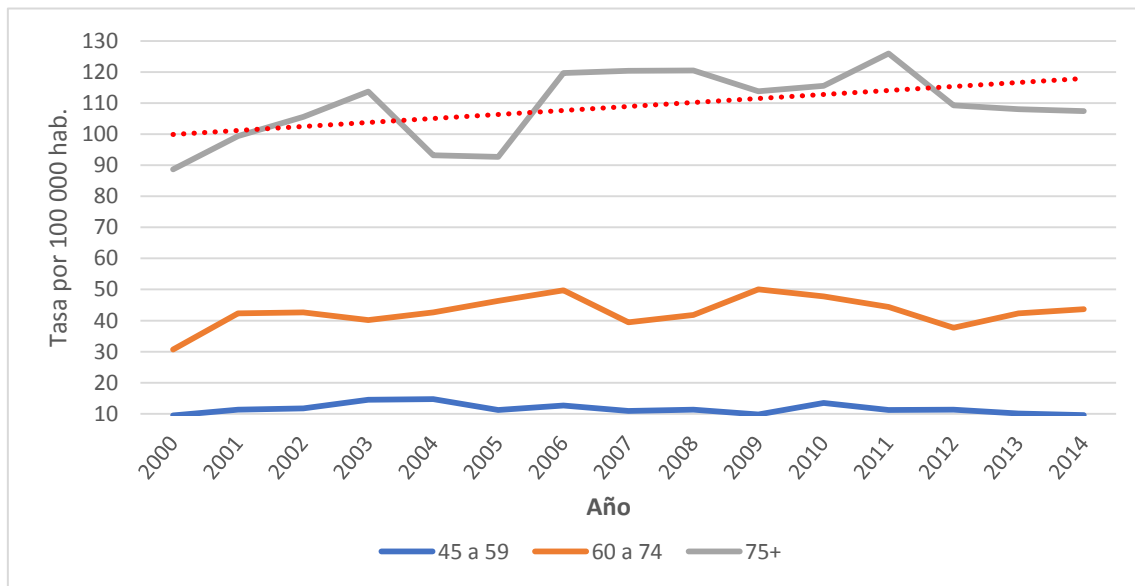
Gráfico N ° 10. Tendencia de las tasas de mortalidad por neoplasias hematológicas en Costa Rica agrupado por quindenio de menores de un año a 44 años, periodo 2000-2014. Tasa por 100 000 habitantes.



Fuente: elaboración propia con datos de INEC

Esta figura muestra el comportamiento de la mortalidad para la edad de menores de un año a 44 años agrupada por quindenios. Llama la atención el comportamiento fluctuante de la tasa en los diferentes grupos etarios, pero es notorio cómo la tasa nunca llegó a superar los cinco casos por cada 100 000 habitantes.

Gráfico N ° 11. Tendencia de las tasas de mortalidad por neoplasias hematológicas en Costa Rica agrupado por quindenio de 45 a más de 75 años, periodo 2000-2014. Tasa por 100 000 habitantes.



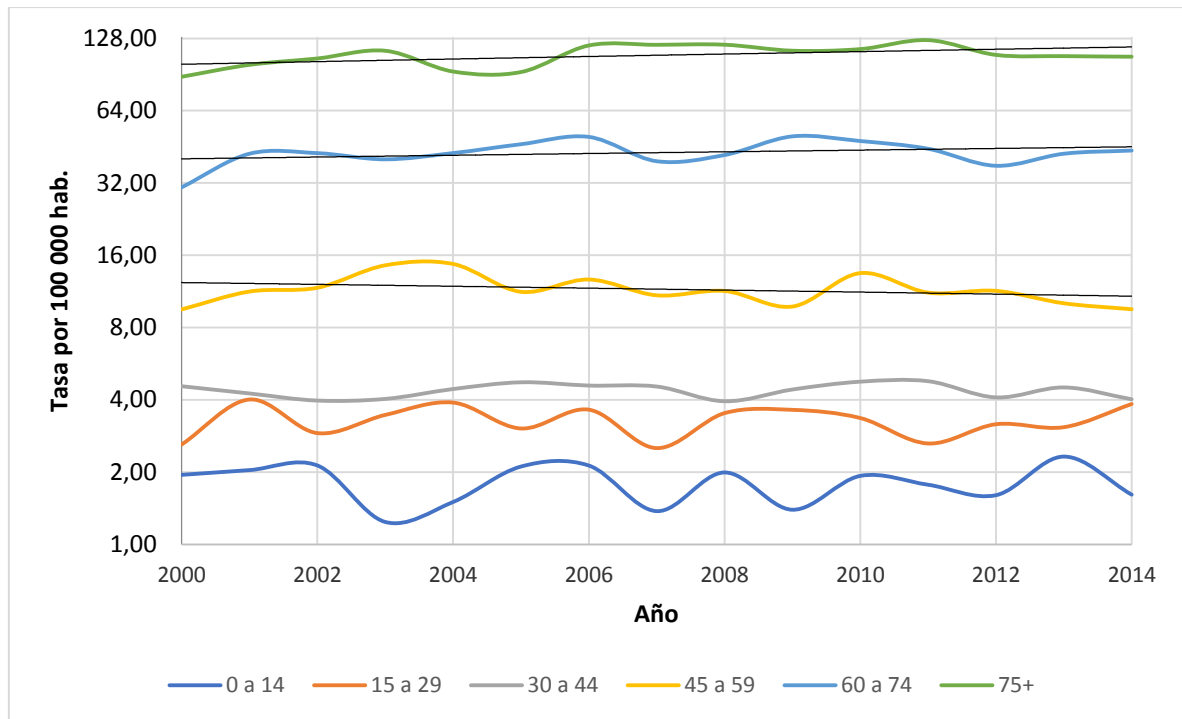
Fuente: elaboración propia con datos de INEC.

Se observa cómo el grupo de 75 y más años presentan las tasas más altas desde los 88 casos por 100 000 habitantes en el año 2000 y alcanza su máximo en el año 2011 con 125 casos por cada 100 000. Otro aspecto por resaltar es su comportamiento, el cual tiende hacia el aumento.

El segundo lugar lo ocupa el grupo de 60 a 74 años con la mayor tasa en el año 2009 con 50 casos por cada 100 000 habitantes y la mínima en el año 2000 con 30 casos por cada 100 000 habitantes, pero esta posición es una tendencia a mantenerse estable.

La última posición la ocupó el grupo de 45 a 59 años, con tasas levemente por encima de los diez casos por cada 100 000 habitantes.

Gráfico N ° 12. Tendencia de las tasas de mortalidad por neoplasias hematológicas en Costa Rica agrupado por quindenio, periodo 2000-2014. Tasa por 100 000 habitantes.

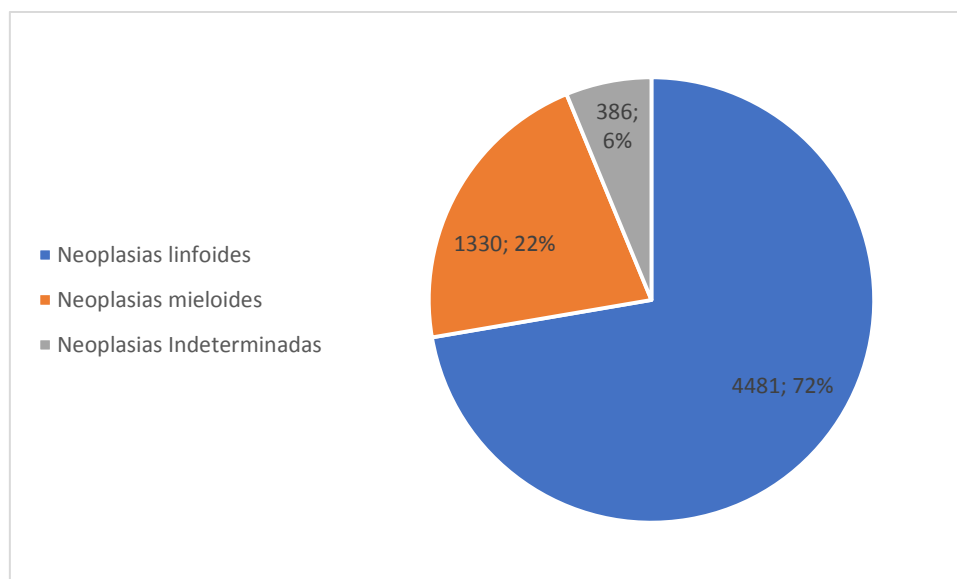


Fuente: elaboración propia con datos de INEC

Esta figura muestra la tendencia de la tasa de mortalidad por neoplasias hematológicas, agrupadas por quindenios en Costa Rica, años 2000 al 2014. Llama la atención cómo el grupo etario de 75 y más años presenta la tasa más alta que ronda desde los 90 hasta aproximadamente 125 casos por cada 100 000 habitantes. El segundo lugar lo ocupó el grupo de 60 a 74 años.

Es importante que los grupos desde los 0 hasta los 44 años tienen tasas que se encuentran por debajo de los 10 casos por cada 100 000 habitantes. Es llamativo observar cómo a mayor edad, mayor es la tasa de mortalidad.

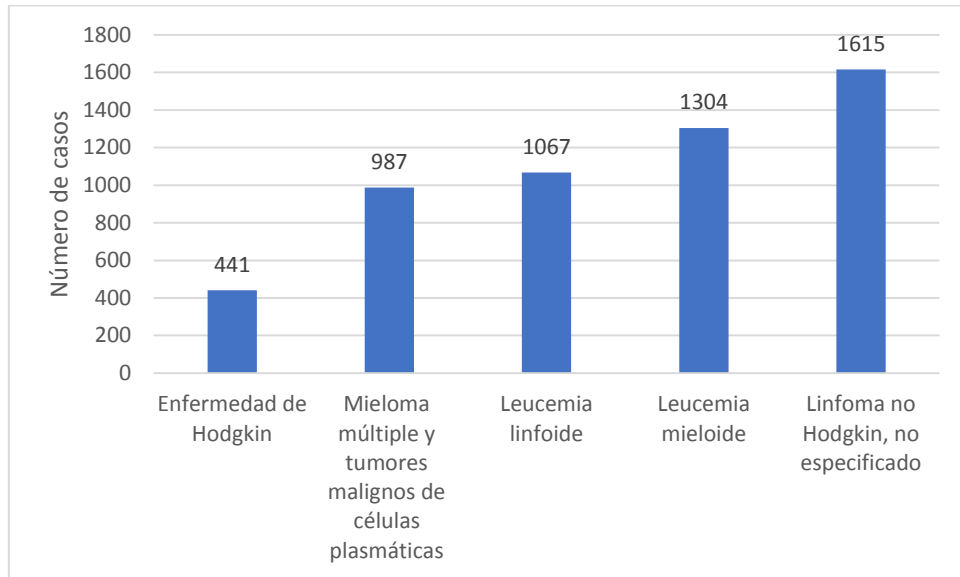
Gráfico N ° 13. Distribución de las defunciones por neoplasias hematológicas, según su origen celular. Costa Rica, 2000-2014.



Fuente: elaboración propia con datos de INEC

El gráfico muestra la distribución de las defunciones por neoplasias hematológicas, según su origen celular. Se observa cómo las neoplasias de origen linfoide ocupan la primera posición con 4481 (72 %) de las defunciones, las neoplasias mieloides la segunda posición con 1330 (22 %) de las defunciones y, por último, se agruparon las neoplasias de origen indeterminado con 386 (6 %).

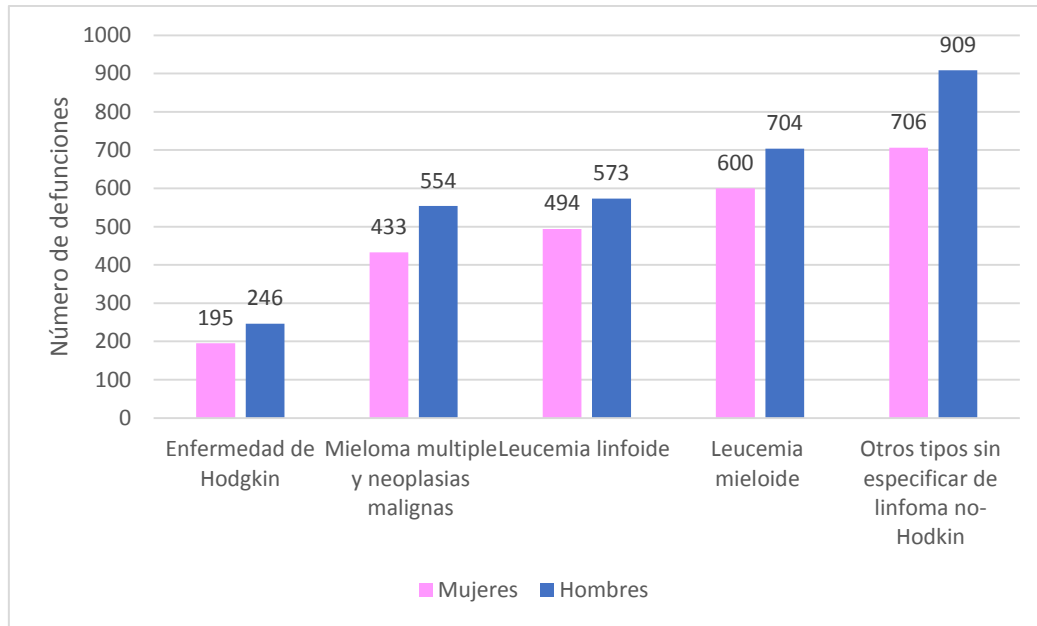
Gráfico N ° 14. Número de defunciones por los cinco principales grupos de neoplasias hematológicas, Costa Rica, 2000-2014.



Fuente: elaboración propia con datos de INEC

Este gráfico muestra el número de defunciones debido a los cinco principales grupos de neoplasias hematológicas, en donde el LNH de tipo no específico ocupa el primer lugar con 1615 casos, seguido de las leucemias mieloides con 1304 con una diferencia de 311 casos; el tercer puesto lo ocupan las leucemias linfoides con 1067 casos; el cuarto, el mieloma múltiple y, en último lugar, los LH con 441 casos reportados entre los años 2000 al 2014.

Gráfico N ° 15. Número de defunciones por los cinco principales grupos de neoplasias hematológicas, agrupadas por sexo, Costa Rica, 2000-2014.



Fuente: elaboración propia con datos de INEC

El gráfico muestra el número de defunciones por los cinco principales grupos de neoplasia hematológicas para cada sexo. Las causas para ambos sexos son las mismas y en el mismo orden de frecuencia. La diferencia radica en la cantidad de casos registrados para cada grupo.

En cuanto a otros tipos sin especificar de LNH, este es el grupo en el cual se presentaron más casos con 1615, de los cuales 909 corresponden al sexo masculino lo que representa un 56,2 % de los casos y para el sexo femenino 706 casos para un 43,8 % de los casos.

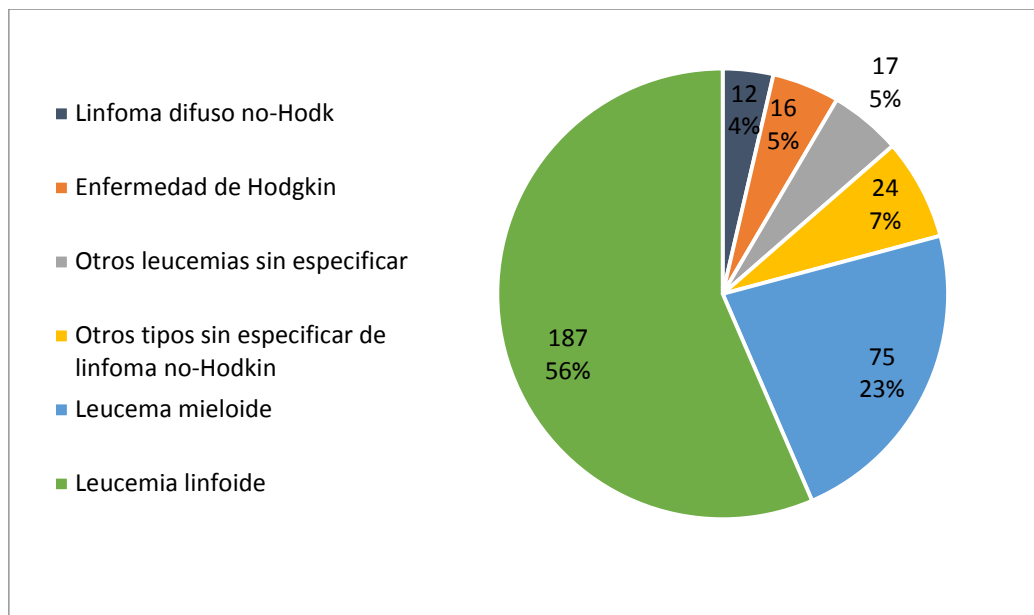
Las leucemias mieloides ocupan la segunda posición. Se presentaron 1304 casos, de los cuales 704 (53,9 %) se presentaron en hombres y 600 (46,1 %) se

presentaron en mujeres. En términos generales, del total de leucemias mieloides, entre el 50 a 55 %, se presentan en el sexo masculino. En el caso de las leucemias linfoides, ocupan la tercera posición en frecuencia con un total de 1067 defunciones por este grupo de patologías, de los cuales 573 (53,7 %) ocurrieron en el sexo masculino y 494 (46,3 %) sucedieron en el sexo femenino

El mieloma múltiple y otras neoplasias de células plasmáticas ocupan la cuarta posición con 987 defunciones reportadas, de esa cantidad 554 (56,1 %) se reportaron en el sexo masculino, mientras que 433 (43,8 %) se reportaron en mujeres. Lo anterior indica una mayor mortalidad para hombres.

Finalmente, los LH ocupan la quinta posición con 441 casos reportados, de los cuales 246 (55,7 %) se presentaron en el sexo masculino, mientras que para el sexo femenino se presentaron 195 (44,2%) casos. Hubo un comportamiento similar a los demás grupos descritos anteriormente.

Gráfico N ° 16. Número de defunciones por los seis principales grupos de neoplasias hematológicas, agrupadas por quindenios, edades de 0 a 14 años. Costa Rica, 2000-2014.

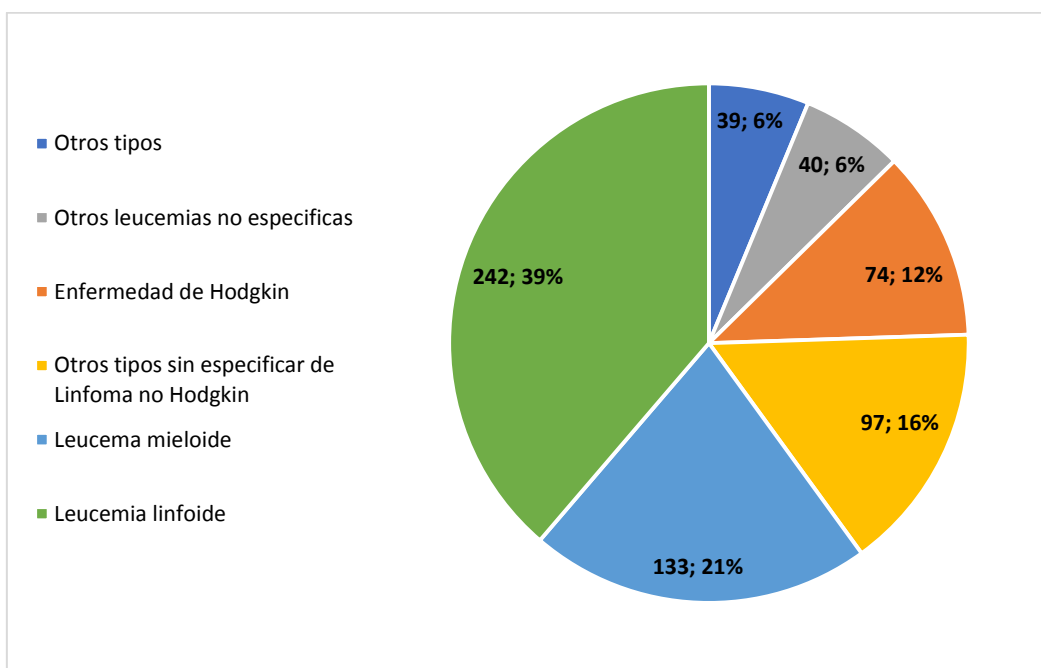


Fuente: elaboración propia con datos de INEC

Se presentaron un total de 319 defunciones atribuidas a neoplasias hematológicas, de las cuales las leucemias linfocíticas y mielocíticas ocupan el primer y el segundo lugar con 187 (55,3 %) y 75 (22,2 %), respectivamente. Los LNH, sin especificar, presentaron 24 casos; es decir, un 7,1 % de todas las muertes ocupando la tercera posición; por su parte, las leucemias sin especificar con 17 casos que equivalen a 5 % y los LH con 16 casos, lo que representa el 4,7 % ocupan la cuarta y la quinta posición, respectivamente.

Es importante recalcar la diferencia que existe en la leucemia linfocítica y mielocítica es de 112 casos entre uno y el otro. La diferencia entre leucemias linfocíticas de otras leucemias sin especificar que ocupa la tercera posición es de 51 casos.

Gráfico N ° 17. Número de defunciones por los seis principales grupos de neoplasias hematológicas, agrupadas por quindenios, edad de 15 a 29 años. Costa Rica, 2000-2014.



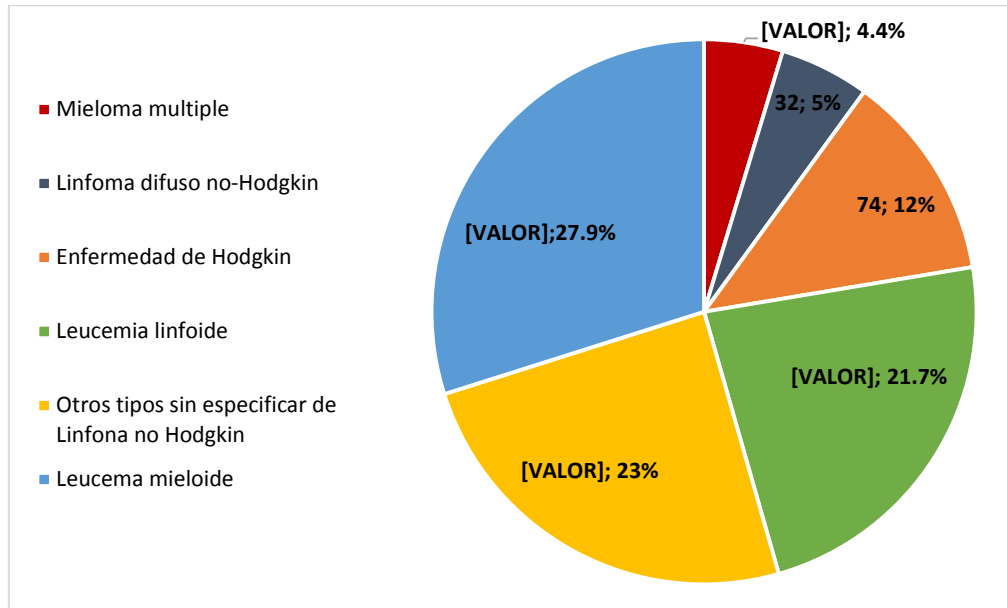
Fuente: elaboración propia con datos de INEC

El gráfico 17 muestra el número de defunciones por principales grupos de neoplasias hematológicas en el grupo etario de 15 a 29 años para los cuales se reportaron 625 casos. Se observa cómo las leucemias linfoides y mieloides ocupan nuevamente la primer y la segunda posición con 242 casos, lo que representa el 38,7 % y 133 que equivale a 21,3 %, respectivamente.

La tercera posición la ocupan el grupo de otros tipos sin especificar de LNH con 97 casos, lo que representa el 15,5 %. La cuarta y quinta posición la ocupan los LH con 74 casos (11,8 %) y otras leucemias no específicas con 40 casos (6,4 %).

Los restantes grupos representan 39 casos, lo que equivale a 6,3 % de los casos.

Gráfico N ° 18. Número de defunciones por los principales seis grupos de neoplasias hematológicas, agrupadas por edad de 30 a 44 años, Costa Rica, 2000-2014.

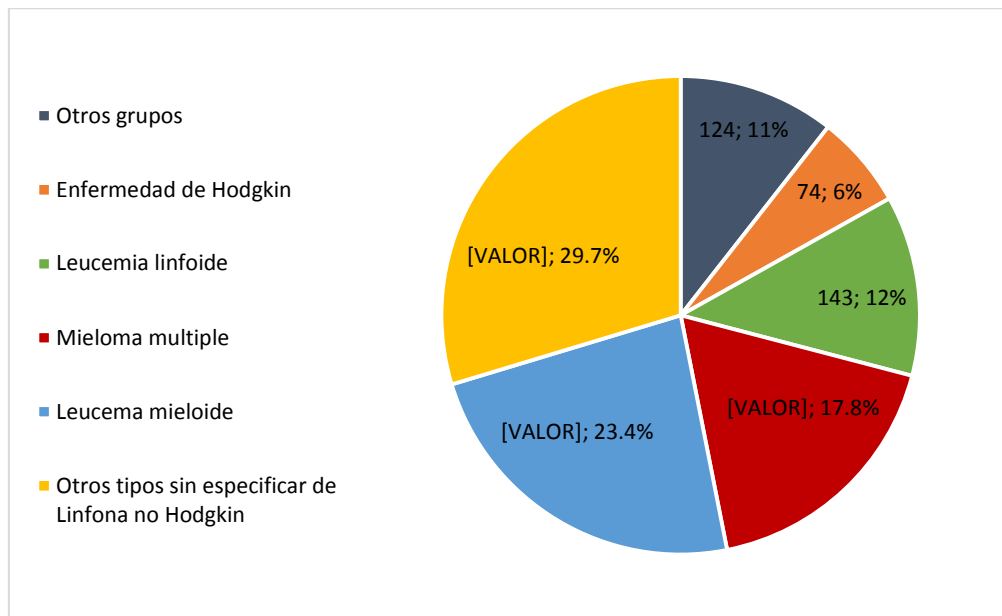


Fuente: elaboración propia con datos de INEC

El gráfico muestra que, durante los años 2000 al 2014, se reportó un total de 642 casos de defunciones, debido a los principales grupos de neoplasias hematológicas para el grupo de 30 a 44 años; de todos los casos, la leucemia mielocítica fue la que ocupó la primera posición con 179 (27,9 %) casos. En segunda posición, se ubican los tipos sin especificar de LNH que en los grupos etarios anteriores eran menos frecuentes. Ocupa el segundo lugar con 147 (22,9 %) casos. La tercera posición la ocupan las leucemias linfocíticas con 139 (21,7 %) casos. Estas son los principales grupos.

Es importante notar como el linfoma difuso no Hodgkin y el mieloma múltiple aparecen en este grupo etario, aunque son pocos casos, pero en los anteriores no presentaban datos significativos.

Gráfico N ° 19. Número de defunciones por los principales seis grupos de neoplasias hematológicas, agrupadas por edad de 45 a 59 años, Costa Rica, 2000-2014.

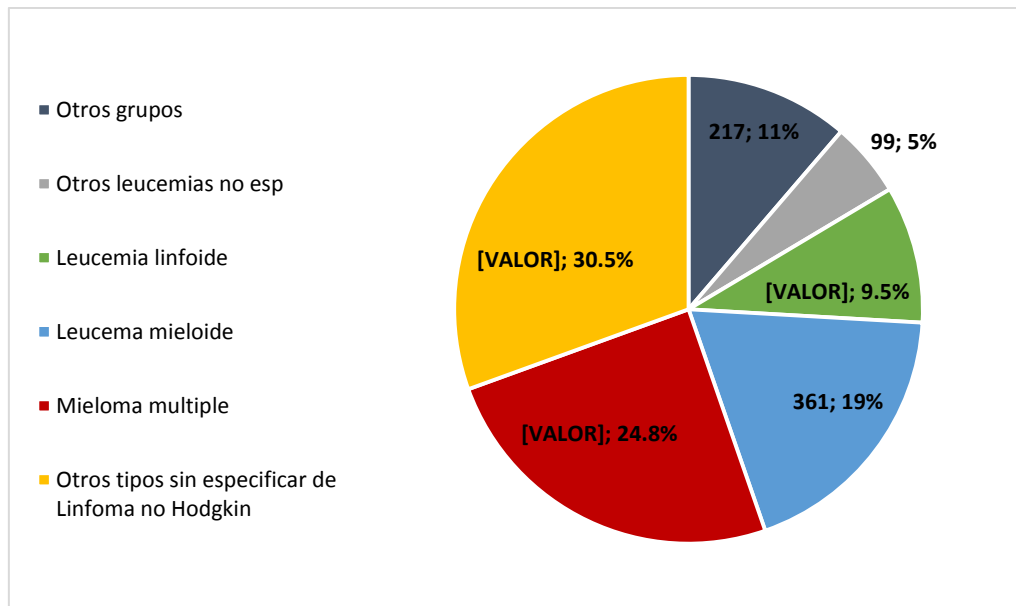


Fuente: elaboración propia con datos de INEC

Se muestra el número de defunciones por los principales grupos de neoplasias hematológicas, según grupo etario de 45 a 59 años.

Se reportó un total de 1173 defunciones, de las cuales los LNH sin especificar ocupan la primera posición con 348 (29,7 %) casos. En segunda posición la ocupan las leucemias mieloides con 275 (23,4 %) de los casos. En la tercera posición se sitúa el mieloma múltiple con 209 (17,8 %) de los casos. Llama la atención cómo el LNH pasa a ocupar la primera posición y el mieloma múltiple pasó de 28 (4,4 %) de los casos en el grupo etario de 30 a 44 años a presentar 209 (17,8 %). En este grupo etario, hubo un incremento considerable para este conjunto de patologías.

Gráfico N ° 20. Número de defunciones por los principales seis grupos de neoplasias hematológicas, agrupadas por edad de 60 a 74 años, Costa Rica, 2000-2014

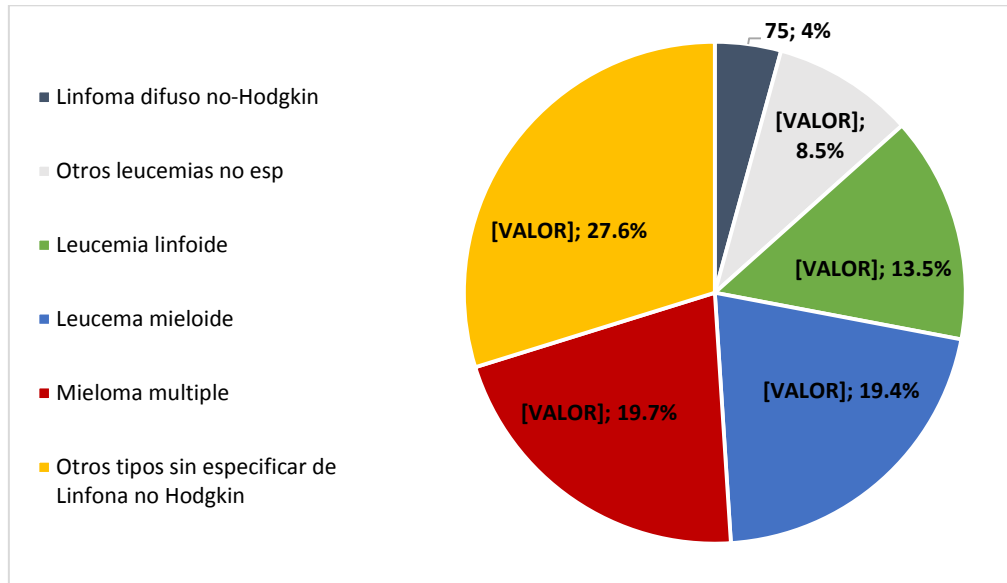


Fuente: elaboración propia con datos de INEC

La figura muestra el número de defunciones por los principales grupos de neoplasias hematológicas en el grupo de 60 a 74 años. Durante los años 2000 al 2014, se presentó un total de 1922 defunciones, de las cuales 587 casos (30,5 %) corresponden a LNH sin especificar. La segunda posición la ocupa el mieloma múltiple con 476 (24,8 %) casos y en la tercera posición se ubica la leucemia mieloide con 361 (18,8 %) de los casos.

Es importante observar cómo el mieloma múltiple pasó a ocupar la segunda posición y que si se fina detalladamente en otros grupos etarios, no se reportaban casos o eran mínimos.

Gráfico N ° 21. Número de defunciones por los principales seis grupos de neoplasias hematológicas, agrupadas por edad de 75 y más años, Costa Rica, 2000-2014.

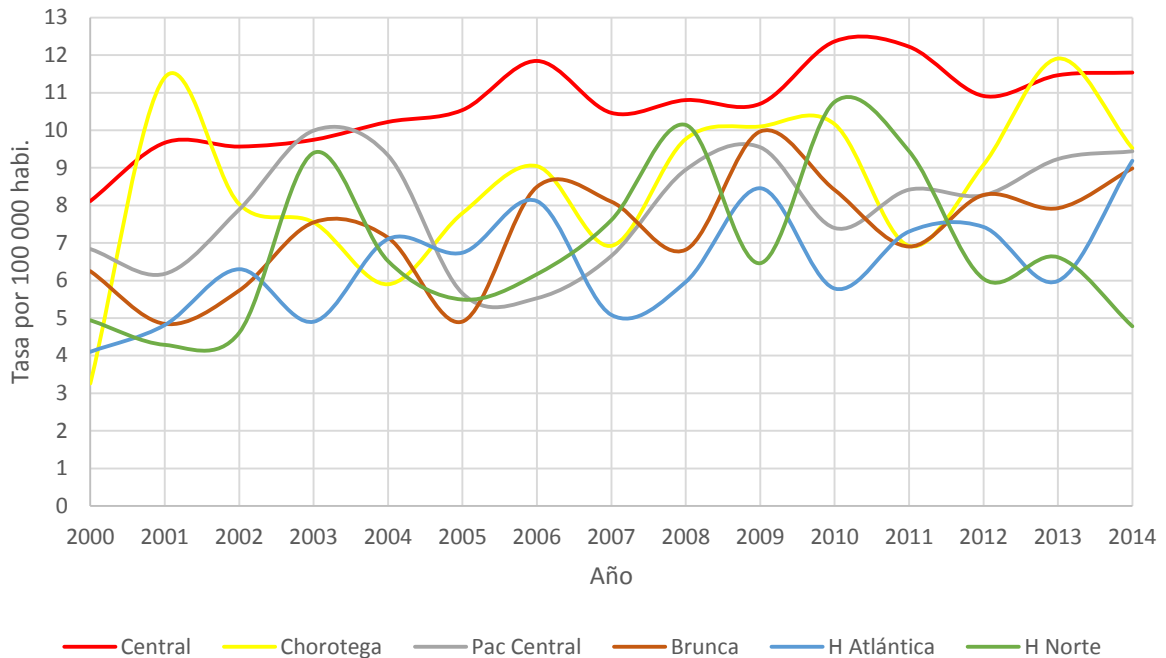


Fuente: elaboración propia con datos de INEC

El gráfico muestra el número de defunciones por los principales grupos de neoplasias hematológicas en el grupo de 75 y más años. Durante los años 2000 al 2014, se presentaron un total de 1903 defunciones, de los cuales 525 (27,6 %) corresponden a LNH sin especificar. La segunda posición la ocupa el mieloma múltiple con 374 (19,7 %) de los casos y tercera posición corresponde a la leucemia mieloide con 370 casos (19,4%).

Es importante recalcar que las primeras posiciones la ocupan los mismos grupos de patologías que el grupo etario anterior. La diferencia parte del hecho de que el mieloma múltiple y las leucemias mieloides presentan una diferencia de solo cuatro casos entre la una y la otra.

Gráfico N ° 22. Comportamiento de la tasa de mortalidad por neoplasias hematológicas, agrupadas por región socioeconómica en Costa Rica, 2000-2014. Tasa por 100 000 habitantes.



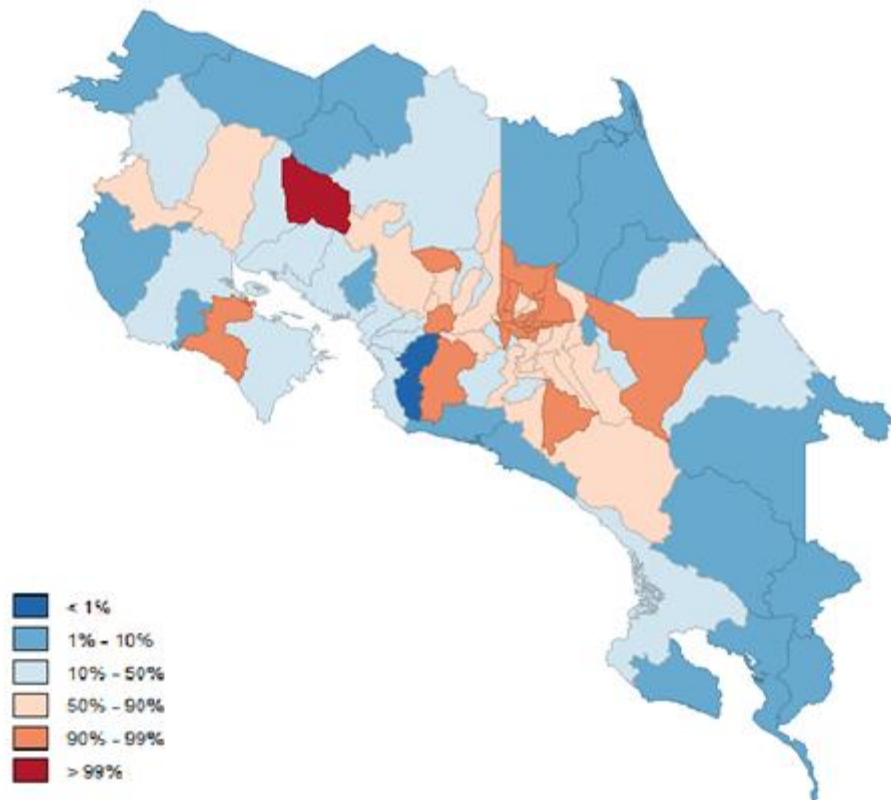
Fuente: elaboración propia con datos de INEC

Esta gráfica muestra el comportamiento de la tasa de mortalidad por región socioeconómica, en Costa Rica, durante los años 2000 al 2014.

Se nota cómo la tasa se ha mantenido fluctuante en las diferentes regiones. La región central ha mantenido un comportamiento más regular y ha tendido hacia el aumento. Presentó su máxima en el año 2010, donde superó los 12 casos por 100 000 habitantes.

Otro dato importante por recalcar es la región chorotega, en la cual durante los años 2001 y 2013 se presentaron picos en la tasa. Se superaron los 11 casos por 100 000 habitantes en ambos casos.

Grafico N ° 23. Distribución de las defunciones por neoplasias hematológicas agrupados por cantón. Costa Rica, 2000-2014.

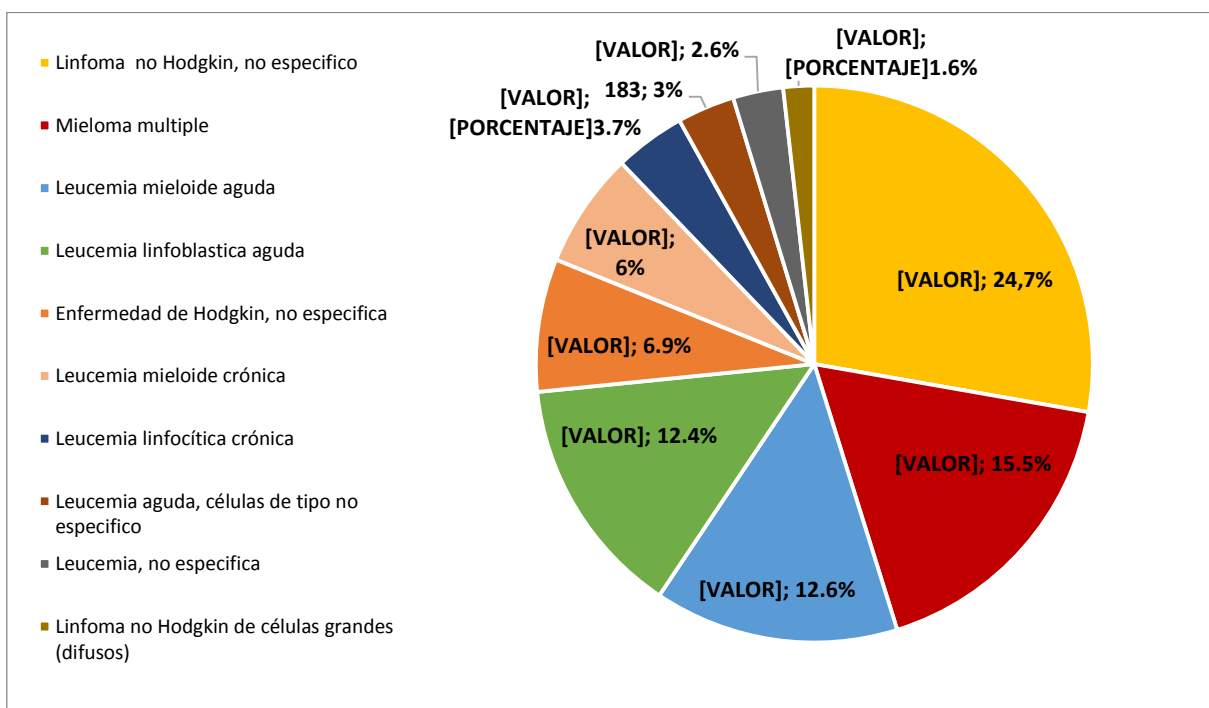


Fuente: elaboración propia.

Cuando se observa la distribución de la mortalidad por neoplasia hematológicas agrupadas por cantón, se nota cómo los cantones que se encuentran en el Valle Central, en su mayoría, presentan las mortalidades más altas y se encuentran agrupados entre las provincias de Heredia y San José.

Los cantones de Turrialba y Dota se encuentran fuera de ese conglomerado. Sucede lo mismo con Atenas, Alfaro Ruiz, Nandayure. Mención aparte merece el cantón de Tilarán, el cual presentó la tasa más alta a nivel nacional a pesar de que no encuentra en el Valle Central.

Gráfico N ° 24. Principales 10 causas específicas de defunciones atribuidas neoplasias hematológicas. Costa Rica 2000-2014.



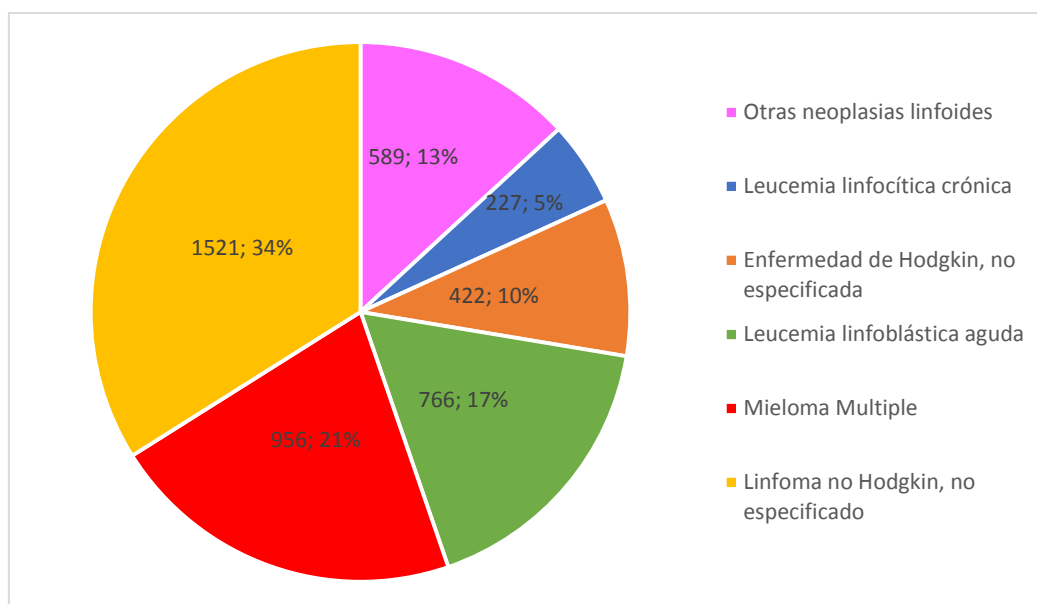
Fuente: elaboración propia con datos de INEC

Este gráfico muestra las principales 10 causas específicas atribuidas a neoplasias hematológicas en Costa Rica durante el periodo 2000 a 2014. Los LNH no específicos ocupan la primera posición con 1522 (24.7 %) casos; el segundo lugar lo ocupa el mieloma múltiple con 955 (15.5 %) casos. En la tercera posición se ubica la leucemia mieloide aguda con 779 (12.6 %), la leucemia linfoblástica aguda ocupó la cuarto posición con 768 (12.4 %) del total reportados.

Llama la atención la gran cantidad de LNH no específicos y la diferencia de 567 casos entre las dos primeras causas. Otro dato importante es la gran cantidad de leucemias no específicas con 343 casos; es decir, no se logró determinar el origen

celular de la patología, lo cual no permite encasillar en ninguno de los dos orígenes posibles.

Gráfico N ° 25. Principales seis causas de defunciones por neoplasias de origen linfoide, Costa Rica, 2000-2014.

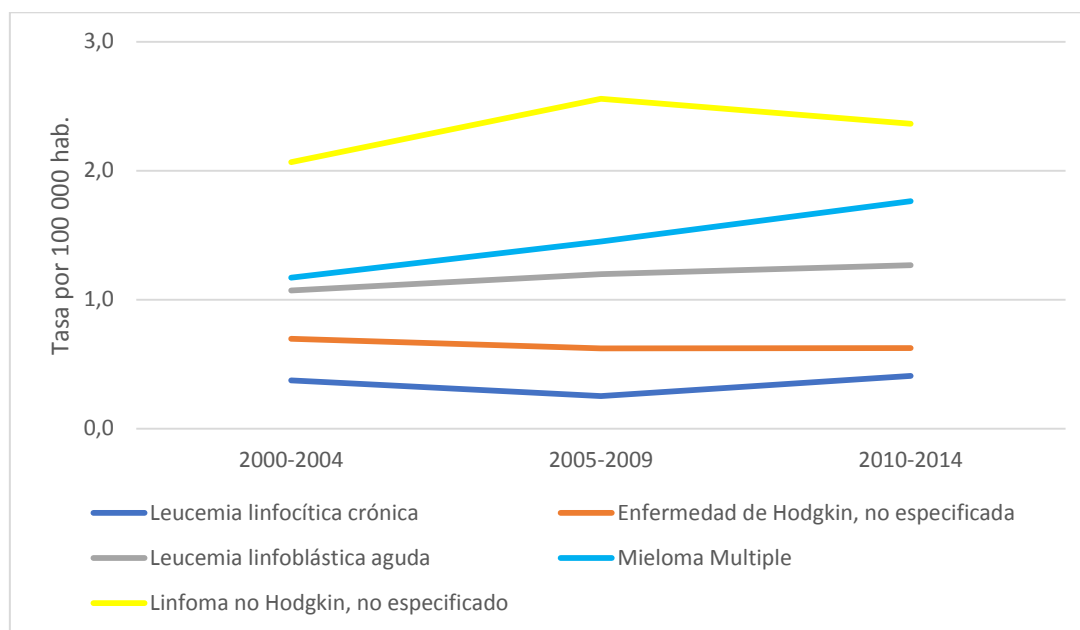


Fuente: elaboración propia con datos de INEC

La gráfica muestra las principales causas de muerte por neoplasias de origen linfoide. La primera posición la ocupa el LNH no específico, que también ocupa la primera posición en términos generales. La segunda posición la ocupa el mieloma múltiple. En términos generales, la diferencia entre la primer y segunda causas son de 565 casos.

Es importante aclarar que la sexta posición corresponde a otras neoplasias de origen linfoide y que, a pesar de que representa el 13 % del total de las defunciones, engloba más de 30 tipos diferentes de neoplasias de este origen. Si bien es cierto, la suma de todos es significativa e individualmente no representan una cantidad especialmente llamativa.

Gráfico N ° 26. Comportamiento de las principales cinco neoplasias de origen linfoide agrupadas por quinquenios, en Costa Rica 2000-2014. Tasa por 100 000 habitantes.



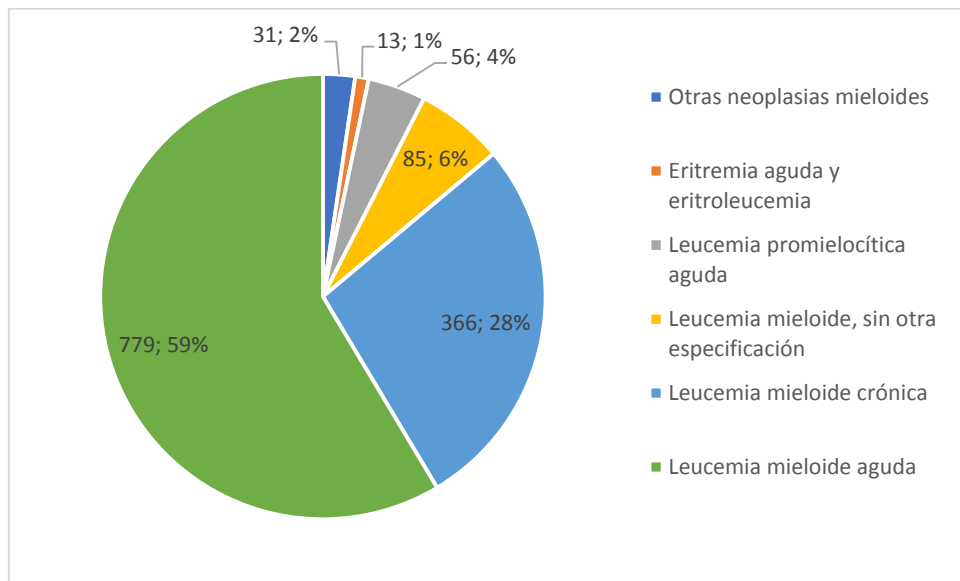
Fuente: elaboración propia con datos de INEC

La gráfica muestra el comportamiento de las principales neoplasias de origen linfoide. Los LNH no especificado presentan la tasa más alta que ronda por encima de los casos dos por cada 100 000 habitantes. El valor más alto lo alcanzó en el quinquenio de 2005-2009 cuando fue de 2,1 defunciones por cada 100 000 habitantes.

El mieloma múltiple ocupa la segunda posición. Partió con 1.2 casos por cada 100 000 habitantes en el quinquenio de 2000 a 2004. Además, la máxima tasa se alcanzó durante el quinquenio 2010-2014 con 1,8 defunciones por cada 100 000 habitantes. Para esa patología, llama la atención la tendencia hacia el aumento de la tasa.

La tasa más baja la reportó la leucemia linfocítica crónica. Presentó la tasa más baja de 2005-2009 con 0,3 defunciones por cada 100 000 habitantes.

Grafico N ° 27. Principales cinco causas de defunciones por neoplasias de origen mieloide, Costa Rica, 2000-2014.

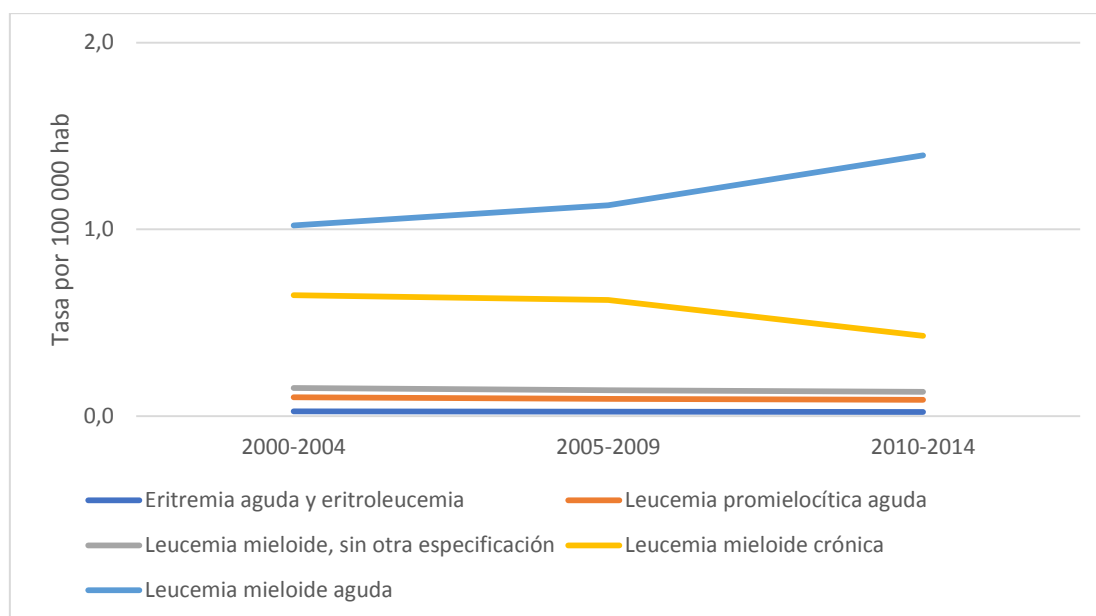


Fuente: elaboración propia con datos de INEC

Esta figura muestra las cinco principales causas de defunciones atribuidas a neoplasias de origen mieloide. La leucemia mieloide aguda ocupó la primera posición con 779 (59 %) defunciones. En la segunda posición se ubicó la leucemia mieloide crónica con 366 casos (28 %) y la leucemia mieloide sin especificación se situó en la tercera posición.

En las neoplasias mieloides sucede un comportamiento similar a las linfoides, en las cuales las diferencias en el número de casos entre las diferentes causas tienden a ser amplias.

Grafico N ° 28. Comportamiento de las principales cinco neoplasias de origen mieloide agrupadas por quinquenios, en Costa Rica 2000-2014. Tasa por 100 000 habitantes.



Fuente: elaboración propia con datos de INEC

Se muestra el comportamiento de las cinco principales neoplasias de origen mieloide agrupada por quinquenios. La leucemia mieloide aguda ocupa la primera posición con las tasas más altas. Se parte de 1.1 defunciones por cada 100 000 habitantes en el quinquenio de 2000-2004 hasta alcanzar su máxima en el quinquenio 2010-2014 con 1.7 defunciones por cada 100 000 habitantes. Cabe resaltar la tendencia hacia el aumento de la tasa.

La leucemia mieloide crónica ocupa la segunda posición con 0.7 defunciones por cada 100 000 habitantes en el quinquenio de 2000-2004 y alcanzó su mínimo en el quinquenio 2010-2014 con 0.3 defunciones por cada 100 000 habitantes. Presentó una tendencia hacia la disminución de la tasa.

CAPÍTULO V
DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

5.1 DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

La evolución de la tasa de mortalidad ha tenido un comportamiento fluctuante durante los años de este estudio. Cuando se revisa la literatura internacional, se identifica un patrón hacia la estabilización e incluso al descenso de la tasa, situación que en Costa Rica no se cumple y más bien la tasa tiende hacia el aumento. Aunado a lo anterior, y según datos del WCR ⁽¹⁾, EE.UU. es el país con mayor tasa de mortalidad para neoplasias hematológicas, la cual ronda los 10 casos por cada 100 000 habitantes. Sin embargo, la tasa tiene la tendencia a mantenerse estable sin presentar cambios bruscos ⁽¹⁾.

Según los datos obtenidos, la tasa en Costa Rica ronda en promedio los ocho casos por cada 100 000 habitantes. Incluso, como se expuso anteriormente, se lograron superar los 10 casos por 100 000 habitantes al obtener tasas similares a las reportadas en otras latitudes, según los datos que presentan el Ministerio de Salud en su RNT ⁽³⁾. Durante los años 2000 al 2013, la tasa nunca fue mayor de cinco defunciones por cada 100 000 habitantes. Este estudio obtuvo tasas más altas a las reportadas por ellos; no existe una explicación clara, sin embargo; la presencia de un sub registro, una mala interpretación de los resultados o un error al agrupamiento de los datos, podrían ser factores que hallan intervenidos en este fenómeno.

La tendencia de las tasas de mortalidad, agrupada por sexo, ha tenido un comportamiento similar con aumento en ambos casos. El sexo masculino presenta más defunciones. A nivel mundial, dicho sexo masculino tiene una mayor incidencia y

mortalidad que las mujeres. La diferencia radica en las tasas, porque, en países como EE.UU., los hombres presentaron una tasa en el año 2014 de 7,9 por cada 100 000 habitantes, mientras que las mujeres presentan 4,8 por cada 100 000 habitantes; además, se evidencian tasas menores a la tendencia de la tasa de mortalidad hacia la disminución. Sin embargo, este estudio se observó un comportamiento opuesto con tasas que tienden hacia el aumento ⁽³²⁾.

A nivel nacional, Alvarado ⁽³⁾ reportó, durante el año 2014, para el sexo masculino una tasa de 9,57 por cada 100 000 habitantes y para el sexo femenino, una tasa de 6,74 por cada 100 000 habitantes. Ambas tasas obtenidas en este estudio se evidenciaron ligeramente más altas y rondaron, en promedio, diez casos por cada 100 000 habitantes en hombres y en mujeres de nueve casos por cada 100 000 habitantes; este comportamiento es similar a lo presentado en la tasa general de mortalidad siendo mayores a las reportadas en otros estudios internacionales y nacionales.

Cuando se observa el comportamiento de la tasa de mortalidad, agrupadas por quindenios, se nota cómo, desde los menores de un año hasta los 44 años, la tasa de mortalidad no superó los cinco casos por cada 100 000 habitantes. Esto es una tasa aceptable y se encuentra dentro de lo esperado. Lo llamativo se da con el grupo de 60 a 74 años, en el cual la tasa se mantiene estable con un mínimo de 30 casos por cada 100 000 habitantes y un máximo de 50 casos por cada 100 000 habitantes y antecede al grupo de mayor de 75 años, el cual presenta las tasas de mortalidad

más altas, donde la mínima fue de 88 por cada 100 000 habitantes en los años 2000 y la máxima, en 2011, con 125 casos por cada 100 000 habitantes.

Es importante observar la diferencia abismal que existen entre el grupo de 0 a 59 años, cuando se compara con el grupo de 60 a 74 años y se marca más marcado cuando se compara cualquiera con el grupo de mayor de 75 años. Lo anterior resalta el importante papel que juega la edad en la mortalidad.

Se reporta en EE.UU. una relación estrecha entre edad y mortalidad ⁽³³⁾. Desde los menores de un año hasta los 49 años, la probabilidad de desarrollar algún tipo de leucemia es uno en 415 para los hombres y uno en 508 para mujeres y en cuanto a los linfomas de uno en 376 para hombres y uno en 546 para mujeres; cuando se mira esta misma probabilidad, pero en mayores de 70 años, esta pasa a ser para leucemias de una en 71 para hombres y una en 115 para mujeres. Además, la probabilidad de desarrollar un linfoma en este grupo de edad pasa a una en 55 para hombres y una en 73 para mujeres ⁽³³⁾.

En cuanto a la mortalidad propiamente dicha, a nivel mundial se reporta un aumento considerable después de los 45 años ⁽⁵⁾. Se enfatiza en el hecho de que los tipos de neoplasias, que afectan a los adultos, no son los mismos que afectan a los niños y resalta la importancia de otros factores tales como el fumado, las enfermedades crónicas no transmisibles y el envejecimiento. Todos ellos contribuyen a este aumento de la mortalidad

A nivel nacional, no se encontraron estudio o datos relacionados a este punto.

Del total de defunciones por neoplasias hematológicas, el 72,3 % corresponden al origen linfoides, el 21,5 %, al origen mieloides, mientras que un 6,2 %, a neoplasias indeterminadas; es decir, este último grupo se cataloga como leucemias o linfomas, mas no es posible determinar su origen celular específico, motivo por el cual no se agruparon en ninguna de los dos grupos principales. No existen estudios internacionales específicos contra lo cual comparar esta información, debido a que como se especificó anteriormente, la forma correcta de clasificar es por su origen celular y no si son leucemias y linfoides como es mayoritariamente hecho. Lo que sí fue posible es calcular el porcentaje de acuerdo con las patologías específicas reportadas; durante el 2016, en EE.UU ⁽³³⁾; se reportó un total de 58 320 defunciones por neoplasias hematológicas, de las cuales 40 010 (68 %) son de origen linfoides con un comportamiento similar al obtenido en este estudio. Para las neoplasias de origen mieloides, se reportan 11 500 defunciones para un 19,7 % del total. Este valor es levemente inferior al reportado en este estudio. En cuanto a las neoplasias indeterminadas, se reportaron 6810 (11,67 %) de las defunciones. Este valor es más alto a lo reportado en este estudio ⁽³³⁾.

En Reino Unido (UK), se reportó un total de 29 017 casos de neoplasias hematológicas, de las cuales 20 468; es decir, un 70,3 % correspondían a neoplasias de origen linfoides ⁽³⁴⁾. Esto refleja el hecho de que, a nivel mundial, las neoplasias de origen linfoides son las más frecuentes.

En cuanto a las defunciones, por los cinco principales grupos de neoplasias hematológicas, se muestra cómo, en términos generales, las neoplasias de origen

linfoides son las más frecuentes. Los LNH ocupan la primera posición con 1615 casos, seguido por la leucemia mieloide y leucemias linfoides en tercera posición con 1304 y 1067 defunciones, respectivamente. El mieloma múltiple ocupó la tercera posición con 987 casos y la LH la quinta posición, con 441 defunciones reportadas.

Cuando se compara la información obtenida, con la reportada en otras latitudes, resulta evidente que en EE.UU., el LNH ocupa la primera posición con 20 150 defunciones; el mieloma múltiple, la segunda posición y las leucemias mieloides, la tercera posición con 12 650 y 11 500 defunciones, respectivamente. Otras leucemias sin especificar ocupan la tercera posición con 6810 defunciones y la quinta posición, las leucemias linfoides con 6090 defunciones ^(32,33).

De los cinco principales grupos obtenidos en este estudio, cuatro se encuentran dentro de los principales grupos en diferentes países. La diferencia se encuentra en la cantidad de casos reportados. Pero, en términos generales, se tiene un comportamiento similar.

En cuanto a las defunciones agrupadas por los principales grupos y sexo, se muestra cómo en todos los casos los hombres resultan más afectados, lo cual se reflejó en la tasa de mortalidad con una proporción de 1,2 hombres por cada mujer. Esto independientemente del grupo de neoplasia. Otro dato importante consiste en que el 51-56 % de los casos corresponden al sexo masculino, sin importar el grupo de neoplasias ^(5,12,32-34).

En cuanto a otros tipos sin especificar de LNH, este es el grupo en el cual se presentaron más casos con 1615, de los cuales 909 corresponden al sexo masculino. Ello representa un 56,2% de los casos y para el sexo femenino 706 (un 43,8%). Según se reporta en otras latitudes, de todos los casos de LNH se presentan entre el 54 y 57,1%. Resulta similar a la obtenida en este estudio ⁽³²⁻³⁴⁾.

Las leucemias mieloides ocupan la segunda posición. Se presentaron 1304 casos, de los cuales 704 (53,9 %) se presentaron en hombres y 600 (46,1 %) se presentaron en mujeres. En otros países, del total de leucemias mieloides, entre el 50 a 55 %, aparecieron en el sexo masculino ^(5,33).

En el caso de las leucemias linfoides, ocupan la tercera posición en frecuencia con un total de 1067 defunciones por este grupo de patologías, de los cuales 573 (53,7 %) sucedieron en el sexo masculino y 494 (46,3%), en el sexo femenino; en EE.UU. y durante el año 2016 se estiman que el 60,4 % de las leucemias linfoides se presentaron en el sexo masculino. Esta esta patología es más frecuente en hombres. Pero, a nivel de este estudio, el porcentaje de casos fue mejor que en otras latitudes ⁽³²⁾.

El mieloma múltiple y otras neoplasias de células plasmáticas ocupan la cuarta posición con 987 defunciones reportadas. De esa cantidad, 554 (56,1 %) se reportaron en el sexo masculino, mientras que 433 (43,8%) se reportaron en mujeres. Lo anterior indica una mayor mortalidad para hombres, según reportan Teras et al.⁽⁵⁾. El 55,3 % de los casos, se presentan en el sexo masculino.

Finalmente, los LH ocupan la quinta posición con 441 casos reportados, de los cuales 246 (55,7 %) se presentaron en el sexo masculino, mientras que para el sexo femenino hubo 195 (44,2 %) casos. Se mantuvo un comportamiento similar a los demás grupos descritos anteriormente.

De los principales grupos de neoplasias agrupadas por quindenios, para el grupo de 0 a 14 años, la leucemia linfocítica ocupa la primera posición con un diferencia de 112 casos con la leucemia mielocítica, que se sitúa en la segunda posición. En países como EE. UU ⁽³⁵⁾; para este mismo grupo etario, la leucemia linfocítica ocupa la primera posición de mortalidad general por neoplasias con un 26 % de todas las muertes y, específicamente, de neoplasias hematológicas, que igualmente ocupa la primera posición. En segundo lugar, se encuentran los LNH. En la tercera posición se halla la leucemia mielocítica. En el presente estudio fue la segunda más frecuente.

El grupo etario de 30 a 44 años presenta a la leucemia mielocítica y LNH sin especificar como sus principales grupos de neoplasias en primer y segundo lugar, respectivamente. Es importante notar cómo los casos de LNH tienden a comportarse en esta población estudiada de forma similar, pero no igual a la reportada en la literatura internacional, en la cual la cantidad de casos aumenta con la edad y alcanza su máximo entre la tercer y cuarta década ⁽¹²⁾. La diferencia clave radica en que los LNH hasta los 74 años son la primera causa de mortalidad.

Otra tendencia importante la presenta el mieloma múltiple. En el grupo etario de 30 a 44 años aparece con 28 (4,4 %) defunciones y ocupa la sexta posición. Seguidamente, en el grupo de 45 a 59 años, presenta un aumento significativo y

pasa a ocupar la tercera posición con 209 casos (17,8 %) de los casos. Consecutivamente, en el siguiente grupo de 60 a 75 años se sitúa en la segunda posición con 476 casos (24,8 %) de las defunciones y, finalmente, llega a presentar 525 (28 %) de los casos en mayor de 75 años y ocupa nuevamente la segunda posición. Lo anterior describe un comportamiento que relaciona directamente la edad con el mieloma múltiple. Tal como se reportó anteriormente, la mayoría se diagnostica entre los 50 y 80 años con una media de 66 años, lo cual dicta que en Costa Rica se presenta un comportamiento similar a lo reportado y lo esperado, según la literatura internacional⁽¹²⁾.

Cuando se observa el comportamiento de la tasa de mortalidad, por región socioeconómica, se evidencia un comportamiento fluctuante de la tasa, pero con tendencia hacia el aumento. La región central presenta las tasas más altas y ahí es más notorio este comportamiento. Si se correlaciona con la figura que muestra la distribución por cantón, se nota cómo los cantones de Barva, Santa Bárbara, Belén, San Pablo, San Rafael, Coronado, Montes de Oca, Desamparados, Moravia, Goicoechea y Moravia presentan mayor mortalidad y, además, se encuentran dentro de un conglomerado importante en el Valle Central, que es una zona que se identificada como de alta contaminación. Además, presenta concentración importante de personas, lo cual hace sospechar una relación entre zonas contaminadas y neoplasias hematológicas. También, varios autores se refieren a la concentración de muertes por neoplasias hematológicas en zonas urbanas^(33,34). Tal como se mencionó anteriormente, los países y las regiones con alto niveles de contaminación

y desarrollo humano presentan las tasas más altas de incidencia y mortalidad por neoplasias hematológicas, lo cual impresiona al repetirse en este estudio.

Los cantones de Dota, Purriscal, Turrialba, Atenas, Alfaro Ruiz y Nandayure incluyen alta mortalidad. Pero, llama la atención cómo estos se salen del conglomerado principal y además se encuentra fuera de la gran área metropolitana.

Aunado a la información anterior, sobresale el hecho de que el cantón de Tilarán, el cual pertenece a la región chorotega, presentó la concentración más alta de mortalidad con 50 defunciones con una población de 19 600 personas. No existe un motivo claro ni algo con lo cual se pueda correlacionar en este momento esta información, porque se sale del patrón esperado en las situaciones de este estudio.

Cuando se observa la figura que muestra la mortalidad por causa específica, se identifica el LNH no específico como la principal causa con 1522 (24.7 %) defunciones. A nivel mundial, los LNH son el principal grupo de neoplasia hematológica con un 42 al 50 % de todas las neoplasias de origen linfoide ^(5,8,12). Es de vital importancia considerar que en este grupo fueron las patologías a las cuales se diagnosticó que se trataba de un LNH, pero no se logró identificar o no se reportó el subtipo histológico específico, lo cual no permite determinar si en este punto la distribución epidemiológica es similar a otros países y/o regiones.

El mieloma múltiple ocupa la tercera posición con 955 (15.5 %) defunciones. Según reporta el mieloma múltiple, representa el 17-19 % del total de neoplasias

hematológicas, lo cual según los datos obtenidos en este estudio se asemejan mucho a los reportado ^(5,12,33).

La leucemia mieloide aguda se reportó en 779 (12.6 %) de las defunciones, nuevamente según se reportó esta patología representa el 11,6 % de todas las neoplasias. Mantiene un porcentaje muy similar al obtenido en este estudio. ⁽³³⁾

La leucemia linfoblástica aguda ocupa la cuarta posición con 768 (12.4 %) de los casos. Cuando se compara con otros estudios internacionales, esta patología representa un 85 % de todas las leucemias infantiles. ^(12,33,35)

La enfermedad de Hodgkin presentó, en este estudio, 423 (6,9 %) del total de defunciones. Según datos reportados en otras latitudes, corresponde a 4 al 6 % de todas las neoplasias hematológicas. Se debe notar cómo ocurre un fenómeno similar, que en los LNH, en el cual tampoco se reporta el subtipo específico. Ello no permite compararlo con otras latitudes. ^(8,12,33)

La leucemia mieloide crónica ocupa la sexta posición con 368 (6 %) defunciones reportadas. A nivel mundial, esta patología representa entre el 4,7 y 5,8% de todas las neoplasias hematológicas. ^(5,32,33)

A partir de las cinco principales causas de muerte por neoplasias de origen linfoides, los LNH no específicos ocupan la primera posición; segundo lugar, el mieloma múltiple y la leucemia linfoblástica aguda, en tercera posición.

La literatura reporta que LNH representa hasta el 62 % de las neoplasias linfoides. Se trata de la neoplasia de origen linfoide más frecuente. Este porcentaje es muy superior al obtenido en este estudio. Además, cuando se observa el comportamiento de su tasa de mortalidad agrupada por quinquenios, se encuentra por encima de los 2 casos por 100 000 habitantes y cómo durante los años de este estudio mantuvo una tendencia hacia el aumento de la tasa⁽³³⁾.

El mieloma múltiple reportó el 21 % de las defunciones por neoplasias de origen linfoide. A nivel mundial, esta patología representa entre el 20 al 26 % de todas las defunciones por estas neoplasias. Se encontraron, en este estudio, porcentajes similares; además, cuando se observa el comportamiento de su tasa de mortalidad, se aprecia una clara tendencia hacia el aumento al pasar de 1.2 casos por cada 100 000 habitantes en el quinquenio 2000-2004 hasta los 2.6 casos por cada 100 000 habitantes en el periodo 2009-2010. ^(5,32)

La leucemia linfoblástica aguda fue la tercera más frecuente con el 17 % de todas las defunciones por neoplasias de origen linfoides. Además, cuando se observa el comportamiento de su tasa, se identifica un patrón hacia el aumento, pero menos notorio que en los casos anteriores.

Cuando se observa la cantidad de casos por otras neoplasias linfoides, este grupo corresponde al 13 % del total. Sin embargo, esta categoría representa a más de 30 subtipos neoplásicos que, de forma individual, no representan un porcentaje significativo.

La leucemia mieloide aguda fue la neoplasia de origen mieloide más frecuentemente reportada con un 59 % del total. A nivel mundial, se reporta de 17 al 21% ⁽³³⁾. Las tasas son más bajas que las reportadas en este estudio. Si se observa la tasa de mortalidad para esta patología, resulta evidente una tendencia marcada hacia el aumento. Se parte del quinquenio 2000-2004 de las 1.1 defunciones hasta registrar 1.4 defunciones en el quinquenio 2010-2014 ⁽³³⁾.

La leucemia mieloide crónica correspondió al 28 % de las defunciones por neoplasias de origen mieloide y ocupa la segunda posición. Internacionalmente, se reportan desde el 1,8 % hasta el 15 %. En este estudio se registró un porcentaje mayor ^(29,33).

CAPÍTULO VI
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1 CONCLUSIONES

- La tasa de mortalidad tiende hacia el aumento. A pesar de presentar fluctuaciones, el sexo masculino, independientemente de la causa, siempre presenta más defunciones si se compara con el sexo femenino. Esto se traduce en tasas más altas. Del total de todas las defunciones por neoplasias hematológicas, la mayoría correspondía al origen linfoides. Las personas con algún tipo de neoplasia hematológica, cuyas edades rondan desde los 0 hasta los 44 años, presentan tasas de mortalidad más bajas. Las personas mayores de 75 años sufren mayor mortalidad asociada a neoplasias hematológicas con tasas que llegan a superar los 100 casos por cada 100 000 habitantes.
- La causa de defunción varía según la edad con un comportamiento similar a lo reportado por la literatura internacional. Los linfomas no Hodgkin no específicos son el grupo de neoplasias hematológica que se identificó con mayor número de defunciones independientemente de la edad y sexo,

seguido de las leucemias mieloides, leucemias linfoides, mieloma múltiple y enfermedad de Hodgkin no específico.

- Para la población de menores de un año hasta los 29 años, las leucemias linfoides son la causa más frecuente de defunción.
- El mieloma múltiple aparece, por primera vez, en el grupo de 30 a 44 años y conforme avanza la edad, aumentan los casos hasta llegar a ocupar la segunda posición en mayor de 75 años.
- El Valle Central presenta la tasa con el comportamiento más estable y, a su vez, es la más alta registrada. La mayoría de defunciones por neoplasias hematológicas se registraron en personas que procedían de cantones de dicha área.
- El cantón de Tilarán, que pertenece a la región chorotega, presentó la concentración más alta de defunciones por neoplasias hematológicas, pero llama la atención que se encuentra lejos del Valle Central y rodeado de zonas donde no se documentó una concentración importante.
- Los LNH no específicos son la principal causa particular de defunciones por neoplasias hematológica seguido del mieloma múltiple, leucemia mieloide aguda y leucemia linfoblástica aguda. Llama la atención la gran cantidad de LNH no específicos que se reportaron.

- Las neoplasias de origen linfoide, los LNH no específicos ocupan la primera posición y presentan una tasa con tendencia hacia el aumento en los años de este estudio. El mieloma múltiple ocupó la segunda posición y la tasa muestra una clara tendencia hacia el aumento. Mientras tanto, la leucemia linfoblástica aguda fue el tercer subtipo más frecuente y, de nuevo, presentó una tendencia de la tasa hacia el incremento.
- La leucemia mieloide aguda es la principal neoplasia de origen mieloide y, además, cuando se observa la tasa de mortalidad se documenta una tendencia significativa hacia el aumento de la misma; en segundo lugar, se encuentra la leucemia mieloide crónica, la cual presenta una tendencia hacia la disminución de la tasa. Las demás neoplasias de origen mieloide presentaron un comportamiento estable de la tasa, sin presentar variaciones significativas.

6.2 RECOMENDACIONES

- Observar el comportamiento del grupo de neoplasias en estudio, para ello, se recomienda a estudiantes de Medicina o médicos graduados continuar con parámetros similares a los aplicados en la presente investigación para ofrecer las actualizaciones pertinentes.
- Crear una base de datos electrónica con los resultados a fin de facilitar y simplificar el acceso a la información y que, en un futuro, se pueda utilizar como base en nuevas investigaciones.
- Impartir, al menos, anualmente charlas en el primer nivel de atención dirigidas personal médico y de Enfermería con el objetivo de educar y actualizar su la problemática y cómo identificar o sospechar de casos potencialmente.
- Implementar murales o charlas educativas, en donde la población se pueda informar acerca del tema de las neoplasias hematológicas, los factores de

riesgo implicados, las formas de diagnóstico y los síntomas que pueden presentar, de una forma sencilla y práctica, para favorecer todos los niveles educativos de la población.

- Practicar, en personas de 30 años o más, un examen físico detallado, en busca de adenopatías y/o masas que pueden ser sugerentes de alguna alteración hematológica.
- Se recomienda la creación de una guía de neoplasias hematológicas, por parte de la CCSS, que dirija principalmente al primer nivel de atención para tener un resultado objetivo y cuantificable de la realización de los tamizajes, por medio del médico general, y así incrementar la detección temprana y disminuir la mortalidad por estas patologías.
- Se recomienda fortalecer la educación sobre estas patologías al personal de salud y población en general, que habitan los cantones de Turrialba, Dota, Purriscal, Alfaro Ruiz, Nandayure y Tilarán, puesto que presentaron tasas de mortalidad muy altas y se encuentran fuera del gran conglomerado de los cantones del Valle Central. Ello puede dificultar el acceso a la atención más temprana de su patología.
- Se recomienda un estudio específico en los cantones de Turrialba, Dota, Purriscal, Alfaro Ruiz y Nandayure, porque se logró evidenciar un conglomerado significativo de aumento de la mortalidad en esta zona con el fin de identificar algún factor de riesgo desencadenante.

- Se recomienda un estudio específico en el cantón de Tilarán, el cual posee la tasa de mortalidad más alta de todo el país, con el fin de encontrar posibles factores desencadenantes, que contribuyeron al aumento de esta tasa.

BIBLIOGRAFÍA

Bibliografía

1. Stewart W. Bernand y Wild P. Christopher. WHO: World Cancer Reporte 2014. Lyon Francia : International Agency for research cancer, 2014.
2. Alvarado Torres Guillermo. Boletín Estadístico de Incidencia de Tumores más frecuentes. San José, Costa Rica : Ministerio de Salud, 2015.
3. Alvarado Torres Guillermo Boletín Estadístico de Mortalidad por Tumores más frecuentes. San José, Costa Rica : Ministerio de Salud, 2015.
4. World Health Organization, GLOBOCAN . s.l. : WHO, 2012.
5. Lauren R. Teras et al 2016 US Lymphoid Malignancy Statistics by World Health Organization Subtypes. 6, s.l. : Cancer Journal for Clinics, 2016, Vol. 66.
6. Pérez Jaime José Carlos y Almaguer Gómez David Hematología: La sangre y sus enfermedades. Distrito Federal, México : McGraw-Hill, 2012.
7. Bonilla Jiménez Rafael. Historia e investigación de la leucemia en Costa Rica. 559, San José, Costa Rica : UCR, 2004, Vol. 52.
8. Hatton S. Chris et al. Hematología: Diagnóstico y tratamiento. Distrito Federal: El Manual Moderno S.A 2013.
9. Abbas Kumar Vinay, Abul K y Jon C Aster. Robbins: Patología Humana. Barcelona: Gea Consultoria Editorial S.L 2013.
10. Institute, National Cancer. cancer.gov. [En línea] National Cancer Institute, 2016. [Citado el: 23 de enero de 2017.] Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/nhl.html>.

11. Ministerio de Salud, Registro Nacional de Tumores . Situación Epidemiológica del Cancer en Costa Rica. San José, Costa Rica: s.n., 2015.
12. Dennis L. Kasper et al. Harrison's: Principles of internal Medicine. New York : McGraw Hill Education, 2015. Vol. 66.
13. Meza Cuervo Jose René et al. Enfermedad de Hodgkin: nuevos conceptos. 23, Habana: Revista Cubana de Hematología, 1999, vol. 5.
14. Menéndez Bellas Carmen. Linfoma de Hodgkin. 2, Madrid: Revista Española de Patología, 2004, Vol. 37. 129-138.
15. Casulo Carla y Rich Lynn. Linfoma de Hodgkin. New York : Lymphoma and Leukemia Society, 2014.
16. Armitage O. James, Gascoyne D. Randy y Lunning A. Matthew, Non-Hodgkin lymphoma. 12, s.l. : Elsevier, 2017, Vol. 32.
17. Basquiera Ana et al. Linfoma difuso de células grandes B. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Hematología, 2012.
18. Shahi Parham Khosravi y Manga Pérez Gumersindo. Linfoma B difuso de células Grandes. 127, Barcelona : Revista Clínica , 2006, Vol. 1.
19. E. Montserrat. Avances en la biología y el tratamiento del linfoma folicular. 1, Barcelona: Elsevier, 2006, Vol. 88.
20. Pasqualucci Laura et al. Genetics of Follicular Lymphoma Transformation. 160, s.l. : Cell reports, 2014, Vol. 6.
21. Freedman S, Arnold. Information: Follicular lymphoma: 2014 update on diagnosis and management. 4, s.l. : American Journal of Hematology, 2014, Vol. 89.
22. Zullo Angelo et al. Gastric MALT Lymphoma: old and new insights.. 1, Moderna, Italy : Annals of gastroenterology, 2014, Vol. 27.

23. Zucca Emanuele y Bertoni Francesco. The spectrum of MALT lymphoma at different sites: biological and therapeutic relevance. 17, s.l. : Blood, 2016, Vol. 127.
24. Yoshizo Kimura et al. Small cell variant of mantle cell lymphoma is an indolent lymphoma Characterized by bone marrow involvement. 9, s.l.: Japanese Cancer Association, 2011, Vol. 102.
25. Sociedad Argentina de Hematología. Leucemias Agudas.. 9, Buenos Aires: s.n., 2012, Vol. 43.
26. Lozano Jose Antonio; Leucemias agudas, 6, Buenos Aires: Elsevier, 2002, Vol. 25.
27. Sociedad Argentina de Hematología, Leucemia Mieloide Aguda. 13, Buenos Aires : s.n., 2013, Vol. 27.
28. Dohner Hartmut, Weisdorf J. Daniel y Bloomfiel D. Clara Acute Myeloid Leukemia. 1136, Germany : New England Journal of Medicine, 2015, Vol. 373.
29. Apperley, JF. Chronic myeloid leukemia.. 385, s.l. : Elsevier, 2015, Vol. 11.
30. Kohler BA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2007, featuring tumors of the brain and other nervous system. 9, s.l. : Journal of national cancer institute, 2011, Vol. 109.
31. RK Wadhera y SV Rajkumar. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance: a systematic review. 10, s.l. : Mayo Clinic Proc., 2010, Vol. 85.
32. American Cancer Society Inc. Cancer Facts & figures 2016. 320, Atlanta, Georgia : s.n., 2016.
33. Siegel Rebecca L, Miller D. Kimberly y Ahmedin Jemal. Cancer Statistics, 2016. 1, s.l. : Cancer journal of clinics, 2016, Vol. 66.

34. A Smith, D Howell, R Patmore, A Jack and E Roman. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. 1611, s.l. : British Journal of Cancer, 2011, Vol. 105.
35. Ward Elizabeth, DeSantis Carol, Robbins Anthony, Kohler Betsy, Ahmedin Jemal. Childhood and adolescent Cancer statistics 2, s.l. : Journal of Clinics cancer, 2014, Vol. 64.

GLOSARIO Y ABREVIATURAS

CMH: Células Madre Hematopoyéticas

EEUU: Estados Unidos de América

GB: Glóbulos Blancos

H E: Hematoxilina y Eosina

HIF-1: Factor Estimulador de Hipoxia

INEC: Instituto Nacional de Estadística y Censo

LGC: Leucemia Granulocíticas Crónica

LH: Linfoma de Hodgkin

LLC: Leucemia Linfoblástica Aguda

LLC: Leucemia Linfocítica Crónica

LLP: Linfoma de Células Pequeñas

LMA: Leucemia Mieloide Aguda

LMC: Leucemia Mieloide Crónica

LNH: Linfoma No Hodgkin

MM: Mieloma Múltiple

MO: Medula Ósea

NCI: National Cancer Institute

RNT: Registro Nacional de Tumores

SHR: Sistema Hematopoyético y Reticuloendotelial

SNC: Sistema Nervioso Central

TPO: Factor de Crecimiento de Trombopoyétina

VEB: Virus de Epstein-Barr

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana

WCR: World Cancer Report

WHO: World Health Organization

ANEXOS

San José, 10 de abril del 2017.

Señores Departamento de Registro
Carrera Medicina y Cirugía
Universidad Hispanoamericana

Estimados señores:

El estudiante, Carlos Chaves Pérez, cédula de identidad número 115680342, me ha presentado para efectos de revisión y aprobación, el trabajo de investigación denominado **CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LA MORTALIDAD POR TUMORES MALIGNOS DEL TEJIDO LINFÁTICO, DE LOS ÓRGANOS ERITROPOYÉTICOS Y DE TEJIDOS AFINES EN COSTA RICA, 2000-2014**, el cual ha elaborado para optar por el grado académico de Licenciatura en Medicina y Cirugía.

He verificado que se han incluido las observaciones y hecho las correcciones indicadas, durante el proceso de tutoría y he evaluado los aspectos relativos a la elaboración del problema, objetivos, justificación; antecedentes, marco teórico, marco metodológico, tabulación, análisis de datos; conclusiones y recomendaciones.

Los resultados obtenidos por el postulante implican la siguiente calificación:

a)	ORIGINAL DEL TEMA	10%
b)	CUMPLIMIENTO DE ENTREGA DE AVANCES	20%
c)	COHERENCIA ENTRE LOS OBJETIVOS, LOS INSTRUMENTOS APLICADOS Y LOS RESULTADOS DE LA INVESTIGACION	28%
d)	RELEVANCIA DE LAS CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	17%
e)	CALIDAD, DETALLE DEL MARCO TEORICO	18%
TOTAL		93%

Por consiguiente, se avala el traslado de la tesis al proceso de lectura.

Atentamente,



Dra. Águeda Romero Zúñiga
Cédula 3-095-0808
Carné médico 6829

DECLARACION JURADA

Yo Carlos Chaves Pérez, cedula de identidad número 1 1568 0342, en condición de egresado de la carrera de medicina y cirugía de la Universidad Hispanoamericana, y advertido de las penas que la ley castiga el falso testimonio el perjuicio, declaro bajo fe del juramento que dejo rendido en este acto, que mi trabajo de graduación, para optar por el título de licenciatura en medicina y cirugía; titulado: **CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LA MORTALIDAD POR TUMORES MALIGNOS DEL TEJIDO LINFÁTICO, DE LOS ÓRGANOS ERITROPOYÉTICOS Y DE TEJIDOS AFINES EN COSTA RICA, 2000-2014:** Es una obra original y para su realización he respetado todo lo preceptuado por las Leyes Penales, así como la Ley de Derechos de autor y Derechos conexos, número 6683 del 14 de octubre de 1982 y sus reformas, publicada en la Gaceta número 226 del 25 de noviembre de 1982, especialmente el número 70 de dicha ley en el que se establece. "es permitido citar a un autor, transcribiendo los pasajes permitentes siempre que estos no sean tantos y segundos que puedan considerarse como una producción simulada y sustancial, que redunde en perjuicio del autor de la obra original" así mismo, que conozco y que la Universidad se reserva el derecho de protocolizar este documento ante notario público. Firmo, en fe de lo anterior, en la ciudad de San José, Barrio Aranjuez, sede de la Universidad Hispanoamericana el diez de abril del dos mil diecisiete.

Carlos Chaves Pérez

Carlos Chaves Pérez

1 1568 0342

San José, 24 de abril del 2017

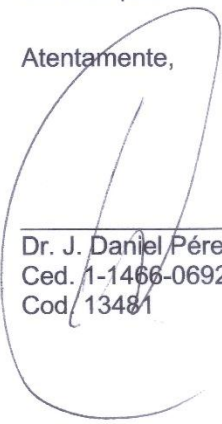
Srs.
Departamento de Registro
Universidad Hispanoamericana
Presente

Estimado señor: El estudiante Carlos Chaves Pérez; cédula de identidad número: 115680342, me ha presentado, para efectos de revisión y aprobación, el trabajo de investigación denominado: "**CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LA MORTALIDAD POR TUMORES MALIGNOS DEL TEJIDO LINFÁTICO, DE LOS ÓRGANOS ERITROPOYÉTICOS Y DE TEJIDOS AFINES EN COSTA RICA, 2000-2014**". El cual ha elaborado para optar por el grado de Licenciatura en Medicina y Cirugía.

He revisado y he hecho las observaciones relativas al contenido analizado, particularmente, lo relativo a la coherencia entre el marco teórico y el análisis de datos; la consistencia de los datos recopilados y, la coherencia entre estos y las conclusiones; asimismo, la aplicabilidad y originalidad de las recomendaciones, en términos de aporte de la investigación. He verificado que se han hecho las modificaciones correspondientes a las observaciones indicadas.

Por consiguiente, este trabajo cuenta con mi aval para ser presentado en la defensa pública.

Atentamente,



Dr. J. Daniel Pérez F
Ced. 1-1466-0692
Cod. 13481

Heredia, 28 de abril del 2017

**Dirección Académica
Medicina y Cirugía
Universidad Hispanoamericana
S.O.**

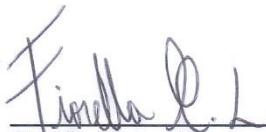
Estimados/as señores/as:

El estudiante, Carlos Eduardo Chaves Pérez, portador de la cédula de identidad número 1-1568-0342, me ha presentado para efectos de corrección de estilo, en mi calidad profesional de graduada de Licenciatura en Filología Española y Profesora en la Enseñanza del Castellano y la Literatura por la Universidad de Costa Rica, el trabajo de investigación denominado **“CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LA MORTALIDAD POR TUMORES MALIGNOS DEL TEJIDO LINFÁTICO, DE LOS ÓRGANOS ERITROPOYÉTICOS Y DE TEJIDOS AFINES EN COSTA RICA, 2000-2014”**, el cual ha elaborado para optar por el grado académico de Licenciatura en Medicina y Cirugía.

He revisado, de acuerdo con los lineamientos vigentes de corrección de estilo señalados por la Real Academia Española, aspectos de estructura gramatical, acentuación, ortografía, puntuación y vicios de dicción, que se trasladan al escrito y he verificado que se hayan realizado todas las correcciones indicadas en el documento.

Por consiguiente, este trabajo se encuentra listo para ser presentado oficialmente a la Universidad Hispanoamericana.

Atentamente,



Prof. Fiorella Monge Lezcano
Licda. Filología
U. C. R.

Fiorella Monge Lezcano
Licenciada en Filología Española y Profesora en la Enseñanza del Castellano
y la Literatura, UCR
Carné profesional: 030599
Colegio de Licenciados y Profesores en Letras, Filosofía, Ciencias y Artes
Teléfono celular: 85-33-29-35

San José, 16 de mayo de 2017.

**Señores
Departamento de Registro
Carrera Medicina y Cirugía
Universidad Hispanoamericana**

Estimados señores:

El estudiante **Carlos Chaves Pérez**, cédula de identidad número 1-1568-0342, me ha presentado para efectos de revisión y aprobación, el trabajo de investigación denominado **CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LA MORTALIDAD POR TUMORES MALIGNOS DEL TEJIDO LINFÁTICO, DE LOS ÓRGANOS ERITROPOYÉTICOS Y DE TEJIDOS AFINES EN COSTA RICA, 2000-2014**, el cual ha elaborado para optar por el grado académico de Licenciatura en Medicina y Cirugía.

He verificado que se han incluido las observaciones y hecho las correcciones indicadas, durante el proceso de defensa pública, por consiguiente, este trabajo cuenta con mi aval para la entrega de los documentos finales.

Atentamente,



Dra. Águeda Romero Zúñiga
Cédula 30295-808
Código médico 6829