



Epidemiología de las leucemias de adultos en Bolivia



Unidad de Biología Celular Italo - Boliviano
Facultad de Medicina, UMSA
2da Edición, 2021

Ricardo Amaru



Ricardo Amaru M.D.
Oncohematólogo / Biólogo Molecular
Profesor, Facultad de Medicina, UMSA, Bolivia
Académico, Academia Nacional de Ciencias de Bolivia
Académico, Academia Boliviana de Medicina

Abril 2021
La Paz, Bolivia

Depósito legal:
4-1-1971-2021
ISBN:
978-9917-0-0880-4

Portada:

Obras de Rosmery Mamani Ventura.
Artista contemporánea de la pintura boliviana



Contraportada:

Pacientes con leucemia del Programa de tratamiento gratuito GIPAP (Glivec International Patient Assistance Program)

ISBN: 978-9917-0-0880-4



DEDICATORIA

A todos los médicos y personal de salud dedicados a la oncohematología, por su apasionada labor de atención al paciente, virtud de humanidad y gran capacidad profesional; todos encarando vicisitudes, pero con la incesante convicción de optimizar el diagnóstico, tratamiento, rehabilitación y cuidado de los pacientes con leucemia.

A las fundaciones, asociaciones y voluntariados contra el cáncer por su incansable espíritu de lucha y compromiso social para desarrollar estrategias orientadas a coadyuvar en la prevención, acompañamiento, establecimiento de políticas públicas y reinserción social de las personas con cáncer.

COOPERANTES Y ASESORES



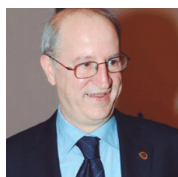
Dr. Francesco Tafuri
Embajador de Italia en Bolivia



Dr. Plácido Vigo
Exembajador de Italia en Bolivia



Dr. Angelo Benincasa
Director, Agencia Italiana para la Cooperación al Desarrollo



Silvano Manzoni
Presidente, Asociación Paolo Belli, Italia



Prof. Alessandro Rambaldi M.D.
Universidad de Milán, Italia
Director, Departamento de Hematología-Oncología, Ospedale Giovanni XXIII, Italia



Prof. Damiano Rondelli M.D.
Universidad de Illinois, EE.UU.
Director, División de Hematología y Programa de trasplante de médula ósea, UIC, EE.UU.



Prof. Giuseppe Masera M.D.
Director, Clínica Pediátrica del Hospital San Gerardo de Monza, Italia
Doctor Honoris Causa, Universidad Mayor de San Andrés, La Paz, Bolivia



Prof. Andrea Biondi M.D.
Director, Clínica Pediátrica, Universidad de Milán, Italia
Centro de Hemato-Oncología Pediátrica, Hospital San Gerardo de Monza, Italia



Prof. Gianni Tognoni
Director, Instituto de Investigaciones Farmacológicas Mario Negri, Milán, Italia
Doctor Honoris Causa, Universidad Mayor de San Andrés, La Paz, Bolivia

**UNIDAD DE BIOLOGÍA CELULAR
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS FUNCIONALES
FACULTAD DE MEDICINA, UMSA**



Prof. Ricardo Amaru Lucana
Jefe Unidad de Biología Celular



Lic. Emma Martha Mancilla Flores
Carrera de Estadística, Facultad de Ciencias Puras y Naturales
Responsable Análisis e Interpretación de Datos



Dra. Maria Julieta del Rosario Luna Leyza. MSc.
Responsable Laboratorio de Citometría de Flujo



Dr. Teddy Quispe Soto. MSc.
Responsable Laboratorio de Terapia Celular



Dra. Silvia Eugenia Mancilla Rivera. MSc.
Responsable Laboratorio de Biología Molecular



Dr. Juan Carlos Valencia Tola. MSc.
Investigador Asistente



Tec. Luis Felipe Mamani Jallasi
Investigador Asistente



Lic. Daniela Patón Mamani
Responsable de Corrección y Estilo



Lic. Jhonny A. Ticona Limachi
Responsable de Diseño y Diagramación

CONTENIDO

Presentación

Prólogo

Introducción

I Epidemiología de las leucemias de adultos en Bolivia

1. Epidemiología de las leucemias de adultos en Bolivia: estudio de 1842 casos.....17

II Tipos de leucemias de adultos en Bolivia

2. Leucemia Linfoblástica Aguda en adultos.....29
3. Leucemia Mieloblástica Aguda en adultos.....41
4. Leucemia Aguda de Fenotipo Mixto en adultos.....53
5. Leucemia Linfocítica Crónica.....59
6. Leucemia Mieloide Crónica de adultos.....69
7. Enfermedades Mieloproliferativas Crónicas.....81

III Estudios epidemiológicos complementarios

8. Incidencia de LLA-T en la población boliviana.....91
9. Epidemiología del Síndrome Mielodisplásico en Bolivia.....97

PRESENTACIÓN

Agradezco en primer lugar la deferencia que el Profesor Amaru ha tenido hacia mi persona al proponerme escribir esta presentación del libro, que es para mí un sumo honor. Felicito al Profesor junto a su equipo por haber realizado este importantísimo estudio sobre Epidemiología de las leucemias de adultos en Bolivia.

Se trata de una publicación científica única en el país que ofrece análisis estadísticos, epidemiológicos y características de las leucemias de adultos (mujeres y hombres) en todo el territorio nacional. La importancia de este estudio reside en primer lugar en su exclusividad, no existen otros estudios científicos de esta magnitud, y sucesivamente en la información que brinda sobre el panorama de las leucemias de adultos en Bolivia que es perfectamente comparable con los datos a nivel mundial.

En calidad de Director de la Agencia Italiana para la Cooperación al Desarrollo, Sede de La Paz, he tenido el placer de conocer personalmente al Profesor Amaru y apreciar su pasión por lo que hace y el esfuerzo que junto a su equipo pone para alcanzar resultados tan asombrosos.

Con el Profesor Amaru, hemos trabajado para el fortalecimiento del laboratorio de la Unidad de Biología Celular de la Facultad de Medicina de la Universidad Mayor de San Andrés. Si bien esta instancia tiene una larga trayectoria de trabajo en la implementación del Programa Nacional de Diagnóstico de Leucemias, en el 2017 la cooperación italiana con una donación ha podido contribuir al potenciamiento y recualificación del laboratorio mediante la adquisición de equipamiento moderno de alta tecnología, único en Bolivia, en el marco del “Programa de fortalecimiento de las estrategias de prevención y diagnóstico especializado de patologías oncohematológicas en Bolivia”

Con la Unidad de Biología Celular de la Universidad Mayor de San Andrés fortalecida y el empeño sobresaliente del grupo de profesionales que ahí trabajan, se ha logrado que la población boliviana no necesite dejar el país para obtener un diagnóstico preciso y de alta calidad como el que ofrece este laboratorio.

En tal sentido, me alegra enormemente ver que entre los productos que nacen del meticuloso y dedicado trabajo del Profesor Amaru y su equipo se encuentra el presente libro, con toda seguridad será apreciado y sobretodo aprovechado por profesionales del mundo científico.

Estoy seguro que el libro será una herramienta muy importante de referencia para otros estudios del mismo sector, ya que representa la situación real de las leucemias de adultos en Bolivia; asimismo, para que otros estudiosos puedan seguir los pasos del incansable y admirable Profesor Amaru. Mi más sincera felicitación al Autor.



Dr. Angelo Benincasa

Director, Agencia Italiana para la Cooperación al Desarrollo

PRÓLOGO

Es para mí un verdadero privilegio poder referirme a un colega que desde su llegada al país ha puesto en práctica, junto a un grupo de profesionales jóvenes y competentes, su deseo de investigar y publicar experiencias y evidencias referidas al cáncer en general y a las leucemias en particular.

La epidemiología del cáncer es el estudio de los factores que se inmiscuyen, como una forma de inferir posibles tendencias y orígenes, conlleva emplear métodos epidemiológicos que permiten identificar la causa y consiguientemente desarrollar tratamientos mejorados.

El cáncer sigue aumentando su número de víctimas. En 2020, alcanzó a 19,3 millones de personas y se cobró 10 millones de vidas en el mundo convirtiéndose en la segunda causa de muerte, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), y se advirtió que los nuevos casos aumentarían casi un 50 % más en 2040. Al igual que en el resto del mundo, el cáncer es la segunda causa principal de muerte en la región de las Américas; en 2020, se diagnosticó 4 millones de casos nuevos y alrededor de 1,4 millones de personas murieron por la enfermedad ese año. No obstante, el avance de este mal, la agencia de la ONU recalcó que muchos tipos de cáncer tienen grandes probabilidades de curarse si se diagnostican y tratan oportuna y adecuadamente.

Durante esta pandemia por Covid-19, los problemas sobre la falta de acceso a diagnósticos y tratamientos asequibles se han agudizado, sobre todo en los países de ingresos bajos y medios, lo que tendrá un impacto en el número de muertes por cáncer en los próximos años. “El cáncer no tiene que ser nunca una sentencia de muerte, tampoco durante la pandemia de Covid-19”, es lo que yo creo.

El cáncer, además de ser una amenaza a la salud, tiene un gran impacto económico, se cifró en 1160 billones de dólares el 2010 y esto ha continuado aumentando.

Ante este panorama sumamente complejo y desalentador, surgen iniciativas como las de esta publicación que, muestran 20 años de trabajo de la Unidad de Biología Celular de la Facultad de Medicina de la UMSA realizando diagnóstico de leucemias a todos los pacientes pediátricos y pacientes adultos de hospitales públicos de Bolivia, años que sustentan esta publicación y sus hallazgos, con seguridad serán de enorme utilidad para el diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de las leucemias en nuestro país.

El cáncer y las leucemias en particular son un desafío que debemos enfrentar todos, esté tipo de trabajos nos alientan a mantener viva la esperanza en nuestras instituciones y en nuestros profesionales. Es fundamental promover de manera conjunta la prevención, el diagnóstico precoz, la innovación terapéutica y la optimización de los recursos sanitarios disponibles.

La lucha es dura, a tiempo de felicitar al Dr. Ricardo Amaru y a su equipo de investigadores, les aliento a mantener esta línea de investigación cuyo aporte al conocimiento de esta enfermedad será la base de la lucha permanente contra este flagelo; en espera de mejores días para la salud de nuestra población boliviana.



Dr. Ramiro Narváez

Director del Servicio Departamental de Salud, La Paz

INTRODUCCIÓN

Los primeros diagnósticos de leucemia conforme a técnicas estándar fueron efectuados en 1999 gracias al convenio entre la Facultad de Medicina de la Universidad Mayor de San Andrés (Bolivia), la Facultad de Medicina de la Universidad Milano-Bicocca (Italia) y la Asociación Paolo Belli de Bérgamo (Italia); fruto de ello, fue posible implementar a lo largo de este tiempo un laboratorio especializado en el diagnóstico de enfermedades oncohematológicas. A la fecha, más de 5000 pacientes bolivianos han sido favorecidos no solo con programas de diagnóstico accesibles y dirigidos, sino también en la gestión de programas de apoyo para pacientes en tratamiento (GIPAP para Bolivia desde el 2004).

El libro Epidemiología de las leucemias en Bolivia en su primera edición, en 2015, albergó los análisis de leucemias tanto pediátricas como de adultos en forma conjunta; sin embargo, debido a la cantidad impresionante de información y por las características de las leucemias en nuestro contexto, se decidió desglosar dos volúmenes para esta segunda edición. El primer volumen ha sido consignado a las leucemias de niños y, el segundo destinado a las leucemias de adultos. El volumen que tiene en sus manos, estimado lector, corresponde al estudio de la «Epidemiología de las leucemias de adultos en Bolivia».

La presente edición ha sido elaborada a partir de los registros de los últimos 20 años, de manera que el contenido está estructurado en relación con la incidencia y la frecuencia de tipos de leucemias en nuestra región; asimismo, cada capítulo acoge análisis contrastivos con datos publicados en otras regiones por otros grupos de estudio.

El primer apartado está centrado en describir las características epidemiológicas de las leucemias de adultos en Bolivia, se puntualiza sobre los tipos más frecuentes de leucemia considerando su incidencia por regiones (altiplano, valle y llano) así como por departamentos. Se comparan, además, las características biológicas y regionales propias de Bolivia con los datos de otros países.

El segundo apartado está orientado a escudriñar cada tipo de leucemia y los subsecuentes subtipos de mayor incidencia en pacientes adultos, considerando variables como sexo y grupos etarios, además de su incidencia tanto por departamentos como por regiones. A la par, se proporciona contrastes con datos de otros países.

El tercer apartado aborda estudios complementarios referidos a rasgos característicos sobre la leucemia en nuestro país, así, por ejemplo, la incidencia disminuida de la Leucemia Linfoblástica Aguda-T en relación con otros países o las características clínicas y moleculares de los pacientes adultos con Síndrome Mielodisplásico.

De esta manera, en este documento se presenta sistematizadamente la información extraída de la base de datos de la Unidad de Biología Celular de la Facultad de Medicina-UMSA, con la finalidad de proporcionar datos fidedignos y actualizados que sean de utilidad en el diseño de políticas públicas encauzadas a la lucha contra el cáncer en Bolivia.

EPIDEMIOLOGÍA DE LAS LEUCEMIAS DE ADULTOS EN BOLIVIA: Estudio de 1842 casos

Amaru Ricardo, Mancilla Emma, Mancilla Silvia, Quispe Teddy, Luna Julieta, Valencia Juan Carlos, Mamani Luis Felipe, Patón Daniela.

Unidad de Biología Celular, Facultad de Medicina, UMSA, La Paz-Bolivia.

Carrera de Estadística, Facultad de Ciencias Puras y Naturales, UMSA, La Paz-Bolivia.

INTRODUCCIÓN

El cáncer constituye un importante problema de salud mundial y se prevé que en el 2030 más de 1,6 millones de personas morirán por esta enfermedad ⁽¹⁾. En países con recursos económicos elevados, esta enfermedad es la primera causa de muerte ⁽²⁻⁴⁾; empero en Bolivia, así como en otros países de recursos económicos limitados, el cáncer ocupa el segundo lugar de las causas de muerte después de las enfermedades infectocontagiosas ⁽⁴⁻⁷⁾.

La leucemia es una neoplasia del tejido hematopoyético caracterizada por una alteración en la diferenciación, proliferación y apoptosis de células hematopoyéticas. Su etiología aún se desconoce, sin embargo, se han identificado varios factores de riesgo ambientales, incluidas la exposición a radiaciones ionizantes, petróleo y compuestos con benceno, que pueden provocar alteraciones en la médula ósea ^(8, 9). Así también, los pacientes con enfermedades de origen cromosómico (anomalías cromosómicas), como el síndrome de Down y el síndrome de Klinefelter, tienen mayor riesgo de presentar leucemia ⁽¹⁰⁻¹²⁾; y por otra parte, los virus tales como HTLV-1, HIV y EBV conforman la etiología de las leucemias linfoblásticas ⁽¹³⁻¹⁵⁾.

Esta neoplasia del tejido hematopoyético se encuentra entre las diez neoplasias más frecuentes en el mundo ⁽¹⁶⁾ y representa aproximadamente el 7% de los todos los cánceres. Tiene una distribución bimodal, con una edad máxima temprana de 4-5 años seguida de un segundo pico

alrededor de los 50 años ⁽¹⁷⁾. La incidencia total de todas las formas de leucemia es de 9,6 por 100.000 habitantes ⁽¹⁸⁾; dentro de esta, la leucemia mieloide aguda (LMA) es la leucemia aguda más común en adultos constituyendo el 80 % de casos, seguida por la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) con el 20 % ^(19, 20). La incidencia anual de la LMA es del 2,7 por 100.000 habitantes y de la LLA es de 1,5 por 100.000 ⁽¹⁷⁾. La Leucemia Mieloide Crónica (LMC) por su parte representa entre el 15 y 20 % de todas las leucemias, con una incidencia de 1 a 2 casos por cada 100.000 adultos ⁽²¹⁻²³⁾.

Los avances obtenidos en el diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de las leucemias constituyen uno de los logros más significativos para la medicina ⁽²⁴⁾. El tratamiento adecuado de las leucemias requiere de un diagnóstico preciso, y como tal la complejidad de dicho diagnóstico implica costos elevados y poco accesibles para la población en general ^(25, 26). Es por esto que, la Unidad de Biología Celular de la Facultad de Medicina de la Universidad Mayor de San Andrés, por medio de su Programa Nacional de Diagnóstico de Leucemias implementado desde 1999 ⁽²⁷⁾, cubre la imperante necesidad de diagnosticar con técnicas y tecnología estándar las enfermedades oncohematológicas de la población boliviana procurando costos reducidos y de mayor accesibilidad.

De esta manera, en el presente documento se describe datos de análisis estadísticos, epidemiológicos y características de las leucemias de adultos en Bolivia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo transversal de casos de leucemias diagnosticados en adultos. El estudio se realizó entre enero de 1999 y diciembre de 2019, se consideró pacientes adultos a personas con una edad mayor a 19 años.

Pacientes

Se analizó 1842 muestras de sangre venosa periférica (SVP) y médula ósea (MO) de adultos con diagnóstico de leucemia, provenientes de diferentes centros de salud de Bolivia. Las muestras fueron obtenidas en tubos vacutainer con EDTA y procesadas para análisis laboratorial en la Unidad de Biología Celular (UBC) de la Facultad de Medicina de la Universidad Mayor de San Andrés. Se recopiló datos clínico-epidemiológicos de la base de datos de la Unidad, que a su vez fueron corroborados con los informes originados a partir de las hojas de solicitud de estudio laboratorial debidamente llenadas.

Estudios de laboratorio

Los estudios laboratoriales fueron realizados conforme a protocolos institucionales. El estudio morfológico se realizó por tinción de May Grunwald-Giemsa y la inmunotipificación mediante citometría de flujo con un panel de ocho colores (FACsCanto II, Becton Dickinson) según parámetros proporcionados por el grupo *EuroFlow* (26, 28, 29).

Las muestras de pacientes con leucemia promielocítica aguda (LMA-M3), leucemia mieloide crónica (LMC) o neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMPC) [Policitemia Vera, Trombocitemia Esencial] fueron confirmados con estudios de biología molecular para detectar fusión PML-RAR α , transcritos BCR-ABL y mutación de JAK2 respectivamente.

Análisis estadístico

Se utilizó estadígrafos descriptivos tales como porcentajes, medidas de resumen, tasas y razones para establecer la frecuencia de las variables sociodemográficas de edad, sexo, departamento y zona geográfica de procedencia; respecto de

este último, se determinó agrupar a los distintos departamentos en Altiplano (La Paz, Oruro, Potosí), Valle (Cochabamba, Chuquisaca, Tarija) y Llano (Santa Cruz, Beni, Pando).

La distribución de grupos etarios se realizó considerando las recomendaciones de la OMS⁽³⁰⁾ y los casos diagnosticados según registros de la Unidad de Biología Celular (UBC)⁽³¹⁾. Asimismo, para el cálculo de tasas de incidencia, se empleó las estimaciones y proyecciones de población total según sexo y grupos quinquenales de edad proporcionados por CELADE- División de Población de la CEPAL que cubre el Período 1950-2100 (Revisión 2017)⁽³²⁾, así como las proyecciones de población 2000-2020 del Instituto Nacional de Estadística, INE-Bolivia (Revisión 2014).

La tabulación, el procesamiento de información y la generación de cuadros, gráficos y mapas fueron elaborados utilizando Microsoft Excel 2017, STATA 12.0, SPSS 21.0 y QGIS 3.2 (Sistema de Información Geográfica de código libre).

RESULTADOS

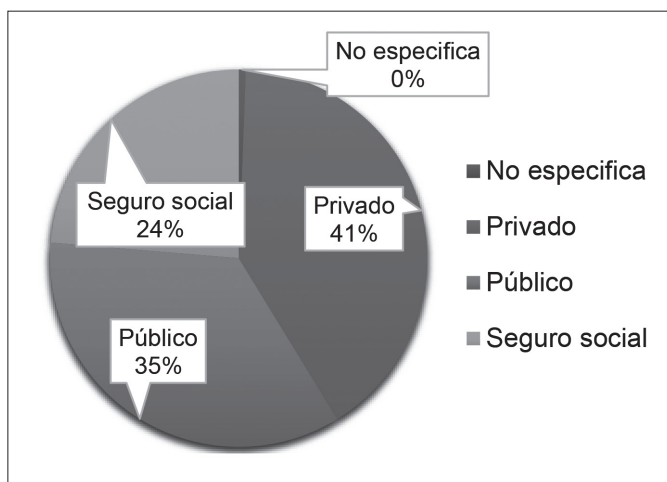
Cobertura en el diagnóstico de leucemias

La accesibilidad del programa de diagnóstico de leucemias instaurado por la Unidad de Biología Celular para todo el territorio boliviano posibilitó una amplia cobertura en el servicio a pacientes de los diversos sistemas de salud, se observó que la mayoría de ellos fueron remitidos por el Sistema de Salud Privado (41 %), seguido del Sistema Público de Salud (35 %) y en menor proporción por el Seguro Social (24 %). Gráfico 1.

Incidencia de las leucemias de adultos en Bolivia

Se registró un total de 1842 casos de leucemia en adultos, diagnosticados durante el periodo comprendido entre enero de 1999 a diciembre de 2019. Se evidenció que, el 54,9 % correspondió a varones y el 45,1 % a mujeres cuya razón hombre:mujer fue de 1.22:1. Los primeros grupos de edad – entre 20 a 49 años– fueron los más afectados (54,9 %), lo que equivale a decir que la mayor incidencia recayó en pacientes con edades

Gráfico 1. Distribución de pacientes diagnosticados según afiliación al Sistema de Salud, Bolivia 1999 – 2019



Fuente: Base de datos UBC, 1999 - 2019.

por debajo de los 50 años, los cuales fueron principalmente procedentes de las zonas del Altiplano y Valle (Cuadro 1).

Grupo etario con mayor incidencia

El grupo etario comprendido entre 20 a 34 años reflejó la mayor cantidad de casos (30,8 %) con predominio en los pacientes de sexo masculino (18,0 %). Por el contrario, la menor incidencia correspondió al grupo etario mayor a 80 años de edad donde también predominó en el sexo masculino (Cuadro 2).

Adicionalmente, la edad promedio de los pacientes fue de 48 años; al momento del diagnóstico, el 25 % de los pacientes tenía una edad menor a 31 años, el 50 % menor a 47 años y 75 % menor a 63 años de edad (Gráfico 2).

Zona geográfica y departamentos con mayor incidencia

Considerando la zona geográfica de procedencia, las muestras de los casos remitidos para el diagnóstico fueron en su mayoría provenientes de las zonas del Altiplano y Valle bolivianos, con predominancia en el sexo masculino (Gráfico 3). El elevado número de casos en dichas zonas está relacionado con la incidencia en los departamentos de La Paz y Cochabamba, donde se registró la mayor cantidad de casos (Cuadro 3).

Cuadro 1. Características sociodemográficas de adultos con leucemia en Bolivia, 1999 – 2019
(Número de casos y porcentaje)

SEXO		
Hombres	1011	54,9%
Mujeres	831	45,1%
Total	1842	100,0%
GRUPO DE EDAD		
20 - 34	567	30,8%
35 - 49	444	24,1%
50 - 64	409	22,2%
65 - 79	338	18,3%
80+	84	4,6%
Total	1842	100,0%
ZONA DE PROCEDENCIA		
Altiplano	666	36,2%
Valle	640	34,7%
Llano	536	29,1%
Total	1842	100,0%

Fuente: Base de datos UBC, 1999 - 2019

Entonces, considerando el departamento de procedencia, la mayoría de los casos fueron provenientes del eje troncal de Bolivia, Cochabamba con 519 casos (28,7 %), La Paz con 528 (28,7 %) y Santa Cruz con 506 (27,5 %); también fue significativo el número de casos procedentes de los departamentos de Oruro y Chuquisaca (Cuadro 3).

Tipos de leucemias en adultos

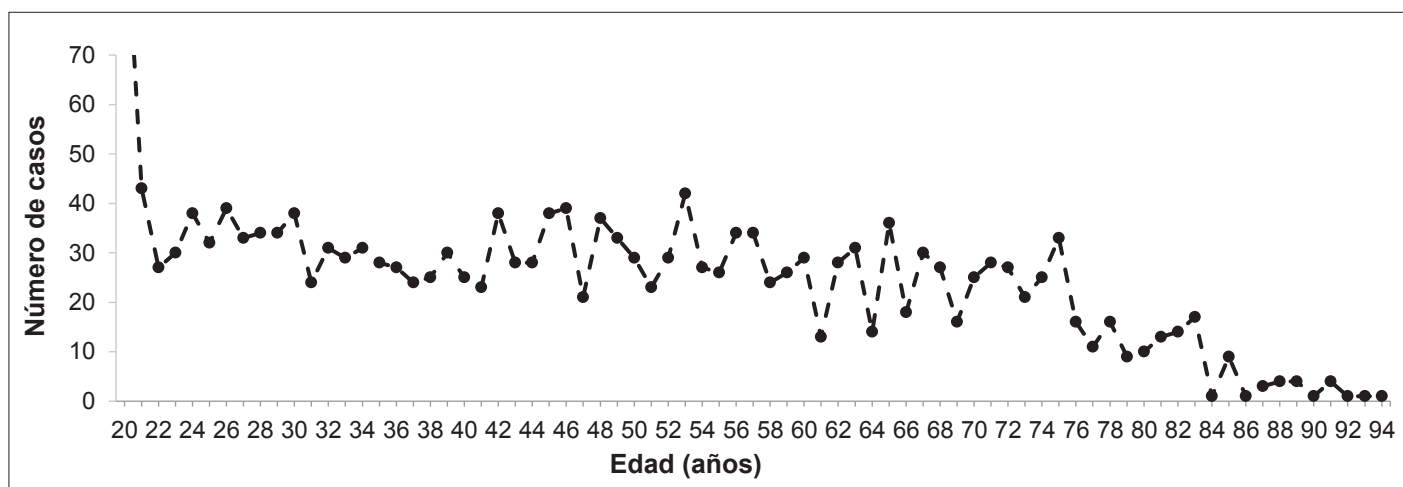
Al respecto de la incidencia de los tipos de leucemia diagnosticados en adultos, incluyendo genéricamente a las leucemias agudas, leucemias crónicas y enfermedades mieloproliferativas crónicas (PV/TE), se observó que la leucemia linfoblástica aguda (34 %), la leucemia mieloide aguda (29,6 %) y la leucemia mieloide crónica (25,2 %) fueron los tipos más frecuentemente observados; por el contrario, la menor frecuencia recayó en la leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas (PV/TE) y en mucho menor proporción la leucemia aguda de fenotipo mixto. Cuadro 4.

Cuadro 2. Distribución de casos por sexo y grupo etario según zona geográfica de procedencia, Bolivia 1999 – 2019 (En número de casos y porcentaje)

Zona de procedencia		Grupo de edad (años)					Total
		20 -34	35 - 49	50 - 64	65 - 79	80 +	
Altiplano	Hombres	121 (18,2%)	92 (13,8%)	80 (12,0%)	57 (8,6%)	15 (2,3%)	365 (54,8%)
	Mujeres	78 (11,7%)	91 (13,7%)	70 (10,5%)	49 (7,4%)	13 (2,0%)	301 (45,2%)
	Total	199 (29,9%)	183 (27,5%)	150 (22,5%)	106 (15,9%)	28 (4,2%)	666 (100,0%)
Valle	Hombres	98 (15,3%)	71 (11,1%)	77 (12,0%)	99 (15,5%)	18 (2,8%)	363 (56,7%)
	Mujeres	62 (9,7%)	62 (9,7%)	61 (9,5%)	73 (11,4%)	19 (3,0%)	277 (43,3%)
	Total	160 (25,0%)	133 (20,8%)	138 (21,6%)	172 (26,9%)	37 (5,8%)	640 (100,0%)
Llano	Hombres	113 (21,1%)	73 (13,6%)	54 (10,1%)	32 (6,0%)	11 (2,1%)	283 (52,8%)
	Mujeres	95 (17,7%)	55 (10,3%)	67 (12,5%)	28 (5,2%)	8 (1,5%)	253 (47,2%)
	Total	208 (38,8%)	128 (23,9%)	121 (22,60%)	60 (11,20%)	19 (3,50%)	528 (100,00%)
Total	Hombres	332 (18,0%)	236 (12,8%)	211 (11,5%)	188 (10,2%)	44 (2,4%)	1011 (54,9%)
	Mujeres	235 (12,8%)	208 (11,3%)	198 (10,7%)	150 (8,1%)	40 (2,2%)	831 (45,1%)
	Total	567 (30,8%)	444 (24,1%)	409 (22,2%)	338 (18,3%)	84 (4,6%)	1842 (100,0%)

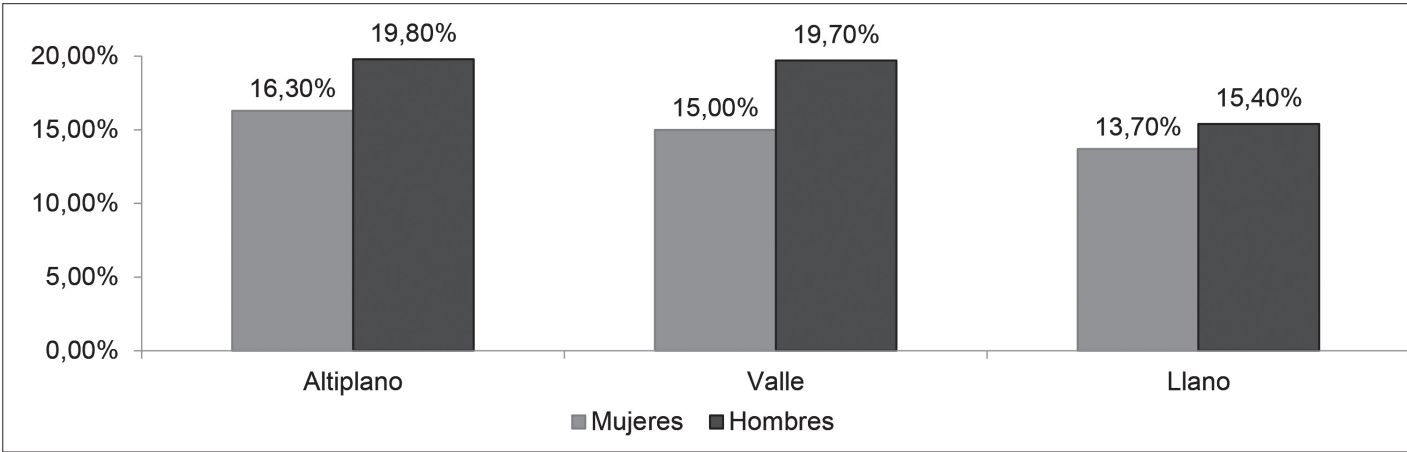
Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019.

Gráfico 2. Distribución de edad simple al momento de diagnóstico, Bolivia 1999 – 2019



Fuente: Base de datos UBC, 1999 - 2019.

Gráfico 3. Distribución de hombres y mujeres con leucemia según zona geográfica de procedencia, Bolivia 1999 – 2019



Fuente: Base de datos UBC, 1999 - 2019.

Cuadro 3. Distribución del número de casos por departamento según tipo de leucemia, Bolivia 1999 -2019

	SC	LP	CB	CH	OR	PT	TJ	BN	PA	Total	%
LLA	200	165	152	23	32	19	19	12	4	626	34.0
LLC	27	29	41	0	1	1	4	0	0	103	5.6
LMA	147	159	169	16	25	17	7	5	0	545	29.6
LMC	116	133	133	21	19	16	17	9	0	464	25.2
LAFM	1	3	1	0	0	0	0	0	0	5	0.3
PV/TE	15	39	33	3	5	3	1	0	0	99	5.3
Total	506	528	529	63	82	56	48	26	4	1842	100
%	27.5	28.7	28.7	3.4	4.5	3.0	2.6	1.4	0.2	100	

LLA: leucemia linfoblástica aguda, LLC: leucemia linfocítica crónica, LMA: leucemia mieloide aguda, LMC: leucemia mieloide crónica, LAFM: leucemia aguda de fenotipo mixto, PV/TE: policitemia vera o trombocitosis esencial.

Fuente: Base de datos UBC, 1999 – 2019.

Ahora bien, agrupando solo a las leucemias agudas, debido a su mayor ocurrencia como bien se sabe, la LLA correspondió al 53 % de los casos, LMA 46 % y la LAFM reflejó un porcentaje correspondiente con su inusual frecuencia (Cuadro 5).

Evolución de la incidencia de leucemias en adultos

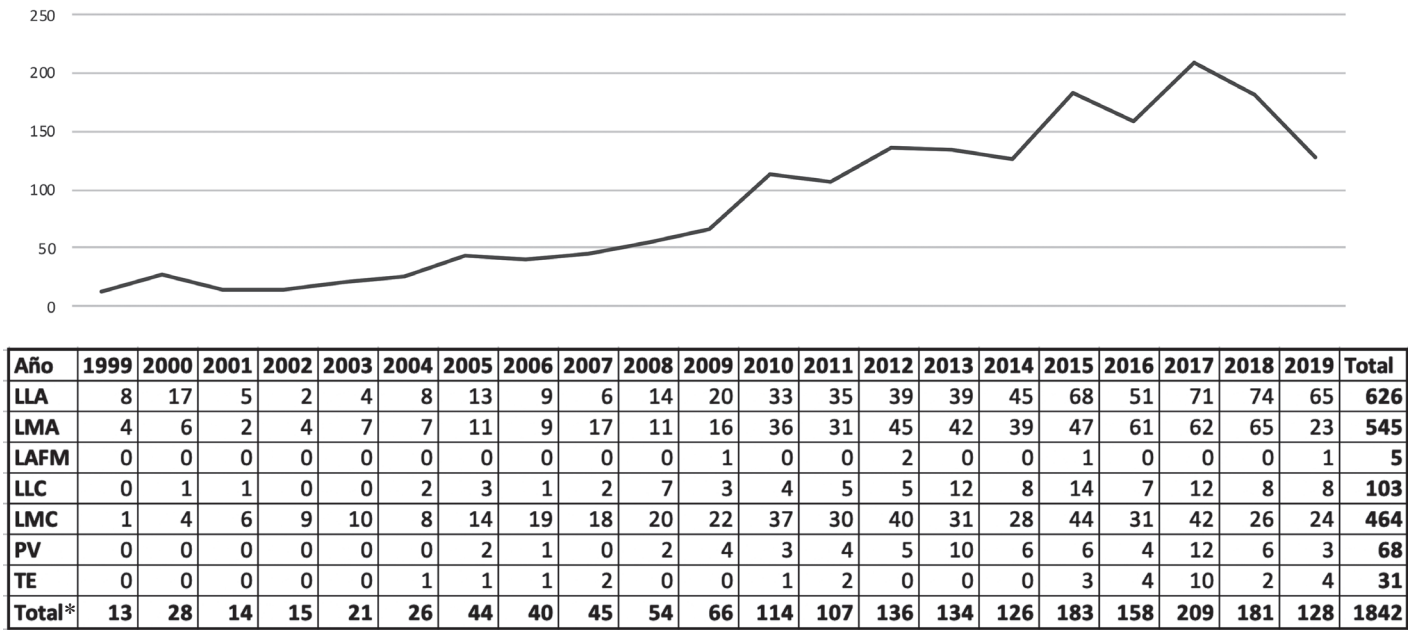
Se observó que, el número de casos diagnosticados tuvo un comportamiento mayormente ascendente a partir de la gestión 2010, la cúspide del comportamiento se suscitó durante la gestión 2017 con el mayor número de casos registrados (Gráfico 4).

Tasa de incidencia de las leucemias en adultos

La evolución por gestión de la tasa de incidencia de leucemia en adultos reflejó que, durante el intervalo de tiempo del estudio, el comportamiento de dicha tasa fue ascendente en general. Se observó incrementos notables a partir de la gestión 2005, así como una disminución abrupta en la gestión 2019 (Gráfico 5). La tasa de incidencia promedio fue de 1,18 por cada 100.000 habitantes adultos.

El comportamiento observado en la tasa de incidencia total (Gráfico 5) se replicó en la tasa de incidencia por sexo, con ligeras diferencias entre varones y mujeres (Gráfico 6). La tasa de incidencia promedio fue de 1,31 en hombres y 1,0 en mujeres.

Grafico 4. Evolución del número de casos diagnosticados por gestión, Bolivia 1999 - 2019



Total:* representa el número de casos de leucemias diagnosticadas por año. Las siglas LLA, LLC, LMA, LMC, LAFM y PV/TE son las mismas que las señaladas en el Cuadro 3. **Fuente: Base de datos UBC, 1999 - 2019.

Cuadro 4. Distribución de los tipos de leucemias diagnosticados según sexo, Bolivia 1999 – 2019
(En número de casos y porcentaje)

	Femenino	Masculino	Total	%
LLA	321	305	626	34,0
LLC	32	71	103	5,6
LMA	260	285	545	29,6
LMC	168	296	464	25,2
LAFM	2	3	5	0,3
PV/TE	48	51	99	5,3
Total	831	1011	1842	100,0
%	45,1	54,9	100,0	

Las siglas LLA, LLC, LMA, LMC, LAFM y PV/TE son las mismas que las señaladas en el Cuadro 3. **Fuente:** Base de datos UBC, 1999 - 2019.

Tasa de incidencia según grupo etario

Se advirtió un interesante comportamiento en la tasa de incidencia según grupos de edad. A lo largo de las diferentes gestiones, el cuarto grupo de edad comprendido entre 65 a 79 años reflejó una tasa de incidencia mayor en relación con los otros grupos etarios, con cierta influencia del subregistro entre las gestiones 1999 a 2004 que se

Cuadro 5. Frecuencia de leucemias agudas en adultos, Bolivia 1999-2019
(En número de casos y porcentaje)

	Femenino	Masculino	Total	%
LLA	321	305	626	53.2
LMA	260	285	545	46.4
LAFM	2	3	5	0.4
Total	583	593	1176	100
%	49.6	50.4	100	

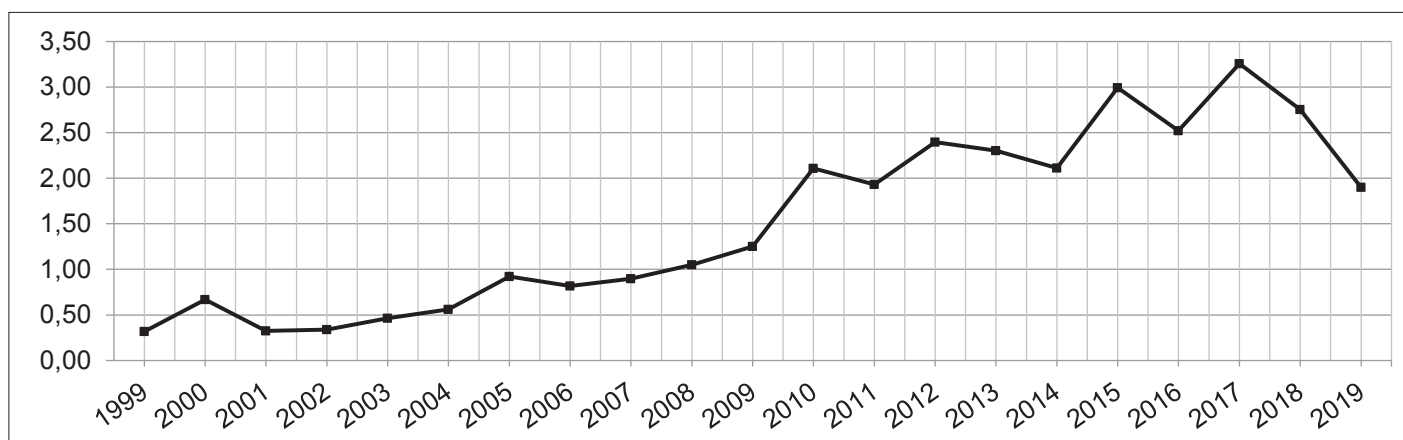
LLA: leucemia linfoblástica aguda, **LMA:** leucemia mieloide aguda, **LAFM:** leucemia aguda de fenotipo mixto. **Fuente:** Base de datos UBC, 1999 – 2019.

aluden al proceso de consolidación de Programa Nacional de Diagnóstico de Leucemias instaurado por la Unidad de Biología Celular (Cuadro 6 y Gráfico 7).

Tasa promedio por departamento

El promedio general de la tasa de incidencia de leucemias en adultos fue de 1,624 por 100.000 habitantes. Respecto de las tasas promedio por departamento, estas oscilaron entre un mínimo de 0,566 (en Pando) y un máximo de 4,134 (en Cochabamba) (Gráfico 8).

Gráfico 5. Evolución de la tasa de incidencia de leucemias en adultos según gestión, Bolivia 1999 – 2019
(Por 100.000 habitantes mayores de 19 años)



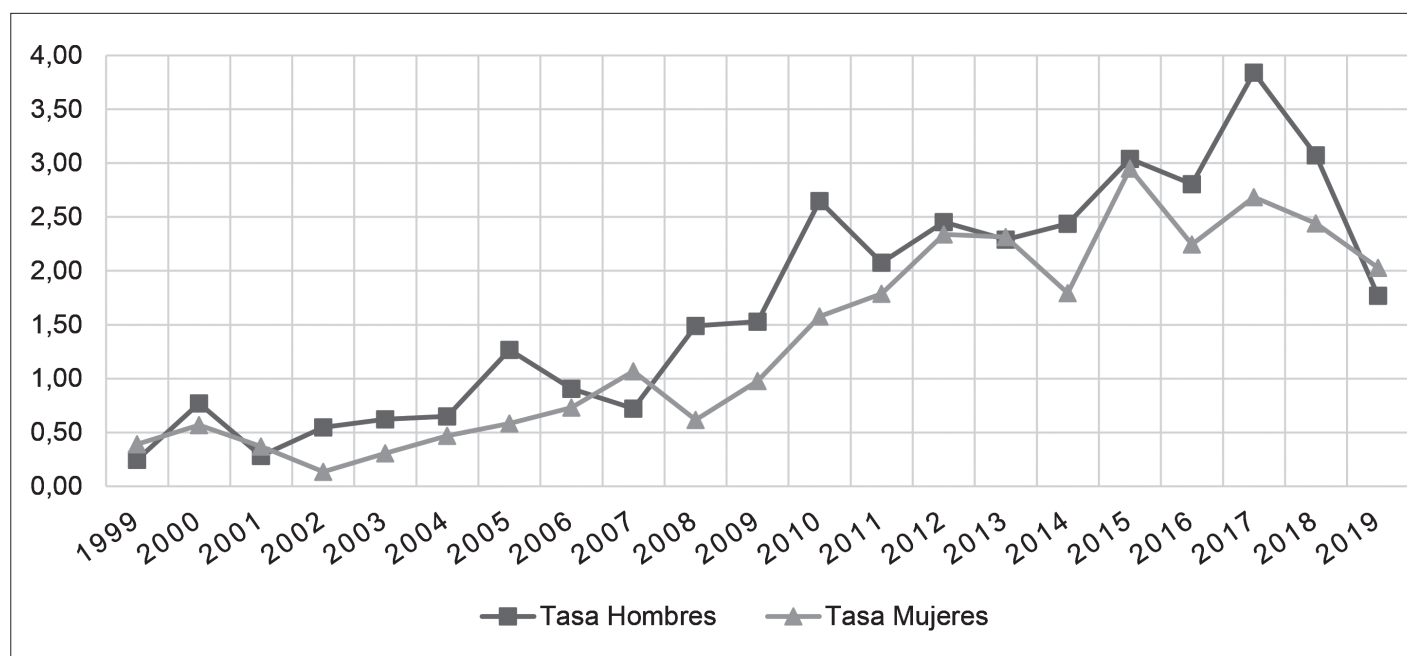
Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019. Estimaciones y proyecciones de la población total según sexo y grupos quinquenales de edad, CELADE- División de Población de la CEPAL Período 1950 - 2100 (Revisión 2017).

Cuadro 6. Tasa de incidencia de leucemias en adultos por grupo etario según gestión; Bolivia 1999 - 2019
(Por 100.000 habitantes mayores de 19 años)

Año	Grupo de edad (años)				
	20 - 34	35 - 49	50 - 64	65 - 79	80 +
1999	0,47	0,18	0,31	0,00	0,00
2000	0,61	0,87	0,77	0,29	0,00
2001	0,40	0,34	0,15	0,28	0,00
2002	0,39	0,33	0,15	0,55	0,00
2003	0,47	0,40	0,57	0,54	0,00
2004	0,46	0,77	0,56	0,53	0,00
2005	0,49	1,21	0,81	2,06	3,45
2006	0,53	0,88	0,78	2,01	2,14
2007	0,65	0,65	1,26	2,19	2,01
2008	0,89	0,70	1,10	2,60	2,82
2009	0,91	1,23	1,91	2,06	0,88
2010	1,30	1,86	3,73	3,97	3,33
2011	1,08	1,87	3,06	4,06	3,93
2012	1,76	1,88	3,64	4,56	4,47
2013	1,42	1,58	4,40	4,43	5,65
2014	1,32	1,71	3,43	4,13	5,38
2015	1,97	2,69	3,11	8,28	5,78
2016	1,83	2,22	2,43	6,94	3,68
2017	2,05	2,76	4,23	7,67	8,20
2018	1,98	1,79	4,10	6,76	4,48
2019	1,29	1,53	2,91	3,98	2,68

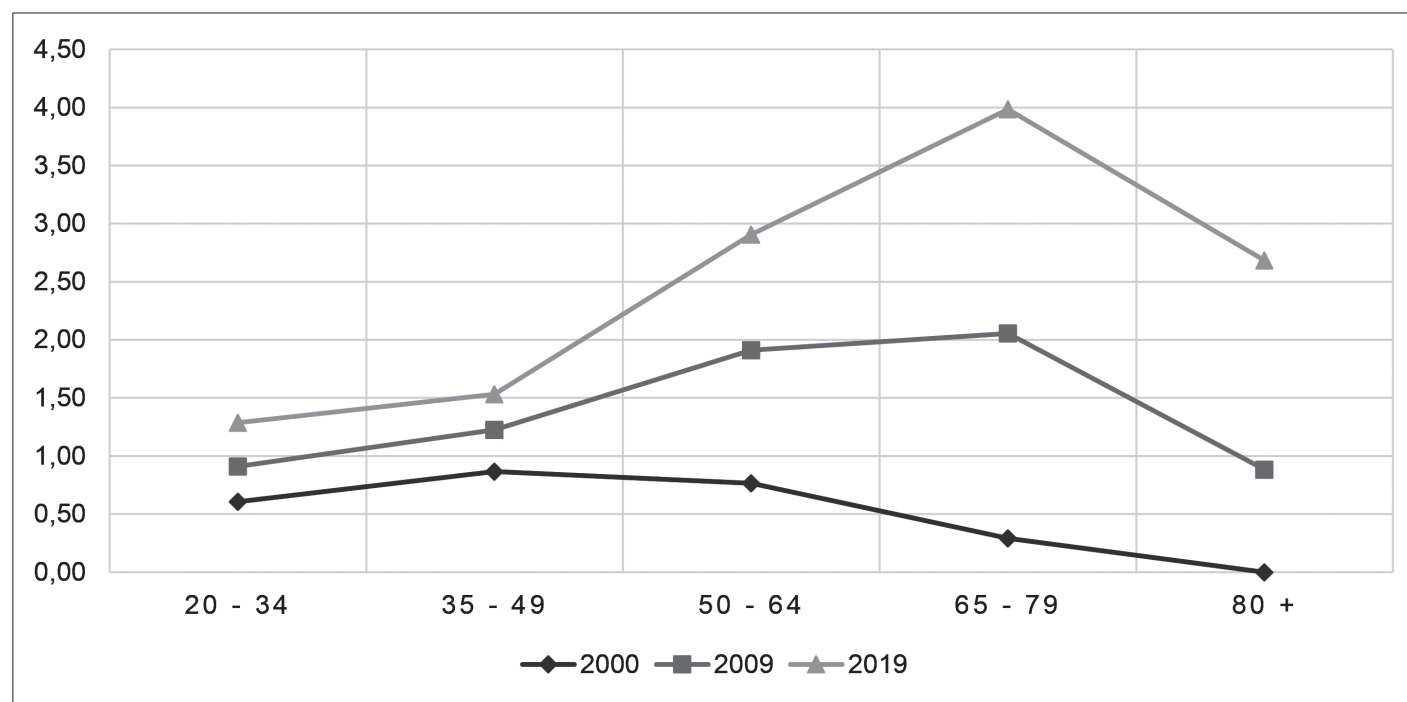
Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019. Estimaciones y proyecciones de la población total según sexo y grupos quinquenales de edad, CELADE- División de Población de la CEPAL Período 1950 - 2100 (Revisión 2017).

Gráfico 6. Evolución de la tasa de incidencia de leucemias en hombres y mujeres según gestión, Bolivia 1999 - 2019 (Por 100.000 habitantes mayores de 19 años)



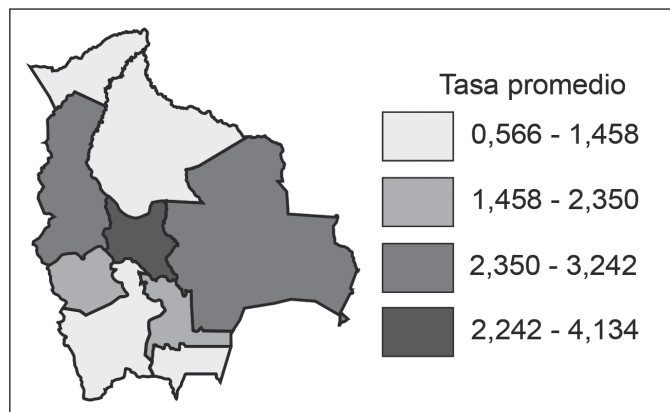
Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019. Estimaciones y proyecciones de la población total según sexo y grupos quinquenales de edad, CELADE- División de Población de la CEPAL Período 1950 - 2100 (Revisión 2017).

Gráfico 7. Comparación de las tasas de incidencia de leucemia en adultos según grupo etario, Gestiones 2000, 2009 y 2019 (Por 100.000 habitantes mayores de 19 años)



Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019. Estimaciones y proyecciones de la población total según sexo y grupos quinquenales de edad, CELADE- División de Población de la CEPAL Período 1950 - 2100 (Revisión 2017).

Gráfica 8. Tasa de incidencia promedio de leucemias en adultos por departamento, Bolivia 2012 - 2019
(por 100.000 habitantes mayores de 19 años)



Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019. INE - Bolivia: Proyecciones de población 2012-2020, Revisión 2014.

CONCLUSIONES

La implementación del Programa Nacional de Diagnóstico de Leucemias a lo largo de los últimos 20 años, por la Unidad de Biología Celular de la Facultad de Medicina-UMSA, ha permitido alcanzar una cobertura estimada del 75 % en el diagnóstico de esta enfermedad, estableciendo a su vez un registro de casos seguro, gradual y continuo.

Según el registro del número de casos diagnosticados, cuyas muestras de sangre y médula ósea fueron remitidas para estudio laboratorial desde distintos centros de salud en todo el territorio nacional, la mayor parte de pacientes provino del sector privado (41 %), seguido del sector público (35 %) y del seguro social (24 %), esto permitiría entrever que el sector público aún enfrenta limitantes para la atención de enfermedades de costo alto (enfermedades catastróficas), por lo que se requiere un apoyo contundente en ese sector.

Se conoce que la leucemia afecta al 1 % de las mujeres y al 1,5 % de los hombres durante su vida, además de ser la principal causa de muerte por cáncer en hombres menores de 40 años y en mujeres menores de 20 años ^(33, 34). Dicha información coincide con los datos obtenidos en nuestro estudio. En Bolivia, la incidencia de la

leucemia en adultos recae en los varones (55 %); asimismo, al respecto de la edad, las edades más comprometidas oscilan entre 20 y 34 años (31 %), esto probablemente por la baja expectativa de vida que tienen los bolivianos en relación con otros países.

La mayoría de los casos se encuentran en el eje troncal de Bolivia, Santa Cruz (27.5 %), La Paz (28.7 %) y Cochabamba (28.7 %). Cochabamba se constituye en el Departamento con más casos de leucemia en adultos, sobre todo considerando la población por departamento donde Cochabamba (1.175.359 habitantes adultos) alberga una menor población a la de La Paz (1.784.064 habitantes adultos).

Al respecto de los tipos de leucemia en adultos, reportes internacionales muestran que la mayor incidencia recae en el grupo de las agudas donde la LMA corresponde al 80 % y LLA al 20 % de todas las leucemias agudas ^(35, 36). Sin embargo, en Bolivia, la LMA representa el 46,4 % y la LLA constituye el 53,2 %; es probable que por la evolución aguda y severa que conlleva la LMA, los pacientes no logren tener suficiente tiempo para acceder el diagnóstico y fallezcan sin ser diagnosticados. Así también, de forma conjunta agrupando leucemias agudas, crónicas y enfermedades mieloproliferativas (PV/TE), la LLA (34 %) se constituye como la leucemia más frecuente en Bolivia.

Otro dato relevante tiene que ver con la policitemia vera (PV) la cual se presenta con más frecuencia en poblaciones residentes en la altura y no así en poblaciones cercanas a nivel del mar (La Paz 47 %, Cochabamba 35 % y Santa Cruz 18 %), más aún al considerar que La Paz y Santa Cruz tienen relativamente el mismo número de población adulta.

El número de casos de leucemia diagnosticados en adultos ha tenido un incremento constante, principalmente entre 2001 y 2017. La mayor cantidad de casos registrados se dio en la gestión 2014, no pudiendo ser relacionado con algún factor considerable. El promedio de incidencia en Bolivia es del 1,18 por cada 100 000 habitantes

mayores a 19 años; asimismo, el promedio según sexo corresponde a 1,31 en varones y 1 en mujeres, por cada 100.000 habitantes varones y mujeres respectivamente. Con relación a la tasa de incidencia promedio por departamento, Cochabamba alberga el 4,1 por 100.000 habitantes adultos.

La tasa de incidencia promedio (1,18 por cada 100.000 habitantes adultos) resulta ser diferente a la de otros países ^(37, 38), como en México donde la leucemia aguda en la población general es de 2/100.000 habitantes/año ^(37, 39).

Referencias

- de la Salud AM. Prevención y control de las enfermedades no transmisibles: aplicación de la estrategia mundial: informe de la Secretaría. Organización Mundial de la Salud; 2008.
- Goss PE, Lee BL, Badovinac-Crnjevic T, Strasser-Weippl K, Chavarri-Guerra Y, St Louis J, et al. Planning cancer control in Latin America and the Caribbean. *The Lancet Oncology*. 2013;14(5):391-436.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*. 2015;136(5):E359-E86.
- Curado MP, de Souza DLB. Cancer burden in Latin America and the Caribbean. *Annals of global health*. 2014;80(5):370-7.
- Rios Dalenz J. El cáncer en La Paz-Bolivia. Aspectos epidemiológicos y de patología geográfica *Elite* 2008; 14. 2008;73.
- Soberats FJS, Galbán PA, Vidal RMT. Mortalidad por cáncer en Cuba. *Revista Cubana de Salud Pública*. 2010;36:78-94.
- Aldaco-Sarvide F, Pérez-Pérez P, Cervantes-Sánchez G, Torrecillas-Torres L, Erazo-Valle-Solís AA, Cabrera-Galeana P, et al. Mortalidad por cáncer en México: actualización 2015. *cáncer*. 2018;85:1.
- Levine E, Bloomfield C, editors. Leukemias and myelodysplastic syndromes secondary to drug, radiation, and environmental exposure. *Seminars in oncology*; 1992.
- Austin H, Delzell E, Cole P. Benzene and leukemia. A review of the literature and a risk assessment. *American journal of epidemiology*. 1988;127(3):419-39.
- Mertens AC, Wen W, Davies SM, Steinbuch M, Buckley JD, Potter JD, et al. Congenital abnormalities in children with acute leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *The Journal of pediatrics*. 1998;133(5):617-23.
- Chessells J, Harrison G, Richards S, Bailey C, Hill F, Gibson B, et al. Down's syndrome and acute lymphoblastic leukaemia: clinical features and response to treatment. *Archives of disease in childhood*. 2001;85(4):321-5.
- Shaw M, Eden O, Grace E, Ellis P. Acute lymphoblastic leukemia and Klinefelter's syndrome. *Pediatric hematology and oncology*. 1992;9(1):81-5.
- Greaves M, Alexander F. An infectious etiology for common acute lymphoblastic leukemia in childhood? *Leukemia*. 1993;7(3):349-60.
- Mahieux R, Gessain A. HTLV-1 and associated adult T-cell leukemia/lymphoma. *Reviews in clinical and experimental hematology*. 2003;7(4):336-61.
- Oliveira PD, de Carvalho RF, Bittencourt AL. Adult T-cell leukemia/lymphoma in South and Central America and the Caribbean: systematic search and review. *International journal of STD & AIDS*. 2017;28(3):217-28.
- Pui C-H, Relling MV, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(15):1535-48.
- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2010;60(5):277-300.
- Cornell RF, Palmer J. Adult acute leukemia. *Disease-a-Month*. 2012;58(4):219-38.
- Juliussen G, Antunovic P, Derolf Å, Lehmann S, Möllgård L, Stockelberg D, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood*. 2009;113(18):4179-87.

20. Juliusson G, Karlsson K, Hallböök H. Population-based analyses in adult acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2010;116(6):1011-.
21. Aguilera DG, Tsimberidou AM. Dasatinib in chronic myeloid leukemia: a review. *Therapeutics and clinical risk management*. 2009;5:281.
22. Wong S-F. New dosing schedules of dasatinib for CML and adverse event management. *Journal of hematology & oncology*. 2009;2(1):1-9.
23. Schiffer CA. BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors for chronic myelogenous leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(3):258-65.
24. Viana MB, Fernandes RAF, De Carvalho RI, Murao M. Low socioeconomic status is a strong independent predictor of relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia. *International Journal of Cancer*. 1998;78(S11):56-61.
25. Oliveira BMD, Valadares MTM, Silva MR, Viana MB. Compliance with a protocol for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*. 2011;33(3):185-9.
26. Kalina T, Flores-Montero J, Van Der Velden V, Martin-Ayuso M, Böttcher S, Ritgen M, et al. EuroFlow standardization of flow cytometer instrument settings and immunophenotyping protocols. *Leukemia*. 2012;26(9):1986-2010.
27. Amaru R, Torres G, Peñaloza R, Miguez H, Velarde J, Huarachi N, et al. Epidemiología de las leucemias en Bolivia: 1473 casos enero 1999 a mayo de 2012. *Revista Médica La Paz*. 2012;18(1):9-19.
28. Del Vecchio L, Brando B, Lanza F, Ortolani C, Pizzolo G, Semenzato G, et al. Recommended reporting format for flow cytometry diagnosis of acute leukemia. *haematologica*. 2004;89(5):594-8.
29. Craig FE, Foon KA. Flow cytometric immunophenotyping for hematologic neoplasms. *Blood*. 2008;111(8):3941-67.
30. Organization WH. Recomendaciones mundiales sobre actividad física para la salud. 2010.
31. Amaru Lucana R, Peñaloza Imaña R, Miguez Vargas H, Torres Aldunate G, Quispe Soto T, Amaru Calzada A, et al. Epidemiología de las leucemias en Bolivia. Facultad de Medicina de la Universidad Mayor de San Andrés. 2015:17-9.
32. CEPAL N. Perspectivas de la población mundial 2019: metodología de las Naciones Unidas para las estimaciones y proyecciones de población. 2020.
33. Barnard C, Esmond T. DRG-based reimbursement: the use of concurrent and retrospective clinical data. *Medical care*. 1981;1071-82.
34. van den Berghe J, Voralia M. Blood, sex and tears: speculations on the gender imbalance in hematologic malignancies. *Leukemia & lymphoma*. 2012;53(4):746-8.
35. Gong Q, Zhou L, Xu S, Li X, Zou Y, Chen J. High doses of daunorubicin during induction therapy of newly diagnosed acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. *PLoS One*. 2015;10(5):e0125612.
36. Quintero Sierra Y, Hernández Padrón C, Romero González A, Fernández YC, Macia Pérez I, Llerena Moreno D, et al. Incorporación de las altas dosis de antraciclina en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda del adulto. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*. 2019;35(1).
37. Tirado-Gómez LL, Mohar-Betancourt A. Epidemiología de las neoplasias hemato-oncológicas. *Cancerología*. 2007;2:109-20.
38. Shallis RM, Wang R, Davidoff A, Ma X, Podoltsev NA, Zeidan AM. Epidemiology of the classical myeloproliferative neoplasms: The four corners of an expansive and complex map. *Blood Reviews*. 2020:100706.
39. Díaz-Ruiz R, Aguilar-López L, Vega-Ruiz A, Garcés-Ruiz O, Nava-Zavala A, Rubio-Jurado B. Análisis de características clinicobiológicas de leucemia aguda linfoblástica (LAL) del adulto. *Gaceta médica de México*. 2015;151(1):150-6.

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN ADULTOS:

Estudio de 626 casos

Amaru Ricardo, Mancilla Emma, Mancilla Silvia, Quispe Teddy, Luna Julieta, Valencia Juan Carlos, Mamani Luis Felipe, Patón Daniela.

Unidad de Biología Celular, Facultad de Medicina, UMSA, La Paz-Bolivia.

Carrera de Estadística, Facultad de Ciencias Puras y Naturales, UMSA, La Paz-Bolivia..

INTRODUCCIÓN

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una expansión clonal de blastos de células linfoides inmaduras en la médula ósea, muy heterogénea con características fenotípicas y biomoleculares particulares ^(1,2). La incidencia de la LLA, ajustada por edad, tiene una presentación bimodal; es de 1,5 por 100.000 habitantes con picos representativos entre las edades de 2 a 5 años y, otro de 2 por 100.000 habitantes después de los 50 años de edad. Esa presentación es frecuente en caucásicos, en sociedades prósperas y en áreas urbanas ⁽¹⁻⁷⁾; por lo que, la LLA en adultos representa el 20 % de las leucemias y la mediana de edad de los pacientes en la mayoría de los estudios de registro es de 25 a 35 años ⁽²⁾.

Las manifestaciones clínicas se caracterizan por fiebre, diaforesis nocturna, pérdida de peso, equimosis e infecciones. Menos del 10 % de los pacientes presentan compromiso del sistema nervioso central (SNC); además, la afectación testicular también es rara en adultos. Así también en la LLA-T, se puede observar una masa mediastínica asociada a disnea y síndrome de la vena cava superior ^(1,2).

El diagnóstico conlleva el estudio inmunofenotípico por citometría de flujo y la identificación de anomalías moleculares que son esenciales y forman parte de la clasificación de este tipo de leucemias. Esto es relevante considerando que la expresión ambigua de marcadores mieloides (CD13, CD33, CD14, CD15, CDw65) con marcadores linfoides es

bastante común, especialmente en la LLA con translocaciones t(9;22), t(4;11) y t(12;21). Adicionalmente, aunque la presencia de antígenos asociados a linaje mieloides carece de importancia en el pronóstico, puede ser útil para monitorear la enfermedad mínima residual (ERM) ^(1, 8-10)

De esta forma, en este capítulo se describe datos epidemiológicos y características de la leucemia linfoblástica aguda del adulto en Bolivia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo transversal de casos de leucemia linfoblástica aguda (LLA) diagnosticados en adultos, entre enero de 1999 y diciembre de 2019. Se consideró paciente adulto a personas mayores de 19 años de edad.

Pacientes

Se analizó 626 casos de adultos con diagnóstico de LLA, provenientes de diferentes centros de salud de Bolivia. Los análisis laboratoriales fueron realizados en muestras de sangre venosa periférica (SVP) y aspirado de médula ósea (MO) obtenidas en tubos vacutainer con EDTA. Estas muestras fueron procesadas en la Unidad de Biología Celular de la Facultad de Medicina-UMSA, por lo que los datos epidemiológicos fueron recopilados de la base de datos de la Unidad y corroborados con informes obtenidos de las hojas de solicitud de estudio laboratorial.

Estudios de laboratorio

Los estudios laboratoriales fueron realizados siguiendo protocolos institucionales. El estudio morfológico se realizó por tinción

de May-Grunwald Giemsa. El estudio de inmunotipificación se realizó por inmunocitoquímica hasta el año 2002; subsiguientemente, por citometría de flujo panel de tres colores (FACscan, Becton Dickinson) y, desde el 2017, por citometría de flujo panel de ocho colores (FACsCanto II, Becton Dickinson) siguiendo recomendaciones de estandarización tecnológica proporcionadas por el grupo EUROFLOW entre otros ⁽¹¹⁻¹⁷⁾.

Los estudios biomoleculares como BCR-ABL, MLL-AF4, TEL-AML1, E2A-PBX1 y Tal-1-del ⁽¹⁸⁻²¹⁾, recomendados para este grupo de leucemias, fueron realizados solo en el 30 % aproximadamente debido a limitaciones económicas de los pacientes.

Análisis estadístico

Los casos fueron estratificados de acuerdo a variables sociodemográficas como edad (años), sexo y zona geográfica de procedencia agrupando a los diferentes departamentos en Altiplano (La Paz, Oruro, Potosí), Valle (Cochabamba, Chuquisaca, Tarija) y Llano (Santa Cruz, Beni y Pando). Se utilizó estadígrafos descriptivos como frecuencias, porcentajes, medidas de resumen, tasas y razones para establecer la frecuencia de las variables previamente mencionadas.

La distribución de grupos etarios se realizó considerando rangos recomendados por la OMS y los casos diagnosticados entre 1999 a 2019 según registros de la Unidad de Biología Celular (UBC). Las tasas de incidencia fueron calculadas empleando las estimaciones y proyecciones de población total según sexo y grupos quinquenales de edad proporcionados por CELADE- División de Población de la CEPAL que cubren el Período 1950-2100 (Revisión 2017).

La tabulación, el procesamiento de información y elaboración de cuadros, gráficos y mapas fueron realizados utilizando Microsoft Excel 2017, STATA 12.0, SPSS 21.0, QGIS 3.2 (Sistema de Información Geográfica de código libre).

RESULTADOS

Incidencia de la LLA en adultos

Conforme a las características sociodemográficas de los pacientes estudiados, distribuidos por género, grupo etario y zona geográfica de procedencia, se observó que 321 (51,3 %) casos correspondieron a mujeres y 305 (48,7 %) a hombres, con una razón de mujer: hombre de 1,05:1; por lo que, la mayor incidencia recayó en mujeres. Los grupos etarios en los que se registró la mayor cantidad de casos correspondieron a pacientes adultos con edades menores a 50 años (70 %). Cuadro 1.

Cuadro 1. Características sociodemográficas de pacientes adultos con LLA* en Bolivia, 1999 – 2019
(En número de casos y porcentaje)

SEXO		
Hombre	305	48,7%
Mujer	321	51,3%
Total	626	100,0%
GRUPO DE EDAD		
20 - 34	284	45,4%
35 - 49	154	24,6%
50 - 64	122	19,5%
65 - 79	57	9,1%
80 +	9	1,4%
Total	626	100,0%
ZONA DE PROCEDENCIA		
Altiplano	216	34,5%
Valle	194	31,0%
Llano	216	34,5%
Total	626	100,0%

**LLA: leucemia linfoblástica aguda. Fuente: Base de datos UBC, 1999 -2019.*

Zona geográfica y departamento con mayor incidencia de LLA en adultos

Las zonas geográficas con más casos registrados de LLA diagnosticados en adultos fueron el Altiplano (34,5 %) y el Llano bolivianos (34,5 %) abarcando el 69 % (Cuadro 1).

Acerca de la incidencia de casos por

departamento, se observó que gran parte de pacientes fueron provenientes del eje troncal de Bolivia, siendo Santa Cruz el departamento con el mayor número de casos registrados (200 casos, 31,9 %), seguido de La Paz (165 casos, 26,4 %) y Cochabamba (152 casos, 24,3 %) (Cuadro 2).

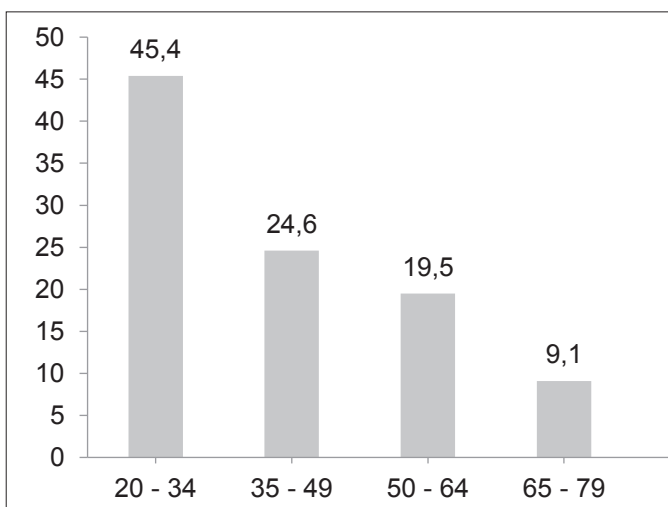
Adicionalmente, el comportamiento de la incidencia de LLA en la región del Valle procedió principalmente de los departamentos de Cochabamba y Chuquisaca (Cuadro 2, Cuadro 3).

Grupo etario con mayor incidencia

Se evidenció mayor incidencia de LLA en los dos primeros grupos de edad (pacientes entre 20 y 49 años) comprendiendo el 72,0 %, con predominio de casos en el sexo femenino (321 casos, 51,3 %). Por el contrario, la menor incidencia correspondió a los pacientes de grupos etarios mayores de 65 años (10,5 %), también con predominio en el sexo femenino (Cuadro 3).

La edad promedio aproximada fue de 40 años, la mayoría de los pacientes contaban con 20 años de edad al momento del diagnóstico. De los casos estudiados, el 25 % fue menor a 25 años, 50 % menor a 37 años y 75 % menor a 53 años (Gráfico 1). La mayoría de esta población estudiada fue menor a 50 años de edad.

Gráfico 1. Distribución de grupos etarios al momento del diagnóstico, Bolivia: 1999 – 2019
(En porcentaje)



Fuente: Base de datos UBC, 1999 - 2019.

Frecuencia de subtipos de LLA en adultos

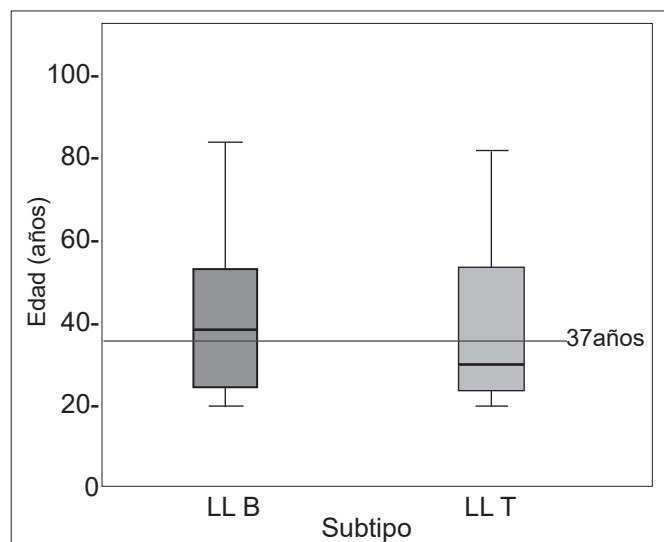
Según los casos estudiados, los pacientes diagnosticados con el subtipo LLA-B constituyeron el 93,8 % siendo más predominante en mujeres (304 casos, 48,6 %); en tanto, el subtipo LLA-T alcanzó un 6.2 %, preponderante en varones (22 casos, 3,5 %) (Cuadro 4).

El porcentaje de LLA-T en mujeres (2,7 %) fue menor en relación al de los hombres (3,5 %) (Cuadro 1), pero este porcentaje varió por zonas geográficas entre un 4,6 % a un máximo de 8,2 % (Cuadro 5), reflejándose una variación notable en relación con otros reportes. Así, el porcentaje de LLA-T fue predominante en varones del Altiplano (3,2 %) y Llano (3,2 %); empero en el Valle, el porcentaje fue el mismo en ambos sexos (4,1 %). Cuadro 5.

Considerando la distribución de edad de los pacientes en ambos subtipos, se evidenció variaciones significativas según el subtipo de LLA diagnosticado (Gráfico 2).

Pese a tener menos casos diagnosticados con LLA-T (Cuadro 4), el promedio de edad aproximada fue de 40 años y su variabilidad fue también mayor; mientras tanto, el grupo con diagnóstico de LLA-B presentó menor variabilidad y edad promedio (Gráfico 2).

Gráfico 2. Comparación de edades (años) según subtipo de LLA en adultos



Fuente: Base de datos UBC, 1999 - 2019.

Cuadro 2. Distribución de casos de LLA en adultos por sexo y grupo etario según departamento, Bolivia 1999 – 2019 (En número de casos y porcentaje)

Departamento de procedencia		Grupo de edad (años)					Total
		20 - 34	35 - 49	50 - 64	65 - 79	80+	
Beni	Hombre	4 (33,3%)	1 (8,3%)	1 (8,3%)	1 (8,3%)	0 (0,0%)	7 (58,3%)
	Mujer	2 (16,7%)	3 (25,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	5 (41,7%)
	Total	6 (50,0%)	4 (33,3%)	1 (8,3%)	1 (8,3%)	0 (0,0%)	12 (100,0%)
Chuquisaca	Hombre	5 (21,7%)	2 (8,7%)	0 (0,0%)	2 (8,7%)	0 (0,0%)	9 (39,1%)
	Mujer	5 (21,7%)	1 (4,3%)	2 (8,7%)	6 (26,1%)	0 (0,0%)	14 (60,9%)
	Total	10 (43,5%)	3 (13%)	2 (8,7%)	8 (34,8%)	0 (0,0%)	23 (100,0%)
Cochabamba	Hombre	37 (24,3%)	14 (9,2%)	16 (10,5%)	8 (5,3%)	1 (0,7%)	76 (50,0%)
	Mujer	28 (18,4%)	20 (13,2%)	15 (9,9%)	11 (7,2%)	2 (1,3%)	76 (50,0%)
	Total	65 (42,8%)	34 (22,4%)	31 (20,4%)	19 (12,5%)	3 (2,0%)	152 (100,0%)
La Paz	Hombre	44 (26,7%)	17 (10,3%)	12 (7,3%)	6 (3,6%)	3 (1,8%)	82 (49,7%)
	Mujer	23 (13,9%)	23 (13,9%)	28 (17,0%)	8 (4,8%)	1 (0,6%)	83 (50,3%)
	Total	67 (40,6%)	40 (24,2%)	40 (24,2%)	14 (8,5%)	4 (2,4%)	165 (100,0%)
Oruro	Hombre	10 (31,3%)	4 (12,5%)	1 (3,1%)	1 (3,1%)	0 (0,0%)	16 (50,0%)
	Mujer	6 (18,8%)	7 (21,9%)	2 (6,3%)	1 (3,1%)	0 (0,0%)	16 (50,0%)
	Total	16 (50,0%)	11 (34,4%)	3 (9,4%)	2 (6,3%)	0 (0,0%)	32 (100,0%)
Pando	Hombre	1 (25,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (25,0%)
	Mujer	1 (25,0%)	0 (0,0%)	1 (25,0%)	1 (25,0%)	0 (0,0%)	3 (75,0%)
	Total	2 (50,0%)	0 (0,0%)	1 (25,0%)	1 (25,0%)	0 (0,0%)	4 (100,0%)
Potosí	Hombre	5 (26,3%)	1 (5,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	6 (31,6%)
	Mujer	3 (15,8%)	8 (42,1%)	1 (5,3%)	1 (5,3%)	0 (0,0%)	13 (68,4%)
	Total	8 (42,1%)	9 (47,4%)	1 (5,3%)	1 (5,3%)	0 (0,0%)	19 (100,0%)
Santa Cruz	Hombre	55 (27,5%)	29 (14,5%)	12 (6,0%)	4 (2,0%)	1 (0,5%)	101 (50,5%)
	Mujer	49 (24,5%)	19 (9,5%)	26 (13,0%)	4 (2,0%)	1 (0,5%)	99 (49,5%)
	Total	104 (52,0%)	48 (24,0%)	38 (19,0%)	8 (4,0%)	2 (1,0%)	200 (100,0%)

Tarija	Hombre	3 (15,8%)	3 (15,8%)	0 (0,0%)	1 (5,3%)	0 (0,0%)	7 (36,8%)
	Mujer	3 (15,8%)	2 (10,5%)	5 (26,3%)	2 (10,5%)	0 (0,0%)	12 (63,2%)
	Total	6 (31,6%)	5 (26,3%)	5 (26,3%)	3 (15,8%)	0 (0,0%)	19 (100,0%)
Total	Hombre	164 (26,2%)	71 (11,3%)	42 (6,7%)	23 (3,7%)	5 (0,8%)	305 (48,7%)
	Mujer	120 (19,2%)	83 (13,3%)	80 (12,8%)	34 (5,4%)	4 (0,6%)	321 (51,3%)
	Total	284 (45,4%)	154 (24,6%)	122 (19,5%)	57 (9,1%)	9 (1,4%)	626 (100,0%)

Fuente: Base de datos UBC, 1999 - 2019.

Cuadro 3. Distribución de casos de LLA en adultos por sexo y grupo de edad según zona geográfica de procedencia, Bolivia 1999 – 2019 (Número de casos y porcentaje)

Zona de procedencia		Grupo de edad (años)					Total
		20 - 34	35 - 49	50 - 64	65 - 79	80+	
Altiplano	Hombre	59 (27,3%)	22 (10,2%)	13 (6,0%)	7 (3,2%)	3 (1,4%)	104 (48,1%)
	Mujer	32 (14,8%)	38 (17,6%)	31 (14,4%)	10 (4,6%)	1 (0,5%)	112 (51,9%)
	Total	91 (42,1%)	60 (27,8%)	44 (20,4%)	17 (7,9%)	4 (1,9%)	216 (100,0%)
Valle	Hombre	45 (23,2%)	19 (9,8%)	16 (8,2%)	11 (5,7%)	1 (0,5%)	92 (47,4%)
	Mujer	36 (18,6%)	23 (11,9%)	22 (11,3%)	19 (9,8%)	2 (1,0%)	102 (52,6%)
	Total	81 (41,8%)	42 (21,6%)	38 (19,6%)	30 (15,5%)	3 (1,5%)	194 (100,0%)
Llano	Hombre	60 (27,8%)	30 (13,9%)	13 (6,0%)	5 (2,3%)	1 (0,5%)	109 (50,5%)
	Mujer	52 (24,1%)	22 (10,2%)	27 (12,5%)	5 (2,3%)	1 (0,5%)	107 (49,5%)
	Total	112 (51,9%)	52 (24,1%)	40 (18,5%)	10 (4,6%)	2 (0,9%)	216 (100,0%)
Total	Hombre	164 (26,2%)	71 (11,3%)	42 (6,7%)	23 (3,7%)	5 (0,8%)	305 (48,7%)
	Mujer	120 (19,2%)	83 (13,3%)	80 (12,8%)	34 (5,4%)	4 (0,6%)	321 (51,3%)
	Total	284 (45,4%)	154 (24,6%)	122 (19,5%)	57 (9,1%)	9 (1,4%)	626 (100,0%)

Fuente: Base de datos UBC, 1999 - 2019.

Cuadro 4. Distribución de casos por sexo según subtipo de LLA en adultos, Bolivia 1999 - 2019
(En número de casos y porcentaje)

Subtipo	Sexo		Total
	Hombre	Mujer	
LLA B	283 (45,2%)	304 (48,6%)	587 (93,8%)
LLA T	22 (3,5%)	17 (2,7%)	39 (6,2%)
Total	305 (48,7%)	321 (51,3%)	626 (100,0%)

Fuente: Base de datos UBC, 1999 - 2019

Evolución de la incidencia de LLA en adultos

El Gráfico 3 permite observar que, desde la gestión 2008 se tuvo un comportamiento mayormente ascendente del número de casos diagnosticados en adultos; se evidenció picos en el número de casos diagnosticados a lo largo de las gestiones 2015 a 2018 y en varios fue notable la incidencia en mujeres.

Tasa de incidencia de LLA en adultos

La evolución por gestión de la tasa de incidencia de LLA en adultos, en el intervalo de tiempo del estudio, permitió evidenciar un comportamiento mayormente ascendente con tasas (por cada 100.000 habitantes mayores de 19 años) que oscilaron desde un mínimo de 0,05 en 2002 hasta

Cuadro 5. Distribución de casos de LLA por subtipo y sexo según zona geográfica de procedencia, Bolivia 1999 - 2019 (En número de casos y porcentaje)

Zona de procedencia	Subtipo	Sexo		Total
		Hombre	Mujer	
Altiplano	LLA B	97 (44,9%)	109 (50,5%)	206 (95,4%)
	LLA T	7 (3,2%)	3 (1,4%)	10 (4,6%)
	Total	104 (48,1%)	112 (51,9%)	216 (100,0%)
Valle	LLA B	84 (43,3%)	94 (48,5%)	178 (91,8%)
	LLA T	8 (4,1%)	8 (4,1%)	16 (8,2%)
	Total	92 (47,4%)	102 (52,6%)	194 (100,0%)
Llano	LLA B	102 (47,2%)	101 (46,8%)	203 (94,0%)
	LLA T	7 (3,2%)	6 (2,8%)	13 (6,0%)
	Total	109 (50,5%)	107 (49,5%)	216 (100,0%)
Total	LLA B	283 (45,2%)	304 (48,6%)	587 (93,8%)
	LLA T	22 (3,5%)	17 (2,7%)	39 (6,2%)
	Total	305 (48,7%)	321 (51,3%)	626 (100,0%)

Fuente: Base de datos UBC, 1999 - 2019.

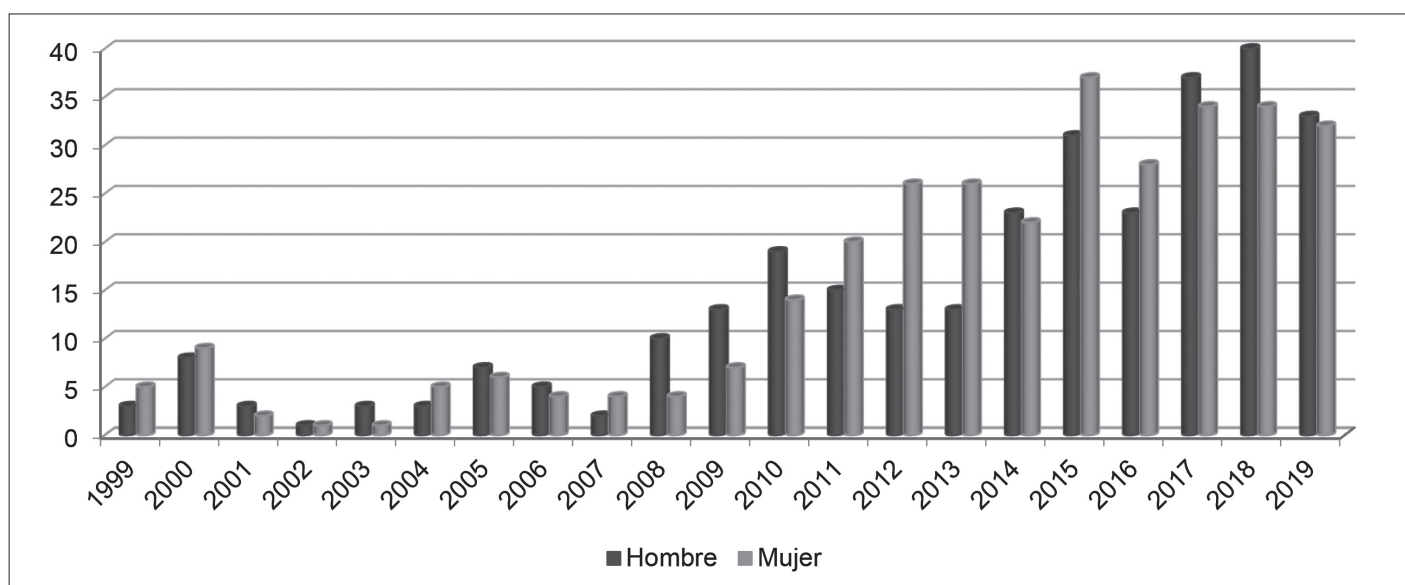
1,13 en 2018; los incrementos notables se dieron en las gestiones 2015, 2017 y 2018 (Gráfico 4). La tasa de incidencia promedio fue de 0,363 casos por cada 100.000 habitantes mayores de 19 años.

Tasa de incidencia según sexo

La tasa de incidencia de la LLA en hombres y mujeres tuvo un comportamiento generalmente ascendente desde el inicio del período de estudio,

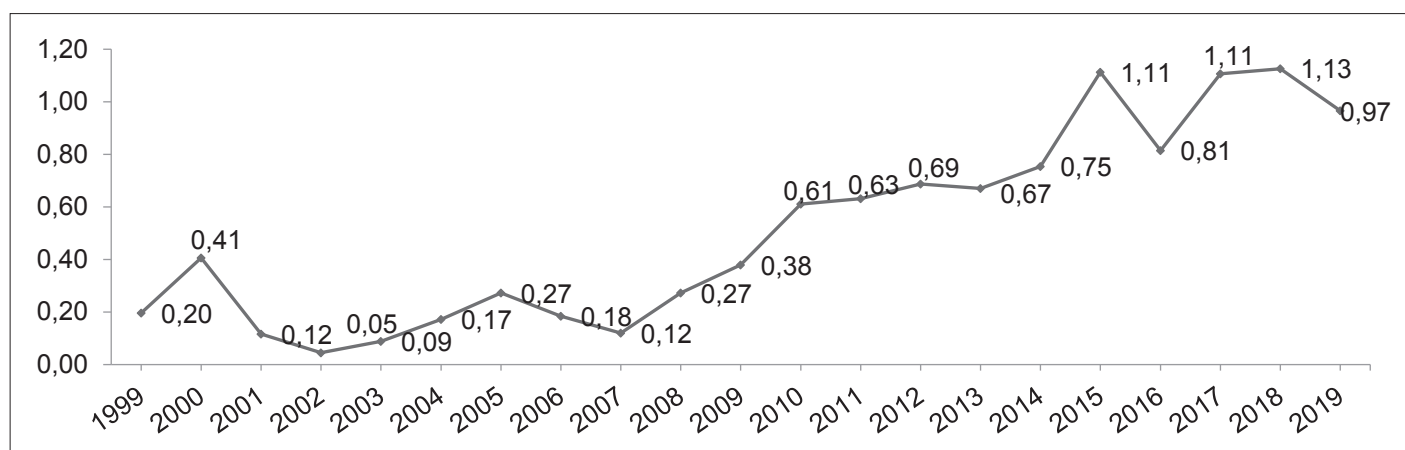
con ciertas diferencias entre ambos sexos. La tasa promedio, por cada 100.000 habitantes mayores de 19 años, fue de 0,357 en hombres y de 0,348 en mujeres (Gráfico 5). Las diferencias más marcadas entre las tasas de hombres y mujeres se suscitaron principalmente en las gestiones de 2008 a 2010 y de 2011 a 2014 donde el comportamiento de las tasas respectivas fluctuó de ascendente a descendente y viceversa.

Gráfico 3. Evolución de la incidencia de LLA en adultos por gestión según sexo; Bolivia 1999- 2019
(En número de casos)



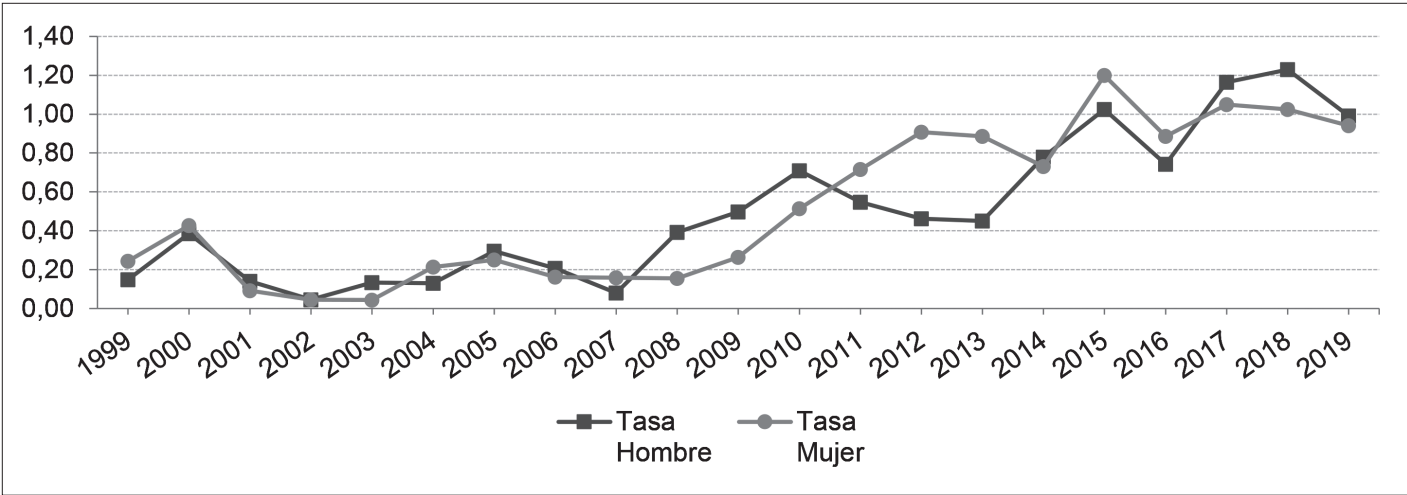
Fuente: Base de datos UBC, 1999 - 2019.

Gráfico 4. Evolución por gestión de la tasa de incidencia de LLA en adultos, Bolivia 1999 a 2019
(Por 100.000 habitantes mayores de 19 años)



Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019; Estimaciones y proyecciones de la población total según sexo y grupos quinquenales de edad, CELADE- División de Población de la CEPAL Período 1950 - 2100 (Revisión 2017).

Gráfico 5. Evolución de la tasa de incidencia de LLA en hombres y mujeres adultos, Bolivia 1999 - 2019
(Por 100.000 habitantes mayores a 19 años)



Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019; Estimaciones y proyecciones de la población total según sexo y grupos quinquenales de edad, CELADE- División de Población de la CEPAL Período 1950 - 2100 (Revisión 2017).

Tasa de incidencia según grupo etario

De forma general, el comportamiento en la tasa de incidencia de LLA en adultos según grupos de edad fue ascendente en los últimos 20 años, el grupo etario comprendido entre 50 a 64 años presentó una tasa de incidencia mayor en comparación con los otros grupos etarios (Cuadro 6). El comportamiento de la tasa incidencia concerniente al grupo de adultos mayores a 50 años de edad se mantuvo al contrastar las tasas de distintas gestiones (Gráfico 6).

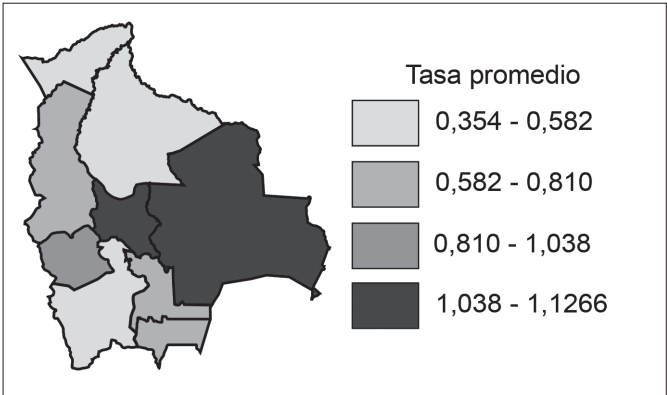
Tasa promedio por departamento

A nivel departamental, el promedio general de la tasa de incidencia de LLA en adultos fue del 0,706 por 100.000 habitantes mayores de 19 años. La variación de las tasas de incidencia promedio comprendió desde un mínimo de 0,354 a un máximo de 1,264, donde Cochabamba reflejó el promedio más alto y Potosí el mínimo (Gráfico 7).

CONCLUSIONES

Las tasas de incidencia la leucemia linfoblástica aguda (LLA) ajustadas por edad varían a nivel internacional; la LLA representa aproximadamente menos del 1% de los cánceres en adultos en Estados Unidos ⁽²²⁾, frente a tasas más altas en España, entre los hispanos en Los Ángeles, entre

Gráfico 7. Tasa de incidencia promedio de LLA en adultos por departamento; Bolivia 2012 - 2019
(por 100.000 habitantes mayores de 19 años)



Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019. INE Bolivia: Proyecciones de población de ambos sexos, según edades simples, 2012-2020, Revisión 2014.

los caucásicos en Quebec y Ontario en Canadá, y en Nueva Zelanda. En contraste con lo anterior, tasas más bajas han sido reportadas en los países en desarrollo ⁽²³⁻²⁵⁾.

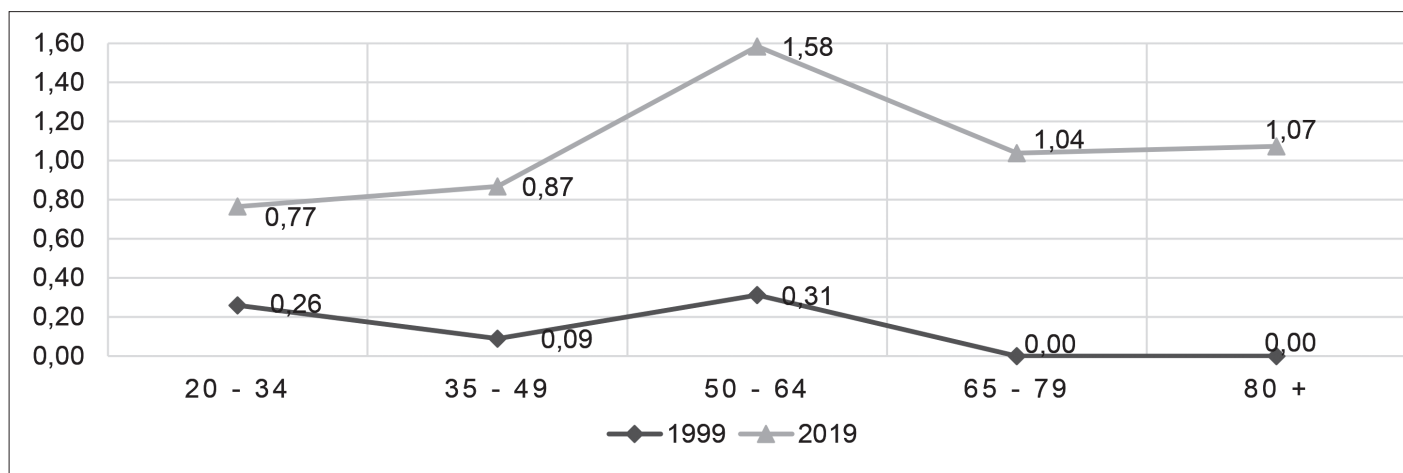
Adicionalmente, un dato sobre el tratamiento de esta patología refiere a que las mejoras en los programas de quimioterapia para la LLA en adultos han logrado tasas de remisión completa (RC) en alrededor del 90 %, además de alcanzar tasas de curación de 30 % al 40 % ⁽²⁶⁾.

Cuadro 6. Tasa de incidencia de LLA en adultos por grupo etario según gestión, Bolivia 1999 - 2019
(Por 100.000 habitantes mayores de 19 años)

Año	Grupo de edad (años)				
	20 - 34	35 - 49	50 - 64	65 - 79	80 +
1999	0,259	0,089	0,312	0,000	0,000
2000	0,354	0,520	0,460	0,291	0,000
2001	0,198	0,000	0,150	0,000	0,000
2002	0,048	0,000	0,000	0,277	0,000
2003	0,141	0,000	0,000	0,270	0,000
2004	0,230	0,232	0,000	0,000	0,000
2005	0,225	0,377	0,134	0,257	1,151
2006	0,088	0,147	0,130	0,753	1,071
2007	0,172	0,072	0,000	0,244	0,000
2008	0,380	0,210	0,245	0,000	0,000
2009	0,413	0,409	0,478	0,000	0,000
2010	0,487	0,663	1,281	0,000	0,000
2011	0,637	0,515	0,794	0,640	0,787
2012	0,704	0,500	0,994	0,829	0,000
2013	0,423	0,668	1,286	1,007	0,000
2014	0,717	0,590	1,246	0,589	0,673
2015	1,373	1,031	0,501	1,349	0,642
2016	1,022	0,667	0,777	0,563	0,000
2017	1,185	0,918	1,223	1,461	0,000
2018	1,166	0,840	1,183	1,779	1,121
2019	0,765	0,868	1,585	1,039	1,074

Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019. Estimaciones y proyecciones de la población total según sexo y grupos quinquenales de edad, CELADE- División de Población de la CEPAL Período 1950 - 2100 (Revisión 2017).

Gráfico 6. Comparación de tasas de incidencia de LLA en adultos según grupo etario, Gestiones 1999 y 2019 (Por 100.000 habitantes mayores de 19 años)



Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019. Estimaciones y proyecciones de la población total según sexo y grupos quinquenales de edad, CELADE- División de Población de la CEPAL Período 1950 - 2100 (Revisión 2017).

Conforme los datos proporcionados en el presente estudio, en Bolivia la LLA es el tipo de leucemia más frecuente de todas las leucemias en adultos (34 %). La mayor incidencia se presenta en el departamento de Santa Cruz (31,9 %), y tiene más predominancia en mujeres (51,3 %). Asimismo, el grupo etario con mayor cantidad de casos diagnosticados (70 %) corresponde a adultos con edades menores a 50 años; la edad promedio es de 15 años, y solo el 20 % de pacientes adultos con edades por encima de los 55 años presentan LLA. Por lo que, estos datos son distintos a los datos internacionales ⁽²²⁾.

Así también, el subtipo más frecuente es la LLA-B y constituye el 93,8 %; mientras tanto, el subtipo LLA-T alcanza un 6,2 %. Este dato es distinto a los reportados por otros grupos de estudio que reportan LLA-T alrededor del 25 % ⁽²⁷⁻²⁹⁾, probablemente esta sea la característica más importante de la LLA en Bolivia. También resulta

relevante señalar que, en el altiplano boliviano la LLA-T constituye solo el 4,6 %.

Desde finales de la década de 1980 en adelante, las tasas de incidencia tanto de la leucemia en general como del tipo LLA aumentaron a una tasa de alrededor del 0,3 % por año ^(25, 30). En nuestro país, las tasas de incidencia reflejaron incrementos a partir de 2008 hasta alcanzar picos durante las gestiones 2015 a 2018, incremento que fue evidente en pacientes con un rango de edad entre 50 a 64 años. Posteriormente, la tasa de incidencia alcanzó 1,6 por 100.000 habitantes en el 2019.

Por último, la tasa de incidencia promedio en Bolivia es de 0,363 casos por cada 100.000 habitantes mayores de 19 años, y el departamento de Cochabamba refleja la mayor tasa promedio con 1,3 casos por 100. 000 habitantes.

Referencias

1. Faderl S, O'Brien S, Pui CH, Stock W, Wetzler M, Hoelzer D, et al. Adult acute lymphoblastic leukemia: concepts and strategies. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2010;116(5):1165-76.
2. Jabbour EJ, Faderl S, Kantarjian HM, editors. *Adult acute lymphoblastic leukemia*. Mayo Clinic Proceedings; 2005: Elsevier.
3. Pui C-H, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(2):166-78.
4. Wartenberg D, Groves F, Adelman A, Estey E, Faderl S, Kantarjian H. Hematologic malignancies: acute leukemias. *Acute leukemias*. 2008;1:77-93.
5. Greaves M. Infection, immune responses and the aetiology of childhood leukaemia. *Nature Reviews Cancer*. 2006;6(3):193-203.
6. Healy J, Bélanger H, Beaulieu P, Larivière M, Labuda D, Sinnott D. Promoter SNPs in G1/S checkpoint regulators and their impact on the susceptibility to childhood leukemia. *Blood*. 2007;109(2):683-92.
7. Bassan R, Bourquin J-P, DeAngelo DJ, Chiaretti S. New approaches to the management of adult acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2018;36(36):3504-19.
8. Czuczman MS, Dodge RK, Stewart CC, Frankel SR, Davey FR, Powell BL, et al. Value of immunophenotype in intensively treated adult acute lymphoblastic leukemia: cancer and leukemia Group B study 8364. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 1999;93(11):3931-9.
9. Pui C-H, Rubnitz JE, Hancock ML, Downing JR, Raimondi SC, Rivera GK, et al. Reappraisal of the clinical and biologic significance of myeloid-associated antigen expression in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of clinical oncology*. 1998;16(12):3768-73.
10. Campana D, editor *Minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia*. *Seminars in hematology*; 2009: Elsevier.
11. Kalina T, Flores-Montero J, van der Velden VHJ, Martin-Ayuso M, Böttcher S, Ritgen M, et al. EuroFlow standardization of flow cytometer instrument settings and immunophenotyping protocols. *Leukemia*. 2012;26:1986.

12. Verwer BJHSJ, CA), Terstappen, Leon W. M. M. (Palo Alto, CA), inventor Automatic lineage assignment of acute leukemias by flow cytometry 1997.
13. Braylan RC. Flow Cytometry: Editorial Introduction: Flow Cytometry is Becoming an Indispensable Tool in Leukemia Diagnosis and Classification. *Cancer Investigation*. 1997;15(4):382-3.
14. Jennings CD, Foon KA. Flow Cytometry: Recent Advances in Diagnosis and Monitoring of Leukemia. *Cancer Investigation*. 1997;15(4):384-99.
15. Del Vecchio L, Brando B, Lanza F, Ortolani C, Pizzolo G, Semenzato G, et al. Recommended reporting format for flow cytometry diagnosis of acute leukemia. 2004;89(5):594-8.
16. Basan R. ABC delle leucemia acute. *Ematología práctica* 2007.
17. Craig FE, Foon KA JB. Flow cytometric immunophenotyping for hematologic neoplasms. 2008;111(8):3941-67.
18. Alonso CN, Gallego MS, Alfaro EM, Rossi JG, Felice MS. Caracterización molecular en leucemia linfoblástica aguda pediátrica en una institución hospitalaria. *Pediatric lymphoblastic leukemia molecular characterization in a single institution Hematologica*. 2006;10:8-12.
19. Rambaldi A, Attuati V, Bassan R, Neonato MG, Viero P, Battista R, et al. Molecular Diagnosis and Clinical Relevance of t (9; 22), t (4; 11) and t (1; 19) Chromosome Abnormalities in a Consecutive Group of 141 Adult Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Leukemia & lymphoma*. 1996;21(5-6):457-66.
20. Cazzaniga G, Biondi A. Molecular monitoring of childhood acute lymphoblastic leukemia using antigen receptor gene rearrangements and quantitative polymerase chain reaction technology. *Haematologica*. 2005;90(3):382-90.
21. VAN DONGHEN J, Macintyre E, Gabert J, Delabesse E, Rossi V, Saglio G. Standardized RT-PCR analysis of fusion gene transcripts from chromosome aberrations in acute leukemia for detection of minimal residual disease. Report of the BIOMED-1 Concerted Action: investigation of minimal residual disease in acute leukemia. 1999.
22. Aldoss I, Forman SJ, Pullarkat V. Acute lymphoblastic leukemia in the older adult. *Journal of oncology practice*. 2019;15(2):67-75.
23. Groves F, Linet M, Devesa S. Patterns of occurrence of the leukaemias. *European Journal of Cancer*. 1995;31(6):941-9.
24. Linet MS. The leukemias: epidemiologic aspects. 1984.
25. Wartenberg D, Groves FD, Adelman AS. Acute lymphoblastic leukemia: epidemiology and etiology. *Acute leukemias: Springer*; 2008. p. 77-93.
26. Faderl S, Jeha S, Kantarjian HM. The biology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2003;98(7):1337-54.
27. Marks DI, Rowntree C. Management of adults with T-cell lymphoblastic leukemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2017;129(9):1134-42.
28. Dore GM, Devesa SS, Curtis RE, Linet MS, Morton LM. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. *Blood*. 2012;119(1):34-43.
29. Khara R, Gautam P, Gupta S, Arora P, Singh T, Gupta N. Adult T Lymphoblastic leukemia (Pro-T ALL) with reactive monocytosis: A case report. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*. 2014;30(1):29-33.
30. Ries LA, Harkins D, Krapcho M, Mariotto A, Miller B, Feuer EJ, et al. SEER cancer statistics review, 1975-2003. 2006.

LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA EN ADULTOS: Estudio de 545 casos

Amaru Ricardo, Mancilla Emma, Mancilla Silvia, Quispe Teddy, Luna Julieta, Valencia Juan Carlos, Mamani Luis Felipe, Patón Daniela.

Unidad de Biología Celular, Facultad de Medicina, UMSA, La Paz-Bolivia.

Carrera de Estadística, Facultad de Ciencias Puras y Naturales, UMSA, La Paz-Bolivia.

INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloide aguda o también denominada leucemia mieloblástica aguda (LMA) es un trastorno clonal genéticamente heterogéneo caracterizado por la acumulación de alteraciones genéticas adquiridas somáticamente en las células progenitoras hematopoyéticas que alteran los mecanismos normales de proliferación y diferenciación de la línea mieloide ^(1, 2).

Los indicadores de pronóstico utilizados actualmente incluyen hallazgos citogenéticos que representan factores pronóstico más determinantes ^(4, 5), así se puede clasificar como LMA de bajo riesgo cuando presenta t(8;21), t(15;17) o inv (16); riesgo intermedio cuando presenta un cariotipo normal o t (9; 11); y de alto riesgo si presenta inv(3), -5/del(5q), -7 o un cariotipo complejo (tres o más aberraciones) ^(1, 6-8). Además, existen pronosticadores moleculares (mutaciones CEBPA, NPM1, FLT3) predictivos de la supervivencia ⁽⁹⁻¹¹⁾.

La LMA es la leucemia aguda más común en adultos y representa aproximadamente el 80 % de los casos ⁽³⁾. La incidencia anual de LMA en Estados Unidos, por ejemplo, es de aproximadamente 2,4 por 100.000 habitantes y aumenta progresivamente con la edad, hasta un pico de 12,6 por 100.000 en adultos mayores de 65 años ^(12, 13).

Las exposiciones importantes a factores de riesgo, en el estilo de vida y el medio ambiente, que se asocian con un mayor riesgo de leucemia mieloide aguda son la obesidad, el tabaquismo y químicos de uso en agroindustria ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. En los últimos 10 años, la comprensión de la etiología y la diversidad genética ha mejorado enormemente,

y esto ha llevado al descubrimiento de varias terapias para la LMA con mayor probabilidad de curación ^(17, 18).

Con esta antesala, concierne en este capítulo describir los datos epidemiológicos y características de la leucemia mieloide aguda en la población adulta de Bolivia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo transversal de casos de adultos con leucemia mieloblástica aguda (LMA) diagnosticados entre enero de 1999 y diciembre de 2019. Se consideró pacientes adultos a personas mayores de 19 años de edad.

Pacientes

Se analizó 545 casos de adultos con diagnóstico de Leucemia Mieloblástica Aguda (LMA) provenientes de diferentes centros de salud de Bolivia. Los análisis laboratoriales fueron realizados en muestras de sangre venosa periférica (SVP) y aspirado de médula ósea (MO) obtenidas en tubos vacutainer con EDTA. Estas muestras fueron procesadas en la Unidad de Biología Celular por lo que, los datos epidemiológicos fueron recopilados de la base datos de la Unidad y corroborados con los informes de las hojas de solicitud de estudio laboratorial.

Estudios de laboratorio

Los estudios laboratoriales fueron realizados de acuerdo con protocolos institucionales. El estudio morfológico se realizó por tinción de May-Grunwald Giemsa. El estudio de inmunotipificación se realizó

por inmunocitoquímica hasta el año 2002; subsiguientemente, por citometría de flujo panel de tres colores (FACscan, Becton Dickinson) y, desde el 2017, por citometría de flujo panel de ocho colores (FACsCanto II, Becton Dickinson) siguiendo las recomendaciones de estandarización tecnológica proporcionadas por el grupo EUROFLOW⁽¹⁹⁻²⁵⁾.

Los diagnósticos de leucemia promielocítica aguda (LMA-M3) fueron confirmados con estudios RT-PCR de la fusión quimérica PML-RAR α .

Análisis estadístico

Los casos fueron estratificados de acuerdo a variables sociodemográficas como edad, sexo, departamento y zona geográfica de procedencia; respecto de este último, se agrupó a los diferentes departamentos en Altiplano (La Paz, Oruro, Potosí), Valle (Cochabamba, Chuquisaca, Tarija) y Llano (Santa Cruz, Beni y Pando). Se utilizó estadígrafos descriptivos como frecuencias, porcentajes, medidas de resumen, tasas y razones para establecer la frecuencia de las variables previamente mencionadas.

La distribución de grupos etarios se realizó tomando en cuenta las recomendaciones de la OMS y características de los casos diagnosticados según registros de la Unidad de Biología Celular (UBC)^(26, 27). Asimismo, para el cálculo de tasas de incidencia, se empleó las estimaciones y proyecciones de población total según sexo y grupos quinquenales de edad proporcionados por CELADE- División de Población de la CEPAL que cubre el Período 1950-2100 (Revisión 2017)⁽²⁸⁾, así como las proyecciones de población 2000-2020 del Instituto Nacional de Estadística, INE-Bolivia (Revisión 2014).

La tabulación, el procesamiento de información y la generación de cuadros, gráficos y mapas fueron elaborados utilizando Microsoft Excel 2017, STATA 12.0, SPSS 21.0 y QGIS 3.2 (Sistema de Información Geográfica de código libre).

RESULTADOS

Incidencia de LMA en adultos

Considerando las características sociodemográficas de los pacientes adultos estudiados, distribuidos por género, grupo etario y zona geográfica de procedencia, se observó que 285 (52,3 %) casos correspondieron a varones y 260 (47,7 %) a mujeres, reflejando mayor incidencia en varones con una razón de hombre: mujer de 1.1:1. Asimismo, los grupos etarios correspondientes al primer (25,7 %) y cuarto (23,9 %) grupo de edad presentaron el mayor número de casos (Cuadro 1).

Cuadro 1. Características sociodemográficas de pacientes adultos con LMA, Bolivia 1999 – 2019
(En número de casos y porcentaje)

SEXO		
Hombre	285	52,3%
Mujer	260	47,7%
Total	545	100,0%
GRUPO DE EDAD		
20 - 34	140	25,7%
35 - 49	123	22,6%
50 - 64	117	21,5%
65 - 79	130	23,9%
80 +	35	6,4%
Total	545	100,0%
ZONA DE PROCEDENCIA		
Altiplano	201	36,9%
Valle	192	35,2%
Llano	152	27,9%
Total	545	100,0%

Fuente: Base de datos UBC, 1999 - 2019.

Zona geográfica y departamento con mayor incidencia de LMA

Las zonas geográficas con mayor incidencia de LMA en adultos fueron el Altiplano (36,9 %) y el Valle (35,2 %) bolivianos abarcando el 72,1 % (Cuadro 1), y con mayor número de casos registrados en varones (Cuadro 2).

Según la incidencia por departamento, gran

Cuadro 2. Distribución de casos de LMA en adultos por sexo y grupo etario según zona geográfica de procedencia, Bolivia 1999 - 2019 (Número de casos porcentaje)

Zona de procedencia		Grupo de edad (años)					Total
		20 - 34	35 - 49	50 - 64	65 - 79	80+	
Altiplano	Hombre	26 (12,9%)	27 (13,4%)	26 (12,9%)	19 (9,5%)	3 (1,5%)	101 (50,2%)
	Mujer	28 (13,9%)	30 (14,9%)	20 (10,0%)	15 (7,5%)	7 (3,5%)	100 (49,8%)
	Total	54 (26,9%)	57 (28,4%)	46 (22,9%)	34 (16,9%)	10 (5,0%)	201 (100,0%)
Valle	Hombre	24 (12,5%)	17 (8,9%)	19 (9,9%)	34 (17,7%)	11 (5,7%)	105 (54,7%)
	Mujer	11 (5,7%)	21 (10,9%)	19 (9,9%)	30 (15,6%)	6 (3,1%)	87 (45,3%)
	Total	35 (18,2%)	38 (19,8%)	38 (19,8%)	64 (33,3%)	17 (8,9%)	192 (100,0%)
Llano	Hombre	27 (17,8%)	11 (7,2%)	17 (11,2%)	20 (13,2%)	4 (2,6%)	79 (52,0%)
	Mujer	24 (15,8%)	17 (11,2%)	16 (10,5%)	12 (7,9%)	4 (2,6%)	73 (48,0%)
	Total	51 (33,6%)	28 (18,4%)	33 (21,7%)	32 (21,1%)	8 (5,3%)	152 (100,0%)
Total	Hombre	77 (14,1%)	55 (10,1%)	62 (11,4%)	73 (13,4%)	18 (3,3%)	285 (52,3%)
	Mujer	63 (11,6%)	68 (12,5%)	55 (10,1%)	57 (10,5%)	17 (3,1%)	260 (47,7%)
	Total	140 (25,7%)	123 (22,6%)	117 (21,5%)	130 (23,9%)	35 (6,4%)	545 (100%)

Fuente: Base de datos UBC, 1999 - 2019.

parte de los pacientes provinieron del eje troncal de Bolivia, siendo Cochabamba el departamento con el mayor número de casos registrados (169 casos, 31,0 %), seguido de La Paz (159 casos, 29,2 %) y Santa Cruz (147 casos, 27,0 %) (Cuadro 3). Es relevante mencionar que, el departamento de Pando no presentó ningún caso durante el intervalo de tiempo del estudio.

Grupo etario con mayor incidencia de LMA

La mayor incidencia de LMA recayó en el primer (25,7 %), cuarto (23,9 %) y segundo (22,6 %) grupo de edad; mientras tanto, y el grupo etario con menor frecuencia correspondió a pacientes mayores de 80 años (6,4 %) (Cuadro 3). Considerando la mayor incidencia en el sexo masculino, se evidenció que los grupos etarios más

afectados con LMA variaron por departamento; en el eje troncal, Cochabamba reflejó que las edades de los varones diagnosticados mayormente oscilaron entre 50 y 79 años, La Paz mayormente en varones menores a 50 años y, Santa Cruz en hombres menores de 35 años y entre 50 a 79 años (Cuadro 3).

Asimismo, la edad promedio aproximada fue de 51 años, la mayoría de los pacientes contaban con 20 años al momento del diagnóstico. Del total de casos estudiados, el 25 % fue menor a 34 años, 50 % menor a 51 años y 75 % menor a 68 años de edad (Gráfico 1).

Frecuencia de subtipos de LMA

Los subtipos con mayor frecuencia fueron LMA-M1 que correspondió el 47,5 %, seguido por

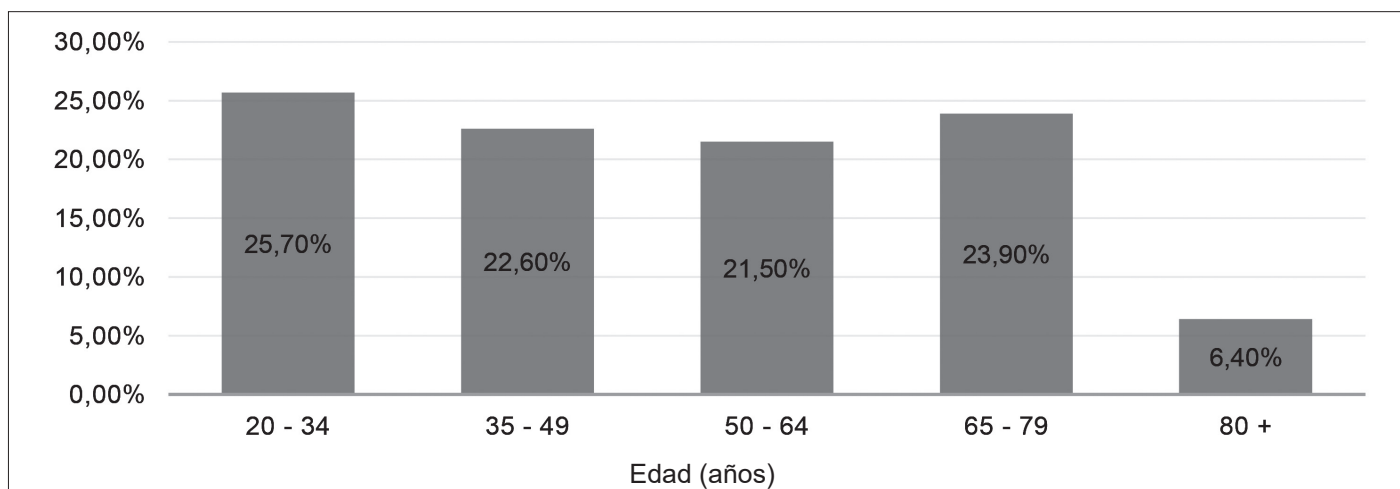
Cuadro 3. Distribución de casos de LMA en adultos por sexo y grupo etario según departamento, Bolivia 1999 – 2019 (En número de casos y porcentaje)

Departamento de procedencia		Grupo de edad (año)					Total
		20 - 34	35 - 49	50 - 64	65 - 79	80+	
Beni	Hombre	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Mujer	2 (40,0%)	1 (20,0%)	2 (40,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	5 (100,0%)
	Total	2 (40,0%)	1 (20,0%)	2 (40,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	5 (100,0%)
Chuquisaca	Hombre	1 (6,3%)	3 (18,8%)	2 (12,5%)	2 (12,5%)	0 (0,0%)	8 (50,0%)
	Mujer	1 (6,3%)	3 (18,8%)	2 (12,5%)	2 (12,5%)	0 (0,0%)	8 (50,0%)
	Total	2 (12,5%)	6 (37,5%)	4 (25,0%)	4 (25,0%)	0 (0,0%)	16 (100,0%)
Cochabamba	Hombre	22 (13,0%)	13 (7,7%)	16 (9,5%)	31 (18,3%)	11 (6,5%)	93 (55,0%)
	Mujer	9 (5,3%)	18 (10,7%)	16 (9,5%)	27 (16,0%)	6 (3,6%)	76 (45,0%)
	Total	31 (18,3%)	31 (18,3%)	32 (18,9%)	58 (34,3%)	17 (10,1%)	169 (100,0%)
La Paz	Hombre	21 (13,2%)	23 (14,5%)	19 (11,9%)	16 (10,1%)	3 (1,9%)	82 (51,6%)
	Mujer	25 (15,7%)	23 (14,5%)	13 (8,2%)	10 (6,3%)	6 (3,8%)	77 (48,4%)
	Total	46 (28,9%)	46 (28,9%)	32 (20,1%)	26 (16,4%)	9 (5,7%)	159 (100,0%)
Oruro	Hombre	5 (20,0%)	4 (16,0%)	4 (16,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	13 (52,0%)
	Mujer	1 (4,0%)	3 (12,0%)	4 (16,0%)	4 (16,0%)	0 (0,0%)	12 (48,0%)
	Total	6 (24,0%)	7 (28,0%)	8 (32,0%)	4 (16,0%)	0 (0,0%)	25 (100,0%)
Potosí	Hombre	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (17,6%)	3 (17,6%)	0 (0,0%)	6 (35,3%)
	Mujer	2 (11,8%)	4 (23,5%)	3 (17,6%)	1 (5,9%)	1 (5,9%)	11 (64,7%)
	Total	2 (11,8%)	4 (23,5%)	6 (35,3%)	4 (23,5%)	1 (5,9%)	17 (100,0%)
Santa Cruz	Hombre	27 (18,4%)	11 (7,5%)	17 (11,6%)	20 (13,6%)	4 (2,7%)	79 (53,7%)
	Mujer	22 (15,0%)	16 (10,9%)	14 (9,5%)	12 (8,2%)	4 (2,7%)	68 (46,3%)
	Total	49 (33,3%)	27 (18,4%)	31 (21,1%)	32 (21,8%)	8 (5,4%)	147 (100,0%)

Tarija	Hombre	1 (14,3%)	1 (14,3%)	1 (14,3%)	1 (14,3%)	0 (0,0%)	4 (57,1%)
	Mujer	1 (14,3%)	0 (0,0%)	1 (14,3%)	1 (14,3%)	0 (0,0%)	3 (42,9%)
	Total	2 (28,6%)	1 (14,3%)	2 (28,6%)	2 (28,6%)	0 (0,0%)	7 (100,0%)
Total	Hombre	77 (14,1%)	55 (10,1%)	62 (11,4%)	73 (13,4%)	18 (3,3%)	285 (52,3%)
	Mujer	63 (11,6%)	68 (12,5%)	55 (10,1%)	57 (10,5%)	17 (3,1%)	260 (47,7%)
	Total	140 (25,7%)	123 (22,6%)	117 (21,5%)	130 (23,9%)	35 (6,4%)	545 (100,0%)

Fuente: Base de datos UBC, 1999 - 2019.

Gráfico 1. Distribución de grupos etarios al momento del diagnóstico, Bolivia 1999 – 2019 (En porcentaje)



Fuente: Base de datos UBC, 1999 - 2019.

la LMA-M4 con el 12,1 % y LMA M3 con 9,9 %; con preponderancia en el sexo masculino en cada subtipo (Cuadro 4). Por otro lado, los subtipos menos frecuentes fueron LMA-M5 y LMA-M6 en los cuales la preponderancia entre hombres y mujeres fue casi similar (Cuadro 4).

Ahora bien, considerando la distribución de subtipos según zona geográfica de procedencia, se observó que los subtipos más frecuentes en el Altiplano fueron LMA-M1, LMA-M2 y LMA-M4; por el contrario, la menor proporción correspondió a los subtipos LMA-M0, LMA-M3 y LMA-M5. Llamó la atención que no se presentara casos del subtipo LMA-M6 en 21 años (Gráfico 2).

El comportamiento de los subtipos LMA-M1, LMA-M2 y LMA-M4 en el Valle fue similar al

del Altiplano, empero la diferencia residió en la presencia representativa de los subtipos LMA-M3, LMA-M0 y LMA-M6. La región del Valle reflejó mayor porcentaje del subtipo LMA-M6 con relación a otras regiones (Gráfico 2).

La zona del Llano presentó un comportamiento diferente a las zonas anteriormente mencionadas, siendo más frecuentes los subtipos LMA-M1, LMA-M2, LMA-M3 y LMA-M4, y los subtipos de menor frecuencia fueron LMA-M0, LMA-M5 y LMA-M6 (Gráfico 2).

Así también, resultó interesante el comportamiento de los subtipos de LMA en relación a los grupos de edad. El 95,0 % de los casos con el subtipo LMA-M1 correspondieron a pacientes menores a 80 años; subsecuentemente,

los subtipos LMA-M2 y LMA-M4 afectaron mayormente a pacientes entre 35 a 49 y 65 a 79 años de edad. El subtipo LMA-M3 afectó principalmente a los más jóvenes, personas menores a 35 años; por su parte, el subtipo LMA-M6, subtipo menos frecuente, afectó a personas comprendidas entre 35 y 49 años de edad. Cuadro 5.

Evolución de la incidencia de LMA en adultos

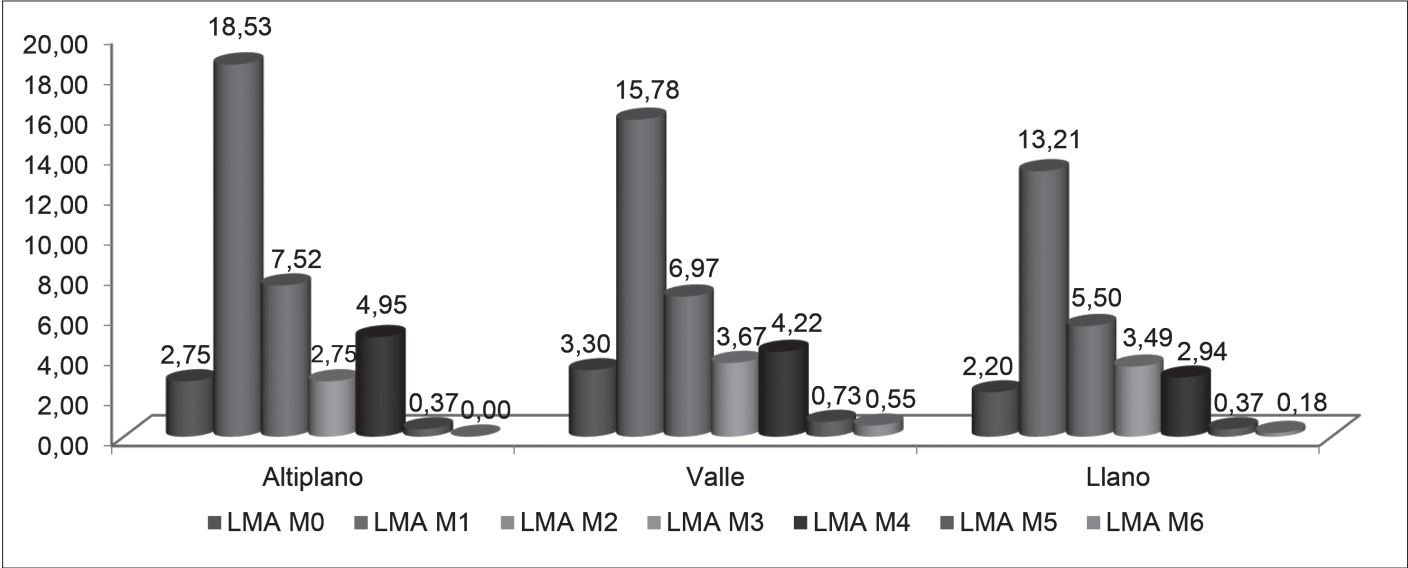
Durante el intervalo de tiempo de estudio, el número de casos diagnosticados fue mayormente

ascendente, se observó un notable de incremento de casos diagnosticados entre las gestiones 2010 a 2018, con mayor predominancia en pacientes adultos varones. El promedio aproximado del número de casos diagnosticados fue de 26 casos por año (Gráfico 3).

Tasa de incidencia de LMA en adultos

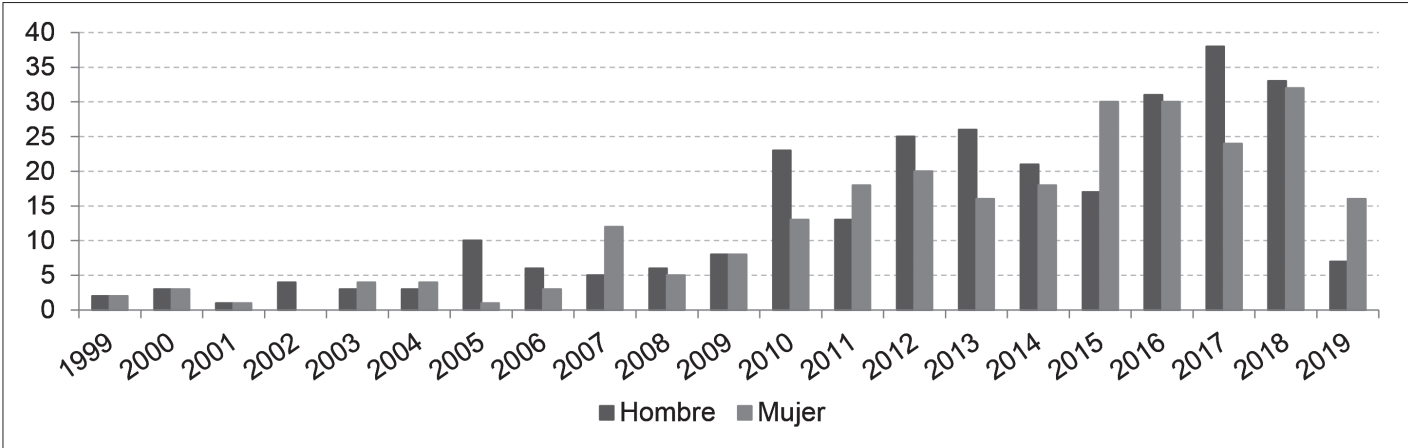
La evolución por gestión de la tasa de incidencia de LMA en adultos, durante el intervalo de tiempo del estudio, permitió evidenciar un

Gráfico 2. Distribución de casos de LMA en adultos por subtipo según zona geográfica de procedencia, Bolivia 1999 - 2019 (En porcentaje)



Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019.

Gráfico 3. Evolución de la incidencia de LMA en adultos por gestión según sexo, Bolivia 1999 - 2019 (En número de casos)



Fuente: Base de datos UBC, 1999 - 2019.

comportamiento mayormente ascendente. Se observó notables incrementos entre las gestiones 2010 a 2018 y, un descenso abrupto en la gestión 2019 (Gráfico 4).

La tasa de incidencia promedio fue de 0,447 casos por 100.000 habitantes mayores de 19 años, con rangos de variación entre un mínimo de 0,05 a un máximo de 0,99 por cada 100.000 habitantes mayores de 19 años, alcanzados en 2001 y 2018 respectivamente (Gráfico 4).

Tasa de incidencia según sexo

La tasa de incidencia en hombres y mujeres tuvo un comportamiento diferente entre ellos; la tasa promedio aproximada fue del 0,474 en hombres y 0,420 en mujeres, por 100.000 habitantes mayores de 19 años (Gráfico 5). Se observó una amplia diferencia en las tasas de ambos sexos entre las gestiones 2004 a 2018, la evolución de la tasa en hombres fue similar al comportamiento general (Gráfico 4), pero en mujeres fue monótonamente ascendente. Las tasas de ambos sexos reflejaron una disminución llamativa en la gestión 2019.

Cuadro 4. Distribución de casos por sexo según subtipo de LMA, Bolivia 1999 - 2019 (Número de casos y porcentaje)

Subtipo	Sexo		Total
	Hombre	Mujer	
LMA-M0	25 (4,6%)	20 (3,7%)	45 (8,3%)
LMA-M1	135 (24,8%)	124 (22,8%)	259 (47,5%)
LMA-M2	53 (9,7%)	56 (10,3%)	109 (20,0%)
LMA-M3	31 (5,7%)	23 (4,2%)	54 (9,9%)
LMA-M4	34 (6,2%)	32 (5,9%)	66 (12,1%)
LMA-M5	5 (0,9%)	3 (0,6%)	8 (1,5%)
LMA-M6	2 (0,4%)	2 (0,4%)	4 (0,7%)
Total	285 (52,3%)	260 (47,7%)	545 (100,0%)

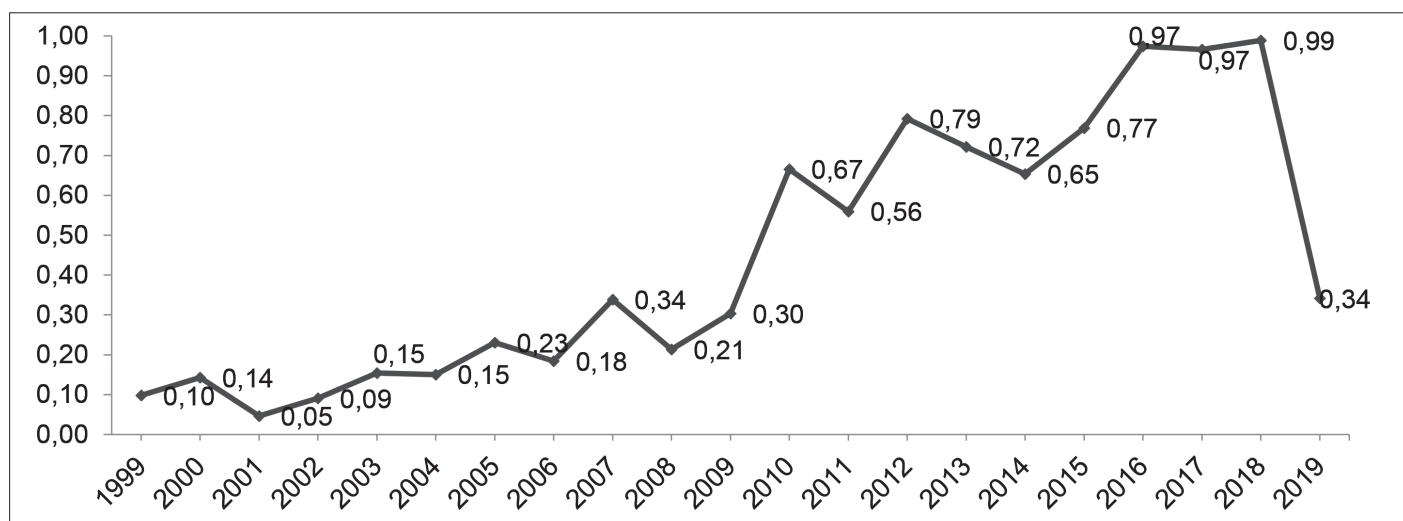
Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019.

Cuadro 5. Distribución de grupos de edad según subtipo de LMA, Bolivia 1999 - 2019
(En número de casos y porcentaje)

Subtipo	Grupo de edad (años)					Total
	20 - 34	35 - 49	50 - 64	65 - 79	80+	
LMA M0	11 (2,0%)	6 (1,1%)	9 (1,7%)	13 (2,4%)	6 (1,1%)	45 (8,3%)
LMA M1	67 (12,3%)	57 (10,5%)	61 (11,2%)	61 (11,2%)	13 (2,4%)	259 (47,5%)
LMA M2	22 (4,0%)	25 (4,6%)	22 (4,0%)	34 (6,2%)	6 (1,1%)	109 (20,0%)
LMA M3	24 (4,4%)	19 (3,5%)	8 (1,5%)	1 (0,2%)	2 (0,4%)	54 (9,9%)
LMA M4	13 (2,4%)	14 (2,6%)	13 (2,4%)	19 (3,5%)	7 (1,3%)	66 (12,1%)
LMA M5	2 (0,4%)	0 (0,0%)	4 (0,7%)	1 (0,2%)	1 (0,2%)	8 (1,5%)
LMA M6	1 (0,2%)	2 (0,4%)	0 (0,0%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	4 (0,7%)
Total	140 (25,7%)	123 (22,6%)	117 (21,5%)	130 (23,9%)	35 (6,4%)	545 (100,0%)

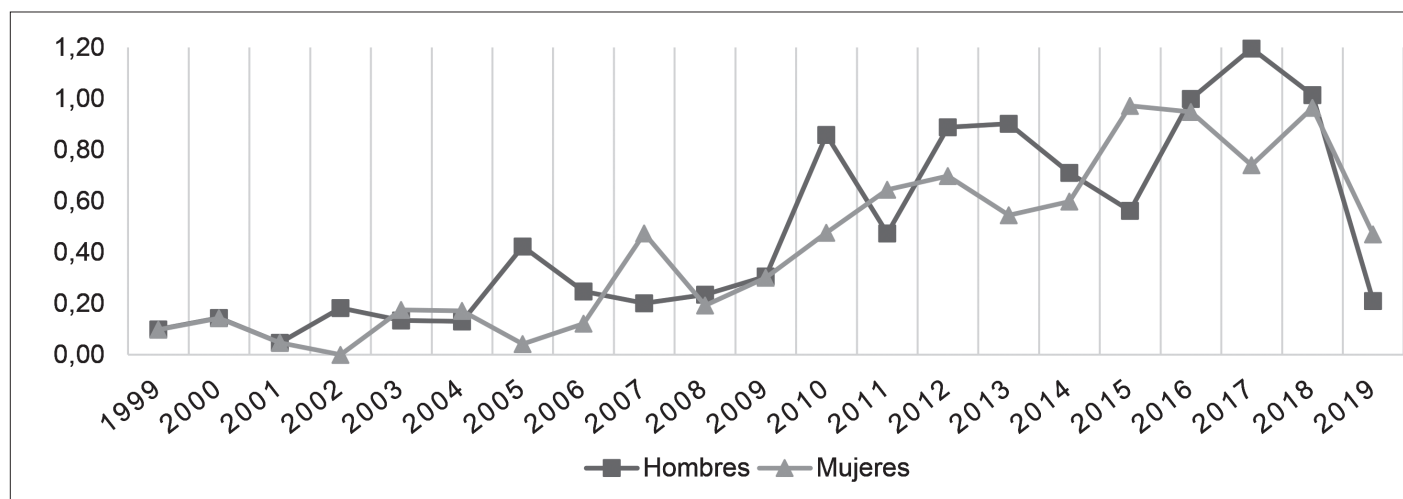
Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019.

Gráfico 4. Evolución por gestión de la tasa de incidencia de LMA en adultos, Bolivia 1999 - 2019
(Por 100.000 habitantes mayores de 19 años)



Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019; Estimaciones y proyecciones de la población total según sexo y grupos quinquenales de edad, CELADE- División de Población de la CEPAL Período 1950 - 2100 (Revisión 2017).

Gráfico 5. Evolución de la tasa de incidencia de LMA en hombres y mujeres, Bolivia 1999 - 2019
(Por 100 000 habitantes mayores de 19 años)



Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019; Estimaciones y proyecciones de la población total según sexo y grupos quinquenales de edad, CELADE- División de Población de la CEPAL Período 1950 - 2100 (Revisión 2017).

Tasa de incidencia según grupo etario

La tasa de incidencia según grupos de edad presentó un incremento general (Cuadro 6), el incremento más llamativo se suscitó en los últimos 3 grupos de edad (pacientes desde 50 años en adelante), sobre todo en población mayor a 80 años (Cuadro 6, Gráfico 6).

Tasa promedio por departamento

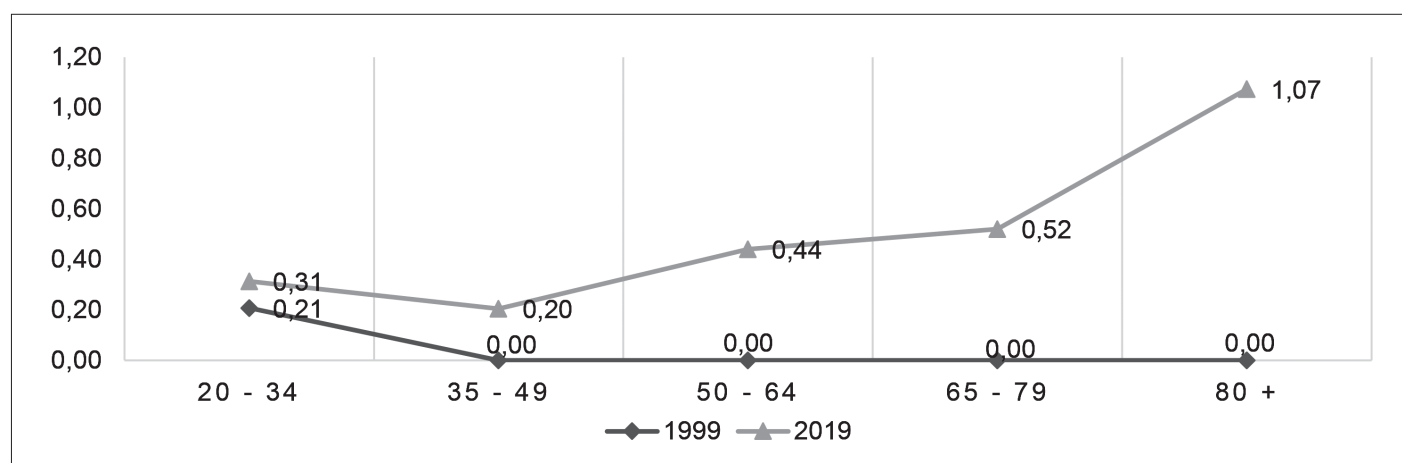
A nivel departamental, el promedio general de la tasa de incidencia de LMA en adultos fue de 0,706 por 100.000 habitantes mayores de 19 años, cuya variación osciló entre un mínimo de 0,000 a un máximo de 1,418 y donde Cochabamba alcanzó el promedio más alto y Pando el mínimo respectivamente (Gráfico 7).

Cuadro 6. Tasa de incidencia de LMA en adultos por grupo etario según gestión, Bolivia 1999 – 2019
(Por 100.000 habitantes mayores de 19 años)

Año	Grupo de edad (años)				
	20 - 34	35 - 49	50 - 64	65 - 79	80 +
1999	0,21	0,00	0,00	0,00	0,00
2000	0,15	0,17	0,15	0,00	0,00
2001	0,10	0,00	0,00	0,00	0,00
2002	0,14	0,00	0,00	0,28	0,00
2003	0,19	0,16	0,00	0,27	0,00
2004	0,09	0,23	0,28	0,00	0,00
2005	0,09	0,23	0,40	0,51	1,15
2006	0,18	0,15	0,26	0,00	1,07
2007	0,26	0,22	0,50	0,73	1,00
2008	0,04	0,35	0,25	0,47	0,94
2009	0,25	0,14	0,72	0,23	0,88
2010	0,37	0,40	1,05	1,99	2,50
2011	0,24	0,71	0,34	2,13	0,79
2012	0,39	0,63	1,10	2,28	2,98
2013	0,54	0,36	1,18	1,61	2,12
2014	0,34	0,59	0,83	1,57	2,69
2015	0,22	0,46	1,20	3,66	1,28
2016	0,44	0,89	1,07	3,56	1,84
2017	0,43	0,92	1,41	2,74	1,76
2018	0,57	0,68	1,18	3,20	2,80
2019	0,31	0,20	0,44	0,52	1,07

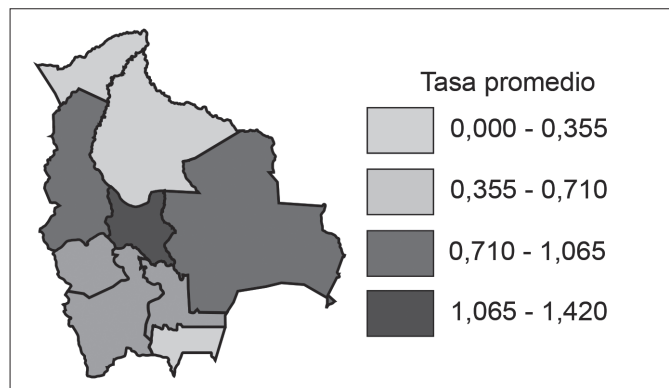
Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019; Estimaciones y proyecciones de la población total según sexo y grupos quinquenales de edad, CELADE- División de Población de la CEPAL Período 1950 - 2100 (Revisión 2017).

Gráfico 6. Comparación de tasas de incidencia de LMA en adultos según grupo etario, Gestiones 1999 y 2019 (Por 100.000 habitantes mayores de 19 años)



Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019; Estimaciones y proyecciones de la población total según sexo y grupos quinquenales de edad, CELADE- División de Población de la CEPAL Período 1950 - 2100 (Revisión 2017).

Gráfico 7. Tasa de incidencia promedio de LMA en adultos por departamentos, Bolivia 2012 - 2019 (Por 100.000 habitantes mayores a 19 años)



Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019. INE - Bolivia: Proyecciones de población de ambos sexos, según edades simples 2012-2020, Revisión 2014

CONCLUSIONES

La LMA es la leucemia más común en adultos, su etiología no está dilucidada del todo ni los factores de riesgo establecidos ^(11, 29). Se conoce que la etiología de la LMA ha estado involucrada con la exposición prolongada a petroquímicos, disolventes como el benceno, las plaguicidas y las radiaciones ionizantes ^(8, 30, 31), asimismo que, los factores de riesgo implican estilos de vida inadecuados acentuados en la obesidad, consumo de tabaco y uso desacertado de algunos medicamentos ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

En Bolivia, la LMA en adultos (29,6 %) ocupa el segundo lugar después de la LLA (34 %); esto probablemente se deba a que, por las características agresivas de la LMA los pacientes no logran ser diagnosticados en la brevedad posible y muchas veces fallecen sin diagnóstico. Además, según el presente reporte, el departamento con mayor

número de casos registrados de LMA en adultos es Cochabamba (31 %), dato que induce e investigar el porqué del aumento de este tipo de leucemia en Cochabamba.

Se pudo evidenciar también que en nuestro país los hombres son más afectados que las mujeres, lo cual es similar a lo reportado en otros países por los estudios internacionales ⁽³²⁾. Las edades más comprometidas oscilan entre 20 a 34 años (25.7 %), hallazgos también comparables con los resultados de otros estudios ^(33, 34), pero también bastante distinto a otros donde la incidencia más alta recae en el grupo etario comprendido entre 80 a 85 años como reflejó Suecia ^(30, 31, 33).

De acuerdo con la frecuencia de los subtipos de LMA, el subtipo LMA-M1 fue el más frecuente (47.5 %), inversamente el subtipo LMA-M3 (9.9 %) fue el menos común, estos datos concuerdan con lo reportado por otros grupos de estudio ⁽³⁵⁻³⁷⁾. Emerge relevante señalar que dentro del porcentaje de LMA-M3, el porcentaje boliviano es menor al reportado por un grupo colombiano (12,7 %), por lo que probablemente en la incidencia estén implicados rasgos culturales ⁽³⁸⁾.

La tasa de incidencia promedio de la LMA de adultos en Bolivia es de 0,447 casos por 100.000 habitantes mayores de 19 años, diferente a la de Estados Unidos, por ejemplo, cuya tasa es 2,4 por 100.000 habitantes y de 12,6 por 100.000 en adultos mayores de 65 años ^(12, 14). Cabe añadir que, en nuestro país la tasa promedio en hombres es mayor (0,474) a la de mujeres (0,420) y el departamento con mayor tasa de incidencia es Cochabamba con 1,4 por cada 100.000 personas mayores de 19 años.

Referencias

- Marcucci G, Haferlach T, Döhner H. Molecular genetics of adult acute myeloid leukemia: prognostic and therapeutic implications. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(5):475-86.
- Fröhling S, Scholl C, Gilliland DG, Levine RL. Genetics of myeloid malignancies: pathogenetic and clinical implications. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(26):6285-95.
- Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *British journal of cancer*. 2011;105(11):1684-92.
- Mrózek K, Marcucci G, Paschka P, Whitman SP, Bloomfield CD. Clinical relevance of mutations and gene-expression changes in adult acute myeloid leukemia with normal cytogenetics: are we ready for a prognostically prioritized molecular classification? *Blood*. 2007;109(2):431-48.
- Mrózek K, Radmacher MD, Bloomfield CD, Marcucci G. Molecular signatures in acute myeloid leukemia. *Current opinion in hematology*. 2009;16(2):64.
- Paschka P, Marcucci G, Ruppert AS, Mrózek K, Chen H, Kittles RA, et al. Adverse prognostic significance of KIT mutations in adult acute myeloid leukemia with inv (16) and t (8; 21): a Cancer and Leukemia Group B Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(24):3904-11.
- Canaani J, Beohou E, Labopin M, Socie G, Huynh A, Volin L, et al. Impact of FAB classification on predicting outcome in acute myeloid leukemia, not otherwise specified, patients undergoing allogeneic stem cell transplantation in CR 1: An analysis of 1690 patients from the acute leukemia working party of EBMT. *American journal of hematology*. 2017;92(4):344-50.
- Leyto-Cruz F. Leucemia mieloide aguda. *Hematol Méx*. 2018;19(1):24-40.
- Figuerola ME, Lugthart S, Li Y, Erpelinck-Verschueren C, Deng X, Christos PJ, et al. DNA methylation signatures identify biologically distinct subtypes in acute myeloid leukemia. *Cancer cell*. 2010;17(1):13-27.
- Eisfeld A-K, Kohlschmidt J, Mrózek K, Mims A, Walker CJ, Blachly JS, et al. NF1 mutations are recurrent in adult acute myeloid leukemia and confer poor outcome. *Leukemia*. 2018;32(12):2536-45.
- Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2010;115(3):453-74.
- Lowenberg B, Downing JR, Burnett A. Acute myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*. 1999;341(14):1051-62.
- Shallis RM, Wang R, Davidoff A, Ma X, Zeidan AM. Epidemiology of acute myeloid leukemia: recent progress and enduring challenges. *Blood reviews*. 2019;36:70-87.
- Weiss JR, Baker JA, Baer MR, Menezes RJ, Nowell S, Moysich KB. Opposing effects of aspirin and acetaminophen use on risk of adult acute leukemia. *Leukemia research*. 2006;30(2):164-9.
- Björk J, Johansson B, Broberg K, Albin M. Smoking as a risk factor for myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia and its relation to cytogenetic findings: A case-control study. *Leukemia research*. 2009;33(6):788-91.
- Lichtman M. Cigarette smoking, cytogenetic abnormalities, and acute myelogenous leukemia. *Leukemia*. 2007;21(6):1137-40.
- Short NJ, Konopleva M, Kadia TM, Borthakur G, Ravandi F, DiNardo CD, et al. Advances in the treatment of acute myeloid leukemia: new drugs and new challenges. *Cancer discovery*. 2020;10(4):506-25.
- DiNardo CD, Wei AH. How I treat acute myeloid leukemia in the era of new drugs. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2020;135(2):85-96.
- Kalina T, Flores-Montero J, van der Velden VHJ, Martin-Ayuso M, Böttcher S, Ritgen M, et al. EuroFlow standardization of flow cytometer instrument settings and immunophenotyping protocols. *Leukemia*. 2012;26:1986.
- Verwer BJHSJ, CA), Terstappen, Leon W. M. M. (Palo Alto, CA), inventorAutomatic lineage assignmet of acute leukemias by flow cytometry1997.
- Braylan RC. Flow Cytometry is Becoming an Indispensable Tool in Leukemia Diagnosis and Classification. *Cancer Investigation*. 1997;15(4):382-3.
- Jennings CD, Foon KA. Flow Cytometry: Recent Advances in Diagnosis and Monitoring of Leukemia. *Cancer Investigation*. 1997;15(4):384-99.
- Del Vecchio L, Brando B, Lanza F, Ortolani C, Pizzolo G, Semenzato G, et al. Recommended reporting format for flow cytometry diagnosis of acute leukemia. 2004;89(5):594-8.
- Basan R. ABC delle leucemia acute. *Ematologia practica*2007.

25. Craig FE, Foon KAJB. Flow cytometric immunophenotyping for hematologic neoplasms. 2008;111(8):3941-67.
26. Organización Mundial de la Salud: Recomendaciones mundiales sobre actividad física para la salud. OMS.2010 [Available from: https://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_recommendations/es/.
27. Unidad de Biología Celular: Epidemiología de las leucemias en Bolivia. Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Andrés. La Paz, Bolivia; 2015.
28. CEPAL C-DdPdl. Estimaciones y proyecciones de población a largo plazo, período 1950-2100. CEPAL.org.2017 [22 septiembre 2018]. Available from: <https://www.cepal.org/es/temas/proyecciones-demograficas/estimaciones-proyecciones-poblacion-total-urbana-rural-economicamente-activa>.
29. Hasle H, Abrahamsson J, Arola M, Karow A, O'Marcaigh A, Reinhardt D, et al. Myeloid leukemia in children 4 years or older with Down syndrome often lacks GATA1 mutation and cytogenetics and risk of relapse are more akin to sporadic AML. *Leukemia*. 2008;22(7):1428-30.
30. Smith M, Barnett M, Bassan R, Gatta G, Tondini C, Kern W. Adult acute myeloid leukaemia. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2004;50(3):197-222.
31. O'Donnell MR, Abboud CN, Altman J, Appelbaum FR, Arber DA, Attar E, et al. Acute myeloid leukemia. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2012;10(8):984-1021.
32. Wingo PA, Jamison PM, Young JL, Gargiullo P. Population-based statistics for women diagnosed with inflammatory breast cancer (United States). *Cancer Causes & Control*. 2004;15(3):321-8.
33. Tawfiq SA, Yassin AK, AlGetta HA, Hasan KM. Acute myeloblastic leukemia: Important clinical and epidemiological facts from Hiwa Hospital in Sulaimaniyah, Iraq. *Iraqi Journal of Hematology*. 2019;8(2):69.
34. Mangalmurti NS, Xiong Z, Hulver M, Ranganathan M, Liu XH, Oriss T, et al. Loss of red cell chemokine scavenging promotes transfusion-related lung inflammation. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2009;113(5):1158-66.
35. Arber DA, Stein AS, Carter NH, Ikle D, Forman SJ, Slovak ML. Prognostic impact of acute myeloid leukemia classification: importance of detection of recurring cytogenetic abnormalities and multilineage dysplasia on survival. *American journal of clinical pathology*. 2003;119(5):672-80.
36. Khalidi HS, Medeiros LJ, Chang KL, Brynes RK, Slovak ML, Arber DA. The immunophenotype of adult acute myeloid leukemia: high frequency of lymphoid antigen expression and comparison of immunophenotype, French-American-British classification, and karyotypic abnormalities. *American journal of clinical pathology*. 1998;109(2):211-20.
37. Abuhelwa Z, Al Shaer Q, Taha S, Ayoub K, Amer R. Characteristics of de novo acute myeloid leukemia patients in Palestine: experience of An-Najah National University Hospital. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*. 2017;18(9):2459.
38. Martínez O, Resumen D, Martínez Betancur O. Epidemiología de la leucemia promielocítica aguda en el adulto. *Acta Med Colomb*. 2004;29(3):108-11.

LEUCEMIA AGUDA DE FENOTIPO MIXTO EN ADULTOS: Reporte de 5 casos

Amaru Ricardo, Mancilla Emma, Mancilla Silvia, Quispe Teddy, Luna Julieta, Valencia Juan Carlos, Mamani Luis Felipe, Patón Daniela.

Unidad de Biología Celular, Facultad de Medicina, UMSA, La Paz-Bolivia.

Carrera de Estadística, Facultad de Ciencias Puras y Naturales, UMSA, La Paz-Bolivia.

INTRODUCCIÓN

La Leucemia Aguda de Fenotipo Mixto (LAFM) es un tipo de leucemia que se caracteriza por la presencia de blastos con marcadores de linaje mieloide y linfoide expresados simultáneamente. Esta enfermedad oncohematológica es poco frecuente y, dependiendo de los criterios de diagnóstico utilizados, representa aproximadamente el 1.5 % de todos los casos de leucemia aguda ⁽¹⁻³⁾. También se la ha considerado como una patología de mal pronóstico ^(4, 5).

Este tipo de leucemia, también llamada leucemia de linaje mixto, leucemia bilineal o leucemia bifenotípica ⁽⁶⁾, alberga dificultades en su clasificación debido a la incidencia baja y expresión heterogénea de marcadores, lo cual subsecuentemente da lugar a una incertidumbre sobre el mejor enfoque para tratar pacientes con LAFM ⁽⁶⁻⁸⁾.

Las leucemias agudas abarcan 3 linajes principales: la leucemia mieloblástica aguda (LMA), la leucemia linfoblástica aguda tipo B (LLA-B) y la leucemia linfoblástica aguda tipo T (LLA-T), cada una con marcadores de expresión característicos. Sin embargo, la LAFM refiere a la presencia de dos formas de leucemia combinadas, de modo que los marcadores específicos de dichos linajes coexpresan aberrantemente derivando en la presencia de marcadores mieloides (CD13 y CD33) en la LLA-B o la LLA-T, así como presencia de marcadores linfoides T y NK (CD7 y CD56) en la LMA.

Estos patrones aberrantes y marcadores de expresión complejos originaron la necesidad de

plantear criterios de consenso en la determinación del linaje de la LAFM ⁽⁹⁻¹¹⁾. Existen dos criterios reconocidos en ese sentido, uno propuesto por el Grupo Europeo para la Clasificación Inmunológica de Leucemias (EGIL) que plantea un método de asignación de puntajes para distinguir entre marcadores linfoides o mieloides ^(8, 12, 13) y, otro propuesto por la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2008 y 2016, que establece un algoritmo basado menos en marcadores específicos, pero más en categorías concretas de linaje ⁽¹⁴⁻¹⁸⁾.

De esta forma, en el presente capítulo se describe los rasgos epidemiológicos relevantes de las leucemias agudas de fenotipo mixto en Bolivia, casos diagnosticados en pacientes adultos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo retrospectivo tipo serie de casos de leucemia aguda de fenotipo mixto diagnosticada en adultos, casos registrados desde 2009 a 2019. Se consideró pacientes adultos a personas mayores de 19 años de edad.

Pacientes

Se analizó un total de 5 casos de pacientes adultos con LAFM. Los estudios laboratoriales fueron realizados en muestras de aspirado de médula ósea (MO) remitidas a la Unidad de Biología Celular, Facultad de Medicina-UMSA. Paralelamente, se recolectó datos clínicos del historial médico de cada paciente.

Se consideró los criterios proporcionados por la OMS (2016) ⁽¹⁴⁻¹⁸⁾ para confirmar tanto el diagnóstico como el linaje de LAFM.

Estudios de laboratorio

Se realizó estudios de citomorfología e inmunofenotipificación siguiendo protocolos tanto institucionales como de estandarización tecnológica.

El estudio morfológico se realizó de acuerdo a protocolo institucional usando la tinción May Grunwald-Giemsa.

El estudio de inmunofenotipificación, en poblaciones de blastos, se realizó por citometría de flujo panel de ocho colores (FACSCanto II, Becton Dickinson Biosciences,CA, EE.UU.). Se empleó un panel de anticuerpos para marcadores asociados a leucocitos (CD): TdT para la línea linfoide; CD19, CD79a CD10 y CD20 para la línea linfoide B; CD3, cyCD3 y CD7 para la línea linfoide T; finalmente, CD117, CD13, CD14 y mieloperoxidasa (MPO) para la línea mieloide. La expresión del antígeno de superficie se consideró positiva cuando más del 20 % de los blastos mostraron una señal positiva, mayor al 10 % para la mieloperoxidasa.

Análisis estadístico

Los casos fueron estratificados considerando variables sociodemográficas como edad (años), sexo y zona de procedencia. La tabulación, el procesamiento de información y la generación de cuadros y gráficos fueron elaborados utilizando Microsoft Excel 2017, STATA 12.0 y SPSS 21.0.

RESULTADOS

Considerando las características sociodemográficas de los pacientes estudiados, distribuidos por sexo, grupo etario, departamento y zona geográfica de procedencia, 3 casos (60 %) correspondieron a hombres cuyas edades estuvieron por encima de los 34 años de edad, todos ellos procedentes de la región del Altiplano (Cuadro 1). La razón hombre: mujer fue de 1,50:1

Según el número de casos por departamento, todos correspondieron al eje troncal de Bolivia, La Paz con 3 casos (60 %), Cochabamba 1 caso y Santa Cruz 1 caso (Cuadro 2). Los demás departamentos no reportaron casos diagnosticados durante el lapso del estudio.

Cuadro 1. Características sociodemográficas de pacientes adultos con LAFM, 1999 – 2019 (En número de casos y porcentaje)

SEXO		
Hombre	3	60,0%
Mujer	2	40,0%
Total	5	100,0%
GRUPO DE EDAD		
20 - 34	1	20,0%
35 - 44	1	20,0%
55 - 64	3	60,0%
Total	5	100,0%
ZONA DE PROCEDENCIA		
Altiplano	3	60,0%
Valle	1	20,0%
Llano	1	20,0%
Total	5	100,0%

Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019.

Los primeros registros de casos de LAFM se suscitaron a partir del 2005 y, en los últimos 10 años más casos han sido diagnosticados y registrados (Gráfico1).

Los pacientes entre 55 a 64 años de edad representaron la mayor incidencia de LAFM (60 %). La edad promedio aproximada fue de 48 años al momento del diagnóstico; así también, de los casos estudiados el 25 % fue menor a 34 años, 50 % menor a 55 años y 75 % menor a 59 años (Gráfico 2).

Subtipos de LAFM más frecuentes en adultos

El subtipo B-My fue el más representativo, se observó que los pacientes comprendidos entre las edades de 20 a 34 y 55 a 64 años de edad fueron más afectados (Cuadro 3).

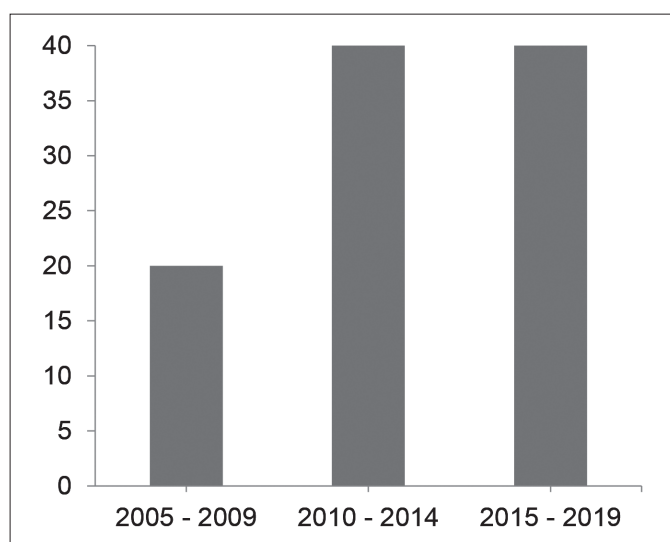
El subtipo B-T reflejó mayor incidencia en hombres cuyas edades variaron entre 35 a 44 años. Contrariamente, el subtipo B-My mostró mayor incidencia en las mujeres cuyas edades oscilaron entre 55 a 64 años de edad. El subtipo T-My afectó más a hombres cuyas edades variaron entre 55 y 64 años de edad.

Cuadro 2. Casos de LAFM por grupo de edad según departamento, 1999 – 2019 (En número de casos y porcentaje)

Departamento de procedencia	Grupo de edad (años)			Total
	20 - 34	35 - 44	55 - 64	
Cochabamba	0 0,0%	0 0,0%	1 20,0%	1 20,0%
La Paz	1 20,0%	1 20,0%	1 20,0%	3 60,0%
Santa Cruz	0 0,0%	0 0,0%	1 20,0%	1 20,0%
Total	1 20,0%	1 20,0%	3 60,0%	5 100,0%

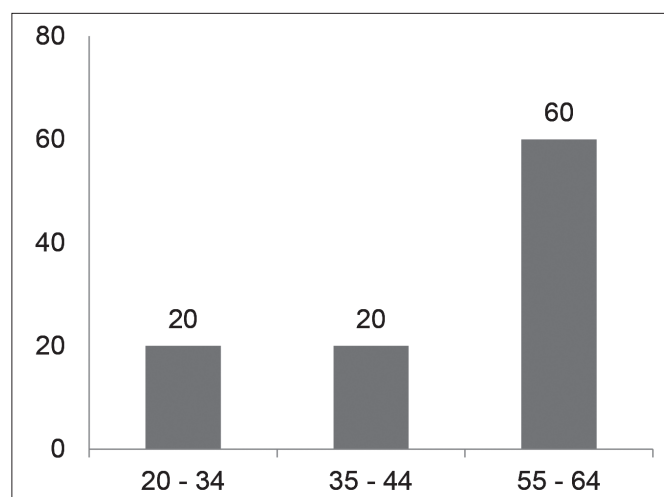
Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019

Gráfico 1. Casos de LAFM por quinquenio, 1999 – 2019 (En porcentaje)



Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019

Gráfico 2. Distribución de grupos etarios al momento del diagnóstico, 1999 – 2019 (En porcentaje)



Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019

Cuadro 3. Distribución de casos de LAFM por grupo etario según subtipo, 1999 – 2019 (En número de casos y porcentaje)

Subtipo	Grupo de edad (años)			Total
	20 - 34	35 - 44	55 - 64	
B-My	1 20,0%	0 0,0%	2 40,0%	3 60,0%
B-T	0 0,0%	1 20,0%	0 0,0%	1 20,0%
T-My	0 0,0%	0 0,0%	1 20,0%	1 20,0%
Total	1 20,0%	1 20,0%	3 60,0%	5 100,0%

Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019

CONCLUSIONES

La leucemia aguda de fenotipo mixto (LAFM) es una enfermedad oncohematológica poco frecuente, cuya población de blastos expresa simultáneamente marcadores de linaje mieloide y linfoide (T o B). Su incidencia aproximada es de 2 a 5 % de todas las leucemias, con predominancia en el sexo masculino ^(6, 19) y se la considera un tipo de leucemia de difícil tratamiento ^(20, 21).

El número de pacientes adultos diagnosticados con LAFM incrementó a partir del año 2010, hecho que probablemente esté relacionado con el perfeccionamiento en las técnicas de diagnóstico por citometría flujo. Hasta entonces, varios

casos habrían sido clasificados como leucemias indiferenciadas.

Ahora bien, en Bolivia la frecuencia de LAFM es mayor en hombres que en mujeres, semejante lo reportado internacionalmente ^(18, 22-24). Con referencia a la edad, este tipo de leucemia se presenta en pacientes mayores a 35 años, también similar a lo reportado en otros países por otros grupos de estudio ^(23, 25, 26).

Debido a la inusual presentación de la LAFM, quedan aún muchos desafíos diagnósticos y terapéuticos por encarar. Desde el punto de vista del diagnóstico, una clasificación basada en la genética emerge necesaria, sin duda también útil para optimizar el tratamiento ⁽²⁷⁾.

Referencias

1. Cernan M, Szotkowski T, Pikalova Z. Mixed-phenotype acute leukemia: state-of-the-art of the diagnosis, classification and treatment. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2017;161(3):234-41.
2. Maruffi M, Sposto R, Oberley MJ, Kysh L, Orgel E. Therapy for children and adults with mixed phenotype acute leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Leukemia.* 2018;32(7):1515-28.
3. Zając-Spychała O, Irga-Jaworska N, Drożyńska E, Muszyńska-Roslan K, Krawczuk-Rybak M, Zawitkowska J, et al. Mixed phenotype acute leukemia: Biological profile, clinical characteristic and treatment outcomes: Report of the population-based study. *European Journal of Haematology.* 2020.
4. Khaled S, Al Malki M, Marcucci G. Acute myeloid leukemia: biologic, prognostic, and therapeutic insights. *Oncology.* 2016;30(4):318-.
5. Zheng X, Shen H, Zhu M, Shi Y, Wang H, Chen Z, et al. Mixed phenotype acute leukemia with PML-RAR α positive: a case report and literature review. *Molecular Cytogenetics.* 2021;14(1):1-6.
6. Weinberg O, Arber D. Mixed-phenotype acute leukemia: historical overview and a new definition. *Leukemia.* 2010;24(11):1844-51.
7. Wolach O, Stone RM. Mixed-phenotype acute leukemia: current challenges in diagnosis and therapy. *Curr Opin Hematol.* 2017;24(2):139-45.
8. Orgel E, Alexander TB, Wood BL, Kahwash SB, Devidas M, Dai Y, et al. Mixed-phenotype acute leukemia: A cohort and consensus research strategy from the Children's Oncology Group Acute Leukemia of Ambiguous Lineage Task Force. *Cancer.* 2020;126(3):593-601.
9. Charles NJ, Boyer DF. Mixed-Phenotype Acute Leukemia: Diagnostic Criteria and Pitfalls. *Arch Pathol Lab Med.* 2017;141(11):1462-8.
10. Lee HG, Baek HJ, Kim HS, Park SM, Hwang TJ, Kook H. Biphenotypic acute leukemia or acute leukemia of ambiguous lineage in childhood: clinical characteristics and outcome. *Blood Res.* 2019;54(1):63-73.
11. Parra-Ortega I, Núñez-Hernández E, Nájera-Martínez N, Mendoza-García E, Cortés-Flores DC, Gaytán-Morales F, et al. Concordance between morphological analysis and immunophenotype at the time of diagnosis and classification of acute leukemia in pediatric patients. *Revista Mexicana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio.* 2020;66(4):193-211.
12. Weinberg OK, Arber DA. Mixed-phenotype acute leukemia: historical overview and a new definition. *Leukemia.* 2010;24(11):1844-51.
13. Wolach O, Stone RM. Optimal therapeutic strategies for mixed phenotype acute leukemia. *Current Opinion in Hematology.* 2020;27(2):95-102.
14. Swerdlow SH, Campo E, Harris N, Jaffe E, Pileri S, Stein H, et al. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 2008:2008.

15. Béné MC, Porwit A, editors. Acute leukemias of ambiguous lineage. Seminars in diagnostic pathology; 2012: Elsevier.
16. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405.
17. Bene MC, Castoldi G, Knapp W, Ludwig WD, Matutes E, Orfao A, et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia*. 1995;9(10):1783-6.
18. Weinberg OK, Seetharam M, Ren L, Alizadeh A, Arber DA. Mixed phenotype acute leukemia: A study of 61 cases using World Health Organization and European Group for the Immunological Classification of Leukaemias criteria. *American journal of clinical pathology*. 2014;142(6):803-8.
19. Vizcaíno M, Guzmán C, De los Reyes I, Quijano S, Campos A. Diagnóstico de leucemias bifenotípicas por citometría de flujo. *Biomédica*. 2010;30:22-6.
20. Wolach O, Stone RM. How I treat mixed-phenotype acute leukemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2015;125(16):2477-85.
21. Charles NJ, Boyer DF. Mixed-phenotype acute leukemia: diagnostic criteria and pitfalls. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2017;141(11):1462-8.
22. Owaidah T, Al Beihany A, Iqbal M, Elkum N, Roberts G. Cytogenetics, molecular and ultrastructural characteristics of biphenotypic acute leukemia identified by the EGIL scoring system. *Leukemia*. 2006;20(4):620-6.
23. Heesch S, Neumann M, Schwartz S, Bartram I, Schlee C, Burmeister T, et al. Acute leukemias of ambiguous lineage in adults: molecular and clinical characterization. *Annals of hematology*. 2013;92(6):747-58.
24. Gil Cortés C. Leucemia aguda de fenotipo mixto. Estudio multicéntrico de supervivencia a largo plazo, factores pronósticos y resultados de tratamiento. 2018.
25. Aribi A, Bueso-Ramos C, Estey E, Estrov Z, O'Brien S, Giles F, et al. Biphenotypic acute leukaemia: a case series. *British Journal of Haematology*. 2007;138(2):213-6.
26. Alvarado-Ibarra M, Ruiz-Argüelles GJ, Rosas-López A, Barrera-Lumbreras G, Aguayo-González Á, López-Karpovitch X, et al. Diagnosing and treating mixed phenotype acute leukemia: a multicenter 10-year experience in México. *Annals of hematology*. 2014;93(4):595-601.
27. Wolach O, Stone RM. Mixed-phenotype acute leukemia: current challenges in diagnosis and therapy. *Current opinion in hematology*. 2017;24(2):139-45.

LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA: Estudio de 103 casos

Amaru Ricardo, Mancilla Emma, Mancilla Silvia, Quispe Teddy, Luna Julieta, Valencia Juan Carlos, Mamani Luis Felipe, Patón Daniela.

Unidad de Biología Celular, Facultad de Medicina, UMSA, La Paz-Bolivia.

Carrera de Estadística, Facultad de Ciencias Puras y Naturales, UMSA, La Paz-Bolivia.

INTRODUCCIÓN

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es la leucemia más frecuente en adultos mayores, indolente y de supervivencia prolongada. Se origina como resultado de la proliferación clonal de los linfocitos B CD5+ fenotípicamente maduros que coexpresan una baja inmunoglobulina de superficie, es positiva a antígenos CD79b, CD20, CD23, CD5 y CD200 ⁽¹⁻⁴⁾.

La LLC representa 1,2 % de los nuevos diagnósticos de cáncer y la mediana de edad de los pacientes al momento del diagnóstico es de 70 años, con el mayor número de casos identificados en el grupo de edad de 65 a 74 años ^(1,3). Es poco frecuente en personas menores de 40 años de edad y, extremadamente inusual por debajo de los 25 años. Asimismo, esta enfermedad es de progresión lenta y afecta a más varones que mujeres ^(5,6), tiene una tasa de supervivencia a 5 años del 81,7 % ^(7,8).

El diagnóstico de LLC concurre inicialmente identificable a través de un análisis de sangre (hemograma) donde se sospecha con la presencia de $\geq 5.000/\mu\text{L}$ de linfocitos en la sangre periférica, así como posibles manifestaciones clínicas de linfadenopatía y esplenomegalia ^(9,10).

Respecto del tratamiento, ha habido un progreso importante en el tratamiento de los pacientes con LLC en la última década, principalmente con la introducción de anticuerpos como ibrutinib, idelalisib y venetoclax ⁽⁴⁾.

De esta manera, en concordancia con la finalidad de este documento, este capítulo está orientado a proporcionar datos epidemiológicos y características de la leucemia linfocítica crónica en Bolivia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo transversal de casos de leucemia linfocítica crónica (LLC) diagnosticados en adultos y adultos mayores entre enero de 1999 y diciembre de 2019. Se consideró pacientes adultos a personas mayores de 19 años.

Pacientes

Se analizó 103 casos de pacientes con diagnóstico de LLC, provenientes de diferentes centros de salud de Bolivia. Los análisis laboratoriales fueron realizados en muestras de sangre venosa periférica (SVP) y aspirado de médula ósea (MO) obtenidas en tubos vacutainer con EDTA. Estas muestras fueron procesadas en la Unidad de Biología Celular (UBC), Facultad de Medicina-UMSA; de manera que, los datos epidemiológicos fueron recopilados de la base de datos de la Unidad y corroborados con los informes obtenidos de las hojas de solicitud de estudio laboratorial.

Estudios de laboratorio

Los estudios laboratoriales fueron realizados siguiendo protocolos institucionales. El estudio morfológico se realizó por tinción de May-Grunwald Giemsa. El estudio de inmunotipificación se realizó por inmunocitoquímica hasta el año 2002; subsiguientemente, por citometría de flujo panel de tres colores (FACscan, Becton Dickinson) y, desde el 2017, por citometría de flujo panel de ocho colores (FACScanto II, Becton Dickinson) siguiendo recomendaciones de estandarización tecnológica proporcionadas por el grupo EUROFLOW entre otros ⁽¹¹⁻¹⁷⁾.

Análisis estadístico

Los casos fueron estratificados de acuerdo a variables sociodemográficas como edad (años), sexo y zona geográfica de procedencia agrupando a los diferentes departamentos en Altiplano (La Paz, Oruro, Potosí), Valle (Cochabamba, Chuquisaca, Tarija) y Llano (Santa Cruz, Beni y Pando).

Se utilizó estadígrafos descriptivos como frecuencias, porcentajes, medidas de resumen, tasas y razones para establecer la frecuencia de las variables previamente mencionadas. Para el cálculo de tasas de incidencia, se empleó las estimaciones y proyecciones de población total según sexo y grupos quinquenales de edad proporcionados por CELADE- División de Población de la CEPAL que cubren el Período 1950-2100 (Revisión 2017) ⁽¹⁸⁾. La distribución de grupos etarios se determinó tomando en cuenta las recomendaciones de la OMS y el número de casos diagnosticados entre 1999 a 2019 según registros de la Unidad de Biología Celular (UBC) ^(19, 20).

La tabulación, el procesamiento de información y la generación de cuadros, gráficos y mapas fueron elaborados utilizando Microsoft Excel 2017, STATA 12.0, SPSS 21.0, QGIS 3.2 (Sistema de Información Geográfica de código libre).

RESULTADOS

Incidencia de la LLC de adultos

Considerando las características sociodemográficas de los pacientes estudiados, distribuidos por sexo, grupo etario y zona geográfica de procedencia, se observó que 71 (68,9 %) casos correspondieron a hombres y 32 (31,1 %) a mujeres, con una razón de hombre:mujer de 2,21:1. Se evidenció que, la mayor incidencia se presentó en hombres correspondientes al segundo y tercer grupo de edad (entre 50 a 79 años) abarcando el 74,7 % de todos los casos; adicionalmente, las zonas geográfica con más casos registrados correspondió al Valle boliviano (Cuadro 1).

Cuadro 1. Características sociodemográficas de pacientes con LLC, Bolivia 1999 – 2019
 (En número de casos y porcentaje)

SEXO		
Hombre	71	68,9%
Mujer	32	31,1%
Total	103	100,0%
GRUPO DE EDAD		
20 - 34	2	1,9%
35 - 49	3	2,9%
50 - 64	30	29,1%
65 - 79	47	45,6%
80 +	21	20,4%
Total	103	100,0%
ZONA DE PROCEDENCIA		
Altiplano	31	30,1%
Valle	45	43,7%
Llano	27	26,2%
Total	103	100,0%

Fuente: Base de datos UBC, 1999 - 2019.

Zona geográfica y departamento con mayor incidencia

La zona geográfica con mayor incidencia de LLC fue la del Valle comprendiendo el 43,7 % de los casos (Cuadro 1) y con predominancia en los varones.

Con relación a la incidencia por departamento, como se puede observar en el Cuadro 2, gran parte de pacientes diagnosticados fueron provenientes del eje troncal de Bolivia, siendo Cochabamba el departamento con más casos registrados (41 casos, 39,8 %), seguido de La Paz (29 casos, 28,2 %) y Santa Cruz (27 casos, 26,2 %) (Cuadro 2). Oruro y Potosí presentaron solamente un caso, ambos de pacientes comprendidos entre 50 y 79 años de edad; en Tarija por su parte la mayoría de los casos (3 de 4 casos) correspondieron al tercer grupo de edad. También es de importancia mencionar que, durante el período de estudio no hubo casos diagnosticados registrados en los departamentos de Beni, Chuquisaca y Pando.

Ahora bien, se pudo entrever que la influencia de los departamentos del eje troncal del país se

Cuadro 2. Distribución de casos de LLC por sexo y grupo de edad según departamento, Bolivia 1999 – 2019
(En número de casos y porcentaje)

Departamento de procedencia		Grupo de edad (años)					Total
		20 - 34	35 - 49	50 - 64	65 - 79	80 +	
Cochabamba	Hombre	1 2,4%	1 2,4%	7 17,1%	21 51,2%	4 9,8%	34 82,9%
	Mujer	1 2,4%	0 0,0%	0 0,0%	4 9,8%	2 4,9%	7 17,1%
	Total	2 4,9%	1 2,4%	7 17,1%	25 61,0%	6 14,6%	41 100,0%
La Paz	Hombre	0 0,0%	1 3,4%	5 17,2%	7 24,1%	6 20,7%	19 65,5%
	Mujer	0 0,0%	0 0,0%	4 13,8%	4 13,8%	2 6,9%	10 34,5%
	Total	0 0,0%	1 3,4%	9 31,0%	11 37,9%	8 27,6%	29 100,0%
Oruro	Hombre	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%
	Mujer	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	1 100,0%	0 0,0%	1 100,0%
	Total	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	1 100,0%	0 0,0%	1 100,0%
Potosí	Hombre	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	1 100,0%	0 0,0%	1 100,0%
	Mujer	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%
	Total	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	1 100,0%	0 0,0%	1 100,0%
Santa Cruz	Hombre	0 0,0%	1 3,7%	5 18,5%	3 11,1%	4 14,8%	13 48,1%
	Mujer	0 0,0%	0 0,0%	6 22,2%	5 18,5%	3 11,1%	14 51,9%
	Total	0 0,0%	1 3,7%	11 40,7%	8 29,6%	7 25,9%	27 100,0%
Tarija	Hombre	0 0,0%	0 0,0%	3 75,0%	1 25,0%	0 0,0%	4 100,0%
	Mujer	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%
	Total	0 0,0%	0 0,0%	3 75,0%	1 25,0%	0 0,0%	4 100,0%
Total	Hombre	1 1,0%	3 2,9%	20 19,4%	33 32,0%	14 13,6%	71 68,9%
	Mujer	1 1,0%	0 0,0%	10 9,7%	14 13,6%	7 6,8%	32 31,1%
	Total	2 1,9%	3 2,9%	30 29,1%	47 45,6%	21 20,4%	103 100,0%

Fuente: Base de datos UBC, 1999 - 2019.

ve reflejada en las zonas con mayor incidencia, tal como sucede en el Valle cuyo mayor aporte en casos proviene de Cochabamba y mínimamente de Tarija, no presentándose casos en el departamento de Chuquisaca. Similar comportamiento se observó en el altiplano, siendo La Paz el departamento con mayor número de casos y un mínimo aporte de los departamentos de Oruro y Potosí. Asimismo, el comportamiento en el Llano fue un reflejo de los casos reportados del departamento de Santa Cruz, pues no se tuvo casos registrados de los departamentos de Beni y Pando (Cuadro 3).

Lo mencionado acerca del comportamiento por zona o región de procedencia, también permitió observar que a partir del tercer quinquenio hubo

un notable incremento de casos en todas las zonas, siendo el Valle la región con mayor número de casos, el Altiplano se mantuvo en segunda posición, el Llano no presentó casos en el primer quinquenio, pero en los últimos 10 años el número de casos subió bastante (Gráfico 1).

Grupo etario con mayor incidencia

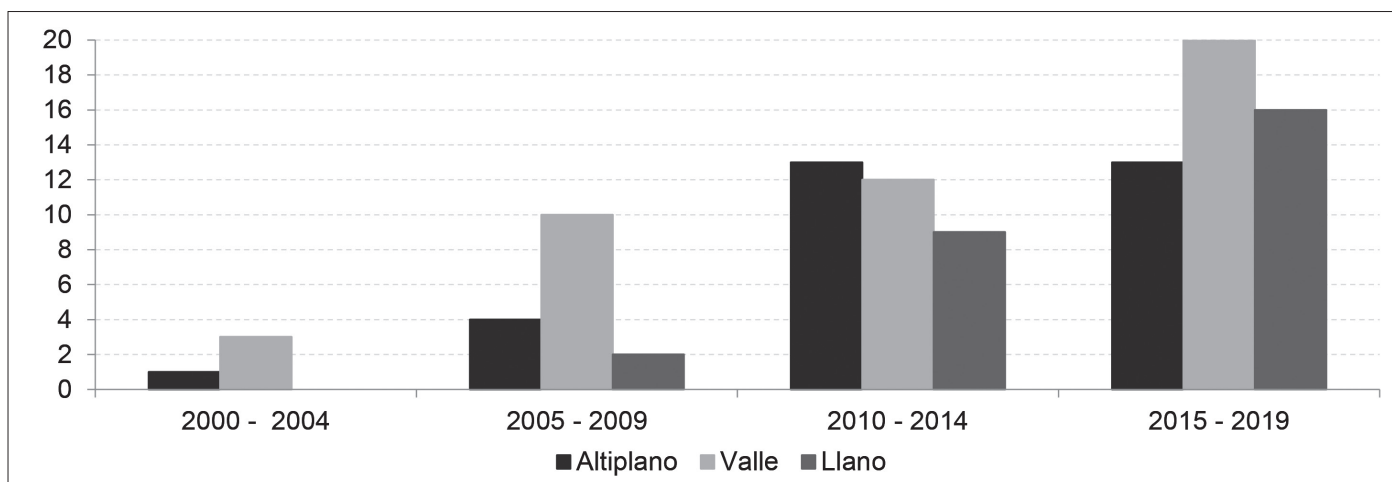
Los pacientes mayores a 49 años constituyeron el 95,1 % de los casos de LLC estudiados, predominando en el sexo masculino en general. Por el contrario, la menor incidencia correspondió a los pacientes menores a 50 años de edad (4,9 %); en particular resultó llamativo los casos en el primer grupo de edad, menores a 35 años (Cuadro 3, Gráfico 2).

Cuadro 3. Distribución de casos de LLC por sexo y grupo etario según zona geográfica de procedencia, Bolivia 1999 – 2019 (En número de casos y porcentaje)

Zona de procedencia		Grupo de edad (años)					Total
		20 - 34	35 - 49	50 - 64	65 - 79	80 +	
Altiplano	Hombre	0 0,0%	1 3,2%	5 16,1%	8 25,8%	6 19,4%	20 64,5%
	Mujer	0 0,0%	0 0,0%	4 12,9%	5 16,1%	2 6,5%	11 35,5%
	Total	0 0,0%	1 3,2%	9 29,0%	13 41,9%	8 25,8%	31 100,0%
Valle	Hombre	1 2,2%	1 2,2%	10 22,2%	22 48,9%	4 8,9%	38 84,4%
	Mujer	1 2,2%	0 0,0%	0 0,0%	4 8,9%	2 4,4%	7 15,6%
	Total	2 4,4%	1 2,2%	10 22,2%	26 57,8%	6 13,3%	45 100,0%
Llano	Hombre	0 0,0%	1 3,7%	5 18,5%	3 11,1%	4 14,8%	13 48,1%
	Mujer	0 0,0%	0 0,0%	6 22,2%	5 18,5%	3 11,1%	14 51,9%
	Total	0 0,0%	1 3,7%	11 40,7%	8 29,6%	7 25,9%	27 100,0%
Total	Hombre	1 1,0%	3 2,9%	20 19,4%	33 32,0%	14 13,6%	71 68,9%
	Mujer	1 1,0%	0 0,0%	10 9,7%	14 13,6%	7 6,8%	32 31,1%
	Total	2 1,9%	3 2,9%	30 29,1%	47 45,6%	21 20,4%	103 100,0%

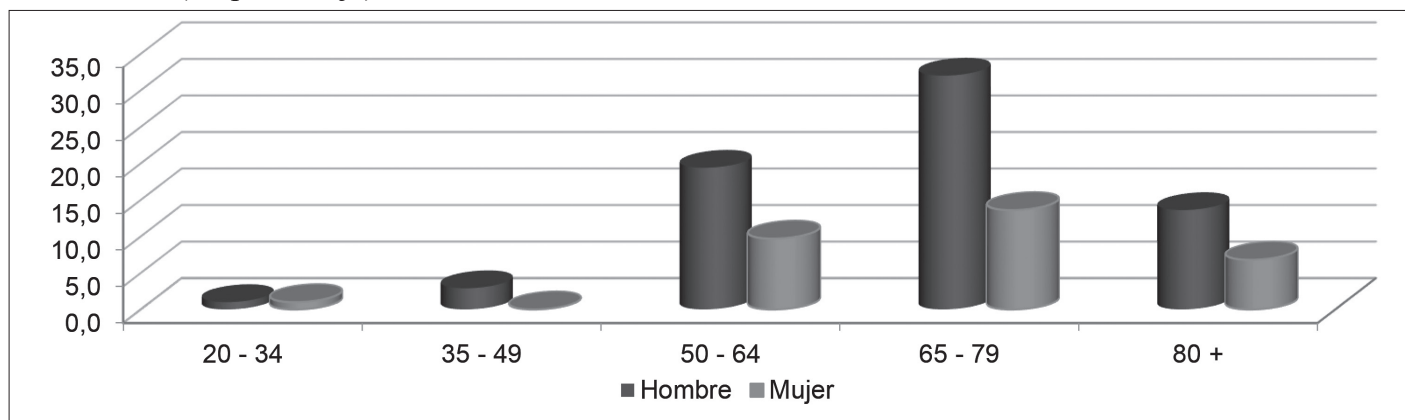
Fuente: Base de datos UBC, 1999 - 2019.

Gráfico 1. Distribución de casos de LLC por quinquenio según zona geográfica de procedencia, 1999 – 2019
(En número de casos)



Fuente: Base de datos UBC, 1999 - 2019.

Gráfico 2. Distribución de hombres y mujeres con LLC por grupos etarios al momento del diagnóstico, 1999 – 2019 (En porcentaje)



Fuente: Base de datos UBC, 1999 - 2019.

La edad promedio aproximada fue de 69 años y la mayoría de los casos contaban con 71 años al momento del diagnóstico. De todos los casos estudiados, el 25 % fue menor a 62 años, 50 % menor a 68 años y 75 % menor a 75 años (Gráfico 2).

Evolución de la incidencia de LLC

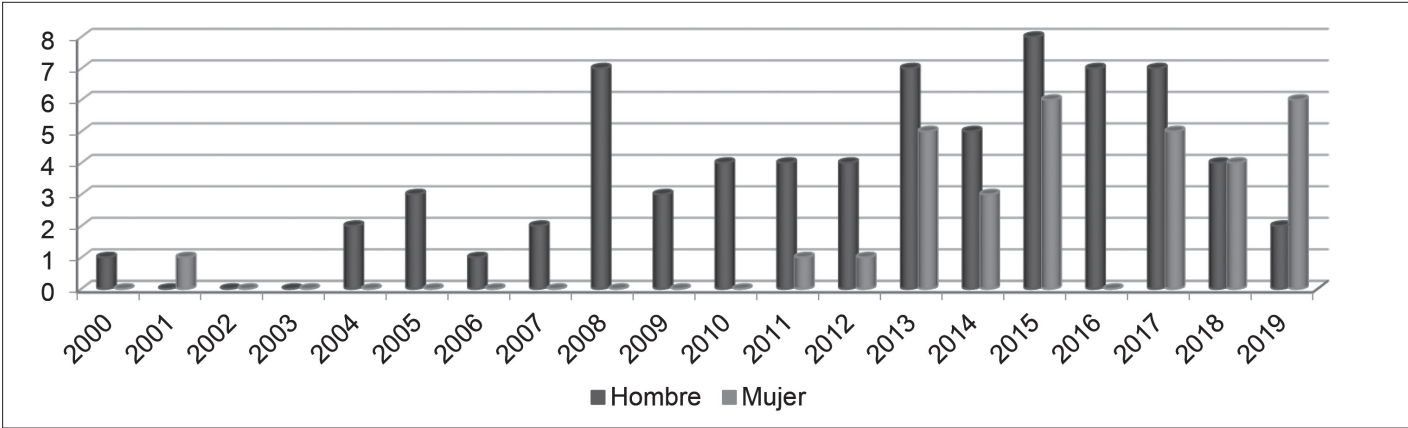
El Gráfico 3 permite observar que a partir de la gestión 2008 se tuvo un comportamiento mayormente ascendente del número de casos diagnosticados; en las gestiones 2008 y 2015 el número de casos alcanzó el máximo y en todos es notable la incidencia en hombres, excepto en las gestiones 2018 y 2019 donde la incidencia en

mujeres fue igual o superior a la de los hombres (Gráfico 3).

Tasa de incidencia de LLC

La evolución por gestión de la tasa de incidencia de LLC, en el intervalo de tiempo del estudio, permitió evidenciar un comportamiento mayormente ascendente que osciló desde un mínimo de 0,00 en 1999, 2002 y 2003 hasta un máximo de 0.229 en 2015, esto por cada 100.000 habitantes mayores de 19 años. Se observó un incremento notable entre las gestiones 2013, 2015 y 2017; también fue llamativo el comportamiento de tasas de incidencia menores a las tasas

Gráfico 3. Evolución de casos de LLC por gestión según sexo; 1999 a 2019 (En número de casos)



Fuente: Base de datos UBC, 1999 - 2019.

observadas en las gestiones mencionadas. La tasa de incidencia promedio fue de 0,088 casos por 100.000 habitantes mayores de 19 años (Gráfico 4).

Tasa de incidencia según sexo

La tasa de incidencia reflejó comportamientos marcadamente diferentes dependiendo del sexo. Particularmente entre 2004 a 2017 la diferencia entre las tasas de incidencia en hombres y mujeres fue bastante evidente, las tasas correspondientes a hombres fueron superiores a las presentadas en mujeres; posteriormente, en 2018 la tasa de incidencia fue igual en ambos sexos y, en 2019 la de mujeres fue superior a la de hombres (Gráfico 5).

La tasa promedio en hombres fue de 0,126 y la de mujeres 0,052 por cada 100.000 habitantes mayores de 19 años.

Tasa de incidencia según grupo etario

Durante el intervalo de tiempo de estudio, se observó un comportamiento ascendente de las tasas de incidencia en mayores a 49 años y en mayores a 80 años, las tasas máximas alcanzadas correspondieron a este último grupo de edad en las gestiones 2013 (3,532) y 2017 (3,514) (Cuadro 4).

En general, el comportamiento de las tasas de incidencia según grupos de edad reflejó un ascenso notable de las tasas de pacientes mayores a 49 años y mayores a 64 años, principalmente en la gestión 2019 donde la tasa de pacientes mayores a 64 años refleja un incremento llamativo con relación a la tasa de la gestión 2000 (Gráfico 6).

Tasa promedio por departamento

A nivel departamental, el promedio general de la tasa de incidencia de LLC fue de 0,086 por 100.000 habitantes mayores de 19 años, la variación de las tasas de incidencia promedio por departamento abarcó desde un mínimo de 0,00 en los departamentos de Beni, Chuquisaca y Pando hasta un máximo de 0,298 en Cochabamba (Gráfico 7). Llamó la atención el promedio alcanzado en el departamento de Cochabamba, seguido por el de Santa Cruz.

CONCLUSIONES

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es una neoplasia linfoide frecuente en adultos mayores, constituye entre el 11 a 20 % de todas las neoplasias hematológicas ⁽²¹⁻²³⁾.

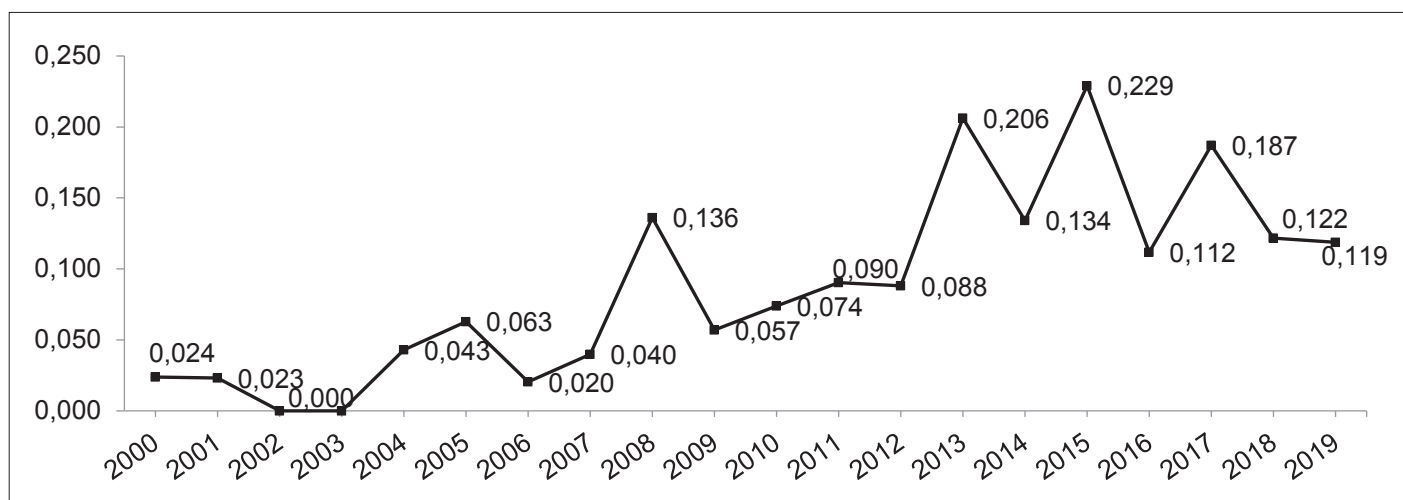
En nuestro estudio, la LLC constituye el 5,6 de todas las leucemias, probablemente este dato se vea influenciado por la expectativa de vida de nuestro país, Bolivia, que es de 71 años. La media de edad al momento del diagnóstico es de 69 años, similar al reportado en otros países (70 años) ^(1, 2). La mayor frecuencia recae en el Departamento de Cochabamba (39,8 %) alcanzando una tasa de incidencia de 0,29 por cada 100.000 habitantes mayores de 19 años. Se presenta más en hombres que en mujeres abarcando el 68,9 % de los casos, porcentaje que coincide con los reportes internacionales.

Cuadro 4. Tasa de incidencia de LLC por grupo etario según gestión, Bolivia 1999 a 2019
(Por 100.000 habitantes mayores de 19 años)

Año	Grupo de edad (años)				
	20 - 34	35 - 49	50 - 64	65 - 79	80 +
2000	0,000	0,000	0,153	0,000	0,000
2001	0,000	0,000	0,000	0,284	0,000
2002	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
2003	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
2004	0,000	0,000	0,278	0,000	0,000
2005	0,000	0,075	0,000	0,515	0,000
2006	0,000	0,000	0,000	0,251	0,000
2007	0,000	0,000	0,000	0,244	1,003
2008	0,000	0,000	0,123	1,181	0,941
2009	0,000	0,000	0,239	0,228	0,000
2010	0,000	0,000	0,000	0,662	0,833
2011	0,000	0,000	0,454	0,213	0,000
2012	0,000	0,000	0,110	0,829	0,000
2013	0,000	0,000	0,429	0,604	3,532
2014	0,000	0,000	0,208	0,982	0,673
2015	0,037	0,057	0,201	1,734	0,642
2016	0,037	0,056	0,097	0,188	1,838
2017	0,000	0,000	0,282	0,548	3,514
2018	0,000	0,000	0,455	0,356	0,560
2019	0,000	0,000	0,176	0,866	0,537

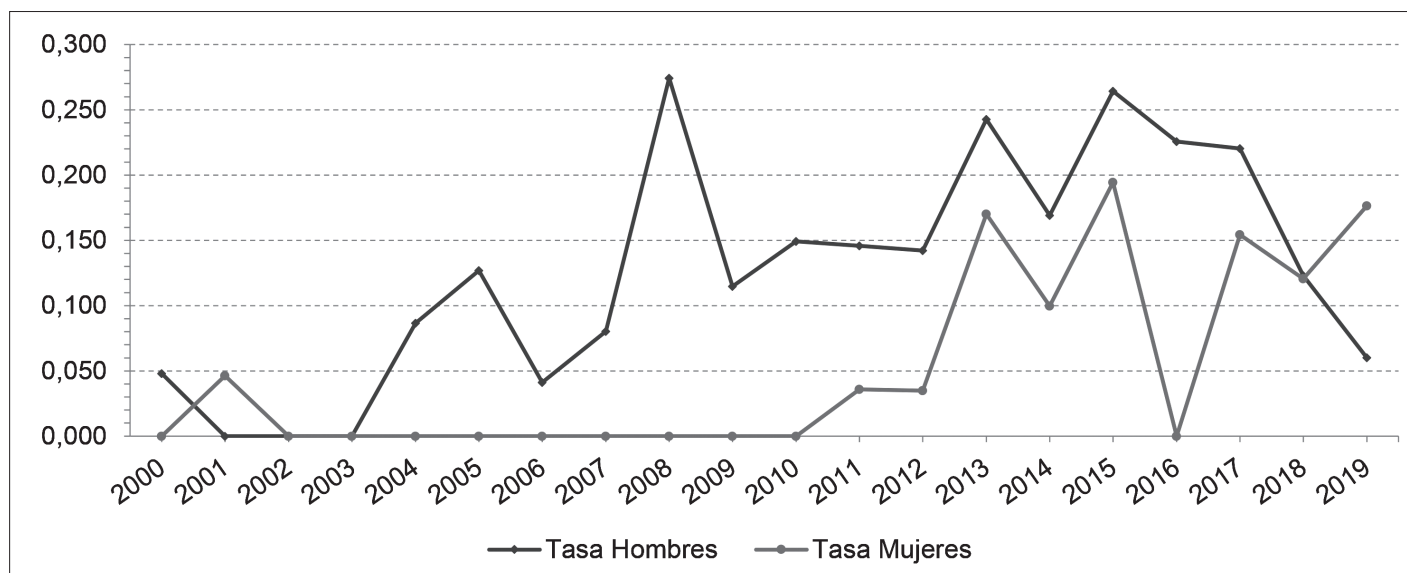
Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019; Estimaciones y proyecciones de la población total según sexo y grupos quinquenales de edad, CELADE- División de Población de la CEPAL Período 1950 - 2100 (Revisión 2017).

Gráfico 4. Evolución por gestión de la tasa de incidencia de LLC, Bolivia 1999 a 2019
(Por 100.000 habitantes mayores de 19 años)



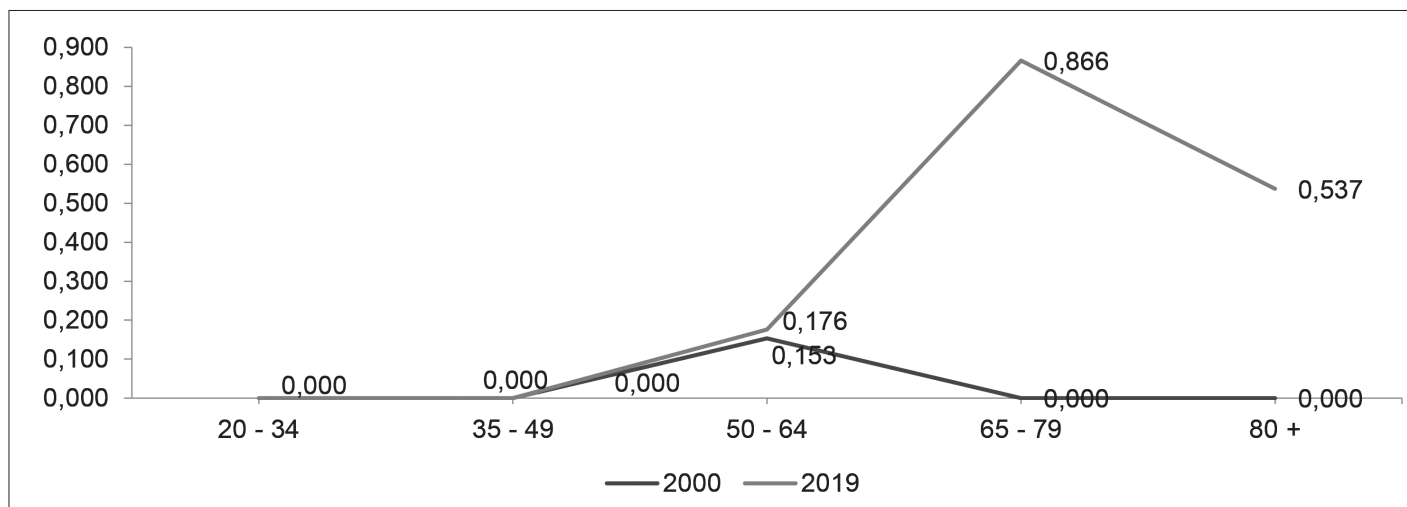
Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019. Estimaciones y proyecciones de la población total según sexo y grupos quinquenales de edad, CELADE- División de Población de la CEPAL Período 1950 - 2100 (Revisión 2017).

Gráfico 5. Evolución de la tasa de incidencia de LLC en hombres y mujeres, Bolivia 1999 - 2019
(Por 100.000 habitantes mayores de 19 años)



Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019. Estimaciones y proyecciones de la población total según sexo y grupos quinquenales de edad, CELADE- División de Población de la CEPAL Período 1950 - 2100 (Revisión 2017).

Gráfico 6. Comparación de tasas de incidencia de LLC según grupo etario, Gestiones 2000 y 2019
(Por 100.000 habitantes mayores de 19 años)



Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019. Estimaciones y proyecciones de la población total según sexo y grupos quinquenales de edad, CELADE- División de Población de la CEPAL Período 1950 - 2100 (Revisión 2017).

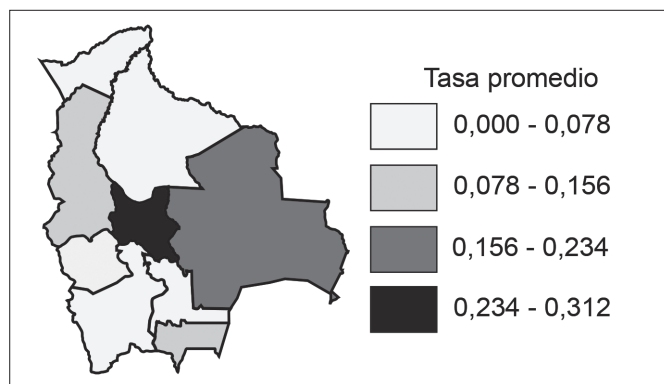
Se ha observado un aumento importante en el número de casos diagnosticados desde la gestión 2008, y esto probablemente se deba a las mejoras en las condiciones del diagnóstico. La tasa de incidencia promedio anteriormente fue de 0,08 casos por 100.000 habitantes mayores de 19 años, el mismo fue incrementándose paulatinamente

desde 2012. Actualmente, la tasa promedio en hombres es de 0,126 y de 0,052 en mujeres (por cada 100.000 habitantes mayores de 19 años), inferiores a las reportadas por otros estudios en otros países ^(10, 24). La tasa reportada es de 4,1/100 000 por habitantes ^(3, 25), esto probablemente por la expectativa de vida baja en Bolivia.

Asimismo, la tasa de incidencia en el grupo etario comprendido entre 65 – 79 años aumentó de 0,28 en 2001 a 0,86 en 2019, por cada 100.000 habitantes mayores de 19 años respectivamente.

En conclusión, en Bolivia la LLC refleja características epidemiológicas similares a las reportadas internacionalmente, afecta a personas por encima de los 65 años y es predominante en varones; sin embargo, se instituye a la vez como una leucemia poco frecuente debido a la edad en la que se presenta, puesto que en Bolivia la expectativa de vida en general es baja.

Gráfico 7. Tasa de incidencia promedio de LLC por departamento, Bolivia 2012 - 2019
(por 100.000 habitantes mayores de 19 años)



Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019. INE Bolivia: Proyecciones de población de ambos sexos, según edades simples, 2012-2020, Revisión 2014.

Referencias

- Chiorazzi N, Chen S-S, Rai KR. Chronic lymphocytic leukemia. Cold Spring Harbor perspectives in medicine. 2021;11(2):a035220.
- Rozman C, Montserrat E. Chronic lymphocytic leukemia. New England Journal of Medicine. 1995;333(16):1052-7.
- Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. American journal of hematology. 2017;92(9):946-65.
- Parikh SA. Chronic lymphocytic leukemia treatment algorithm 2018. Blood cancer journal. 2018;8(10):1-10.
- Molica S. Sex differences in incidence and outcome of chronic lymphocytic leukemia patients. Leukemia & lymphoma. 2006;47(8):1477-80.
- Watson L, Wyld P, Catovsky D. Disease burden of chronic lymphocytic leukaemia within the European Union. European journal of haematology. 2008;81(4):253-8.
- Rai KR, Jain P. C hronic lymphocytic leukemia (CLL)—T hen and now. American journal of hematology. 2016;91(3):330-40.
- Korubo KI, Okite UP, Ezeugwu SI. Chronic Lymphocytic Leukemia: Prognostic Factors at Presentation in a Resource-Limited Center. JCO Global Oncology. 2021;7:56-62.
- Müller-Hermelink H. Chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 2008:180-2.
- Delgado J, Nadeu F, Colomer D, Campo E. Chronic lymphocytic leukemia: from molecular pathogenesis to novel therapeutic strategies. haematologica. 2020;105(9).
- Kalina T, Flores-Montero J, van der Velden VHJ, Martin-Ayuso M, Böttcher S, Ritgen M, et al. EuroFlow standardization of flow cytometer instrument settings and immunophenotyping protocols. Leukemia. 2012;26:1986.
- Verwer BJHSJ, CA), Terstappen, Leon W. M. M. (Palo Alto, CA), inventorAutomatic lineage assignamnet of acute leukemias by flow cytometry1997.
- Braylan RC. Flow Cytometry: Editorial Introduction: Flow Cytometry is Becoming an Indispensable Tool in Leukemia Diagnosis and Classification. Cancer Investigation. 1997;15(4):382-3.
- Jennings CD, Foon KA. Flow Cytometry: Recent Advances in Diagnosis and Monitoring of Leukemia. Cancer Investigation. 1997;15(4):384-99.
- Del Vecchio L, Brando B, Lanza F, Ortolani C, Pizzolo G, Semenzato G, et al. Recommended reporting format for flow cytometry diagnosis of acute leukemia. 2004;89(5):594-8.
- Basan R. ABC delle leucemia acute. Ematologia pratica2007.
- Craig FE, Foon KAJB. Flowcytometric immunophenotyping for hematologic neoplasms. 2008;111(8):3941-67.
- CELADE- División de Población de la CEPAL: Estimaciones y proyecciones de población a largo plazo, período 1950-2100. CEPAL.org.2017 [22 septiembre 2018]. Available from: <https://www.cepal.org/es/temas/proyecciones-demograficas/estimaciones-proyecciones-poblacion-total-urbana-rural-economicamente-activa>.

19. Organización Mundial de la Salud: Recomendaciones mundiales sobre actividad física para la salud. OMS. 2010 [Available from: https://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_recommendations/es/].
20. Unidad de Biología Celular: Epidemiología de las leucemias en Bolivia. Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Andrés. La Paz, Bolivia; 2015.
21. Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, Hanson CA, O'Brien S, Barrientos J, et al. Ibrutinib–rituximab or chemoimmunotherapy for chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(5):432-43.
22. NWANNADI IA. THE EPIDEMIOLOGY OF HAEMATOLOGICAL MALIGNANCIES AT THE UNIVERSITY OF BENIN TEACHING HOSPITAL: A TEN YEAR RETROSPECTIVE STUDY (JANUARY 1999-DECEMBER 2008). Faculty of Pathology. 2010.
23. Egesie OJ, Agaba PA, Silas OA, Achenbach C, Zoakah A, Agbaji OO, et al. Presentation and survival in patients with hematologic malignancies in Jos, Nigeria: A retrospective cohort analysis. *Journal of Medicine in the Tropics*. 2018;20(1):49.
24. Howlader N, Noone A, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse S, et al. SEER cancer statistics review. National Cancer Institute. 1975;2008.
25. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2007;57(1):43-66.

LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN ADULTOS: Estudio de 464 casos

Amaru Ricardo, Mancilla Emma, Mancilla Silvia, Quispe Teddy, Luna Julieta, Valencia Juan Carlos, Mamani Luis Felipe, Patón Daniela.

Unidad de Biología Celular, Facultad de Medicina, UMSA, La Paz-Bolivia.

Carrera de Estadística, Facultad de Ciencias Puras y Naturales, UMSA, La Paz-Bolivia.

INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloide crónica (LMC) es una enfermedad mieloproliferativa clonal de las células madre hematopoyéticas, está caracterizada por la translocación genética t(9,22) (q34;q11) que da lugar al denominado cromosoma *Philadelphia* (cromosoma Ph). Esto origina la expresión del oncogen BCR-ABL (*Breakpoint Cluster Region-Abelson Leukemia*) que codifica para el transcrito BCR-ABL (p210, p190 y p230) y su proteína quimérica caracterizada por una actividad incrementada de la tirosina quinasa, alterándose así la diferenciación, proliferación y apoptosis celular de la línea mieloide ⁽¹⁻⁶⁾.

Este tipo de leucemia ocurre principalmente en adultos con una media de 53 a 55 años y una razón hombre:mujer de 1,4:1, en menores de 20 años esta leucemia es menos del 10 %, ⁽⁷⁻⁹⁾. La incidencia de la LMC aumenta con la edad, es de 1,9/100000 en pacientes menores de 65 años y de 18,6 por 100 000 en los mayores de 65 años ^(4, 10).

El curso natural de la LMC conlleva una progresión que va desde la fase crónica, la fase acelerada y posteriormente a la fase blástica. El diagnóstico en fase blástica es poco común por la duración de la fase crónica que es mayor a 4 años, pero en esos casos suele realizarse un diagnóstico diferencial entre la LMC fase blástica y la leucemia aguda con el cromosoma *Philadelphia* positivo (Ph+) ⁽¹¹⁻¹⁴⁾.

El enfoque terapéutico y el pronóstico de la LMC ha cambiado bastante desde la introducción de medicamentos inhibidores de la tirosina quinasa (TKI) como el imatinib, el nilotinib, dasatinib,

ponatinib entre otros ⁽¹⁴⁻¹⁸⁾. Esto ha reducido el rol del trasplante hematopoyético alogénico en primera remisión siendo menos empleado cada vez ^(19, 20). En la actualidad, aquellos pacientes que presentan remisiones moleculares prolongadas menor a 10^{-4} pueden dejar el medicamento y posteriormente ser considerados curados ⁽²¹⁻²⁶⁾.

Con esta antesala, este capítulo está orientado a proporcionar los datos epidemiológicos y características de la leucemia mieloide crónica en Bolivia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo transversal de casos de leucemia mieloide crónica (LMC) diagnosticados en adultos entre enero de 1999 y diciembre de 2019. Se consideró pacientes adultos a personas mayores de 19 años.

Pacientes

Se analizó 464 casos de adultos con diagnóstico de LMC, provenientes de diferentes centros de salud de Bolivia. Los análisis laboratoriales fueron realizados en muestras de sangre venosa periférica (SVP) y aspirado de médula ósea (MO) obtenidas en tubos vacutainer con EDTA. Estas muestras fueron procesadas en la Unidad de Biología Celular, Facultad de Medicina de la Universidad Mayor de San Andrés, de manera que los datos epidemiológicos fueron recopilados de la base de datos de la Unidad y corroborados con los informes obtenidos de las hojas de solicitud de estudio laboratorio.

Estudios de laboratorio

Los estudios laboratoriales fueron realizados siguiendo protocolos institucionales. El estudio morfológico se realizó por tinción de May-Grunwald Giemsa, y el estudio biomolecular de la fusión quimérica BCR-ABL se realizó con técnica RT-PCR.

Análisis estadístico

Los casos fueron estratificados de acuerdo a variables sociodemográficas como edad (años), sexo, departamento y, zona geográfica de procedencia agrupando a los diferentes departamentos en Altiplano (La Paz, Oruro, Potosí), Valle (Cochabamba, Chuquisaca, Tarija) y Llano (Santa Cruz, Beni y Pando).

Se utilizó estadígrafos descriptivos como frecuencias, porcentajes, medidas de resumen, tasas y razones para establecer la frecuencia de las variables previamente mencionadas. Para el cálculo de tasas de incidencia, se empleó las estimaciones y proyecciones de población total según sexo y grupos quinquenales de edad proporcionados por CELADE- División de Población de la CEPAL que cubren el Período 1950-2100 (Revisión 2017)⁽²⁷⁾. Asimismo, la distribución de grupos etarios se estableció con base en las recomendaciones de la OMS y registro natural de casos diagnosticados entre 1999 a 2019 en la Unidad de Biología Celular (UBC)^(28, 29). La tabulación, el procesamiento de información y la generación de cuadros y gráficos fueron elaborados utilizando Microsoft Excel 2017, STATA 12.0, SPSS 21.0, QGIS 3.2 (Sistema de Información Geográfica de código libre).

RESULTADOS

Incidencia de la LMC en adultos

Considerando las características sociodemográficas de los pacientes estudiados, distribuidos por sexo, grupo etario y zona geográfica de procedencia, se observó que 296 (63,8 %) casos correspondieron a hombres y 168 (36,2 %) a mujeres, con una razón hombre:mujer de 1,76:1. Asimismo, el grupo etario con mayor incidencia correspondió a los primeros grupos de

edad (menores de 50 años) y la zona geográfica con mayor número de casos registrados fue el Valle (Cuadro 1).

Cuadro 1. Características sociodemográficas de pacientes adultos con LMC, Bolivia 1999 – 2019 (En número de casos y porcentaje)

Características	N° Casos	Porcentaje (%)
SEXO		
Hombre	296	63,8%
Mujer	168	36,2%
Total	464	100,0%
GRUPO DE EDAD		
20 - 34	135	29,1%
35 - 49	154	33,2%
50 - 64	112	24,1%
65 - 79	53	11,4%
80 +	10	2,2%
Total	464	100,0%
ZONA DE PROCEDENCIA		
Altiplano	168	36,2%
Valle	171	36,9%
Llano	125	26,9%
Total	464	100,0%

Fuente: Base de datos UBC, 1999 - 2019

Departamento y zona geográfica con mayor incidencia

Gran parte de pacientes adultos diagnosticados fueron provenientes del eje troncal de Bolivia, La Paz (133, 28,6 %) y Cochabamba (133, 28,6 %) fueron los departamentos con mayor número de casos registrados correspondiendo el 57,3 % de todos los casos, seguido de Santa Cruz (116 casos, 25,0 %); en todos ellos la incidencia recayó en varones (Cuadro 2). También cabe señalar que, en el lapso del estudio, el departamento de Pando no presentó ningún caso con este tipo leucemia.

La influencia de los departamentos del eje central se vio reflejada en la incidencia por zonas geográficas, donde el Valle y el Altiplano comprendieron la mayoría de los casos diagnosticados (Cuadro3). Se percibió que, en el Valle la mayor cantidad de casos

derivaron del departamento de Cochabamba y en menor proporción de Chuquisaca y Tarija; el comportamiento fue similar en el Altiplano, siendo La Paz el departamento con mayor aporte de casos, seguido de Oruro y Potosí con una menor cantidad; el comportamiento en el Llano fue prácticamente el reflejo de los casos de Santa Cruz ya que Beni presentó el mínimo y Pando no tuvo casos (Cuadros 2 y 3).

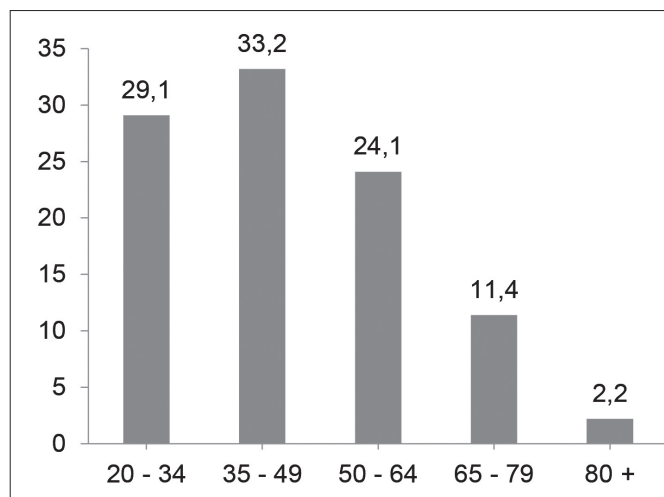
Adicionalmente, se puede vislumbrar que, a partir del tercer quinquenio el incremento del número de casos diagnosticados fue notable, el comportamiento de la incidencia de casos en el Llano fue irregular en relación con el Altiplano y Valle que mantuvieron una tendencia relativamente regular (Gráfico 1).

Grupo etario con mayor incidencia

La mayor incidencia de LMC recayó en pacientes menores a 50 años correspondiendo el 62,3 %, con predominancia en el sexo masculino (189 casos, 40,7 %) (Cuadro 3). Por el contrario, la menor incidencia correspondió al grupo de mayores de 80 años de edad (2,2 %) con distribución similar en ambos sexos (Cuadro 3 y Gráfico 2).

La edad promedio aproximada fue de 45 años, la mayoría de los pacientes contaban con 49 años al momento del diagnóstico. De total de casos

Gráfico 2. Distribución de los grupos de edad al momento del diagnóstico, Bolivia 1999 – 2019
(En porcentaje)



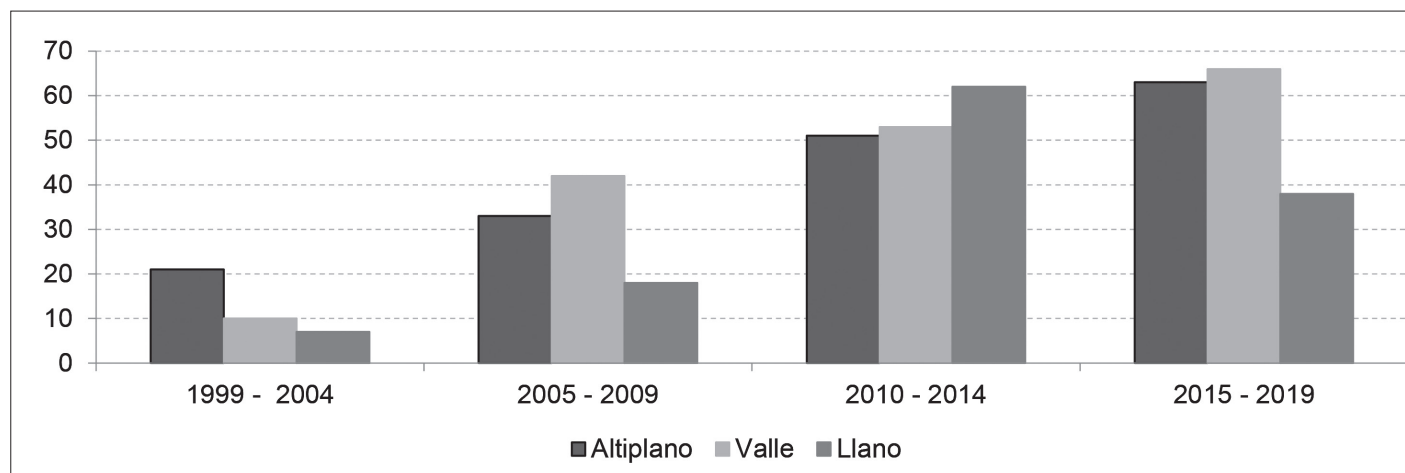
Fuente: Base de datos UBC de 1999 al 2019.

estudiados, el 25 % fue menor a 32 años, 50 % menor a 45 años y 75 % menor a 56 años (Gráfico 2).

Evolución de la incidencia de LMC en adultos

El Gráfico 3 permite observar que, a partir de la gestión 2010 se tuvo un comportamiento mayormente ascendente del número de casos diagnosticados en adultos; entre las gestiones 2012 a 2018, el número de casos alcanzó el máximo y en todos fue notable la incidencia en varones.

Gráfico 1. Distribución de casos de LMC en adultos por quinquenio según zona geográfica de procedencia, Bolivia 1999 – 2019 (En número de casos)



Fuente: Base de datos UBC, 1999 - 2019.

Cuadro 2. Distribución de casos de LMC por sexo y grupo de edad según departamento, Bolivia 1999 -2019
(En número de casos y porcentaje)

Departamento de procedencia		Grupo de edad (años)					Total
		20 - 34	35 - 49	50 - 64	65 - 79	80 +	
Beni	Hombre	1 11,1%	3 33,3%	1 11,1%	1 11,1%	0 0,0%	6 66,7%
	Mujer	1 11,1%	1 11,1%	1 11,1%	0 0,0%	0 0,0%	3 33,3%
	Total	2 22,2%	4 44,4%	2 22,2%	1 11,1%	0 0,0%	9 100,0%
Chuquisaca	Hombre	4 19,0%	3 14,3%	6 28,6%	3 14,3%	0 0,0%	16 76,2%
	Mujer	2 9,5%	1 4,8%	2 9,5%	0 0,0%	0 0,0%	5 23,8%
	Total	6 28,6%	4 19,0%	8 38,1%	3 14,3%	0 0,0%	21 100%
Cochabamba	Hombre	20 15,0%	30 22,6%	19 14,3%	19 14,3%	1 0,8%	89 66,9%
	Mujer	7 5,3%	14 10,5%	11 8,3%	8 6,0%	4 3,0%	44 33,1%
	Total	27 20,3%	44 33,1%	30 22,6%	27 20,3%	5 3,8%	133 100,0%
La Paz	Hombre	28 21,1%	29 21,8%	21 15,8%	6 4,5%	3 2,3%	87 65,4%
	Mujer	13 9,8%	15 11,3%	10 7,5%	7 5,3%	1 0,8%	46 34,6%
	Total	41 30,8%	44 33,1%	31 23,3%	13 9,8%	4 3,0%	133 100,0%
Oruro	Hombre	3 15,8%	7 36,8%	3 15,8%	1 5,3%	0 0,0%	14 73,7%
	Mujer	3 15,8%	1 5,3%	0 0,0%	1 5,3%	0 0,0%	5 26,3%
	Total	6 31,6%	3 18,8%	3 15,8%	2 10,5%	0 0,0%	19 100,0%
Potosí	Hombre	4 25,0%	3 18,8%	3 18,8%	1 6,3%	0 0,0%	11 68,8%
	Mujer	0 0,0%	3 18,8%	1 6,3%	1 6,3%	0 0,0%	5 31,3%
	Total	4 25,0%	6 37,5%	4 25,0%	2 12,5%	0 0,0%	16 100,0%
Santa Cruz	Hombre	24 20,7%	27 23,3%	15 12,9%	2 1,7%	1 0,9%	69 59,5%
	Mujer	18 15,5%	14 12,1%	12 10,3%	3 2,6%	0 0,0%	47 40,5%
	Total	42 36,2%	41 35,3%	27 23,3%	5 4,3%	1 0,9%	116 100,0%

Tarija	Hombre	3 17,6%	0 0,0%	1 5,9%	0 0,0%	0 0,0%	4 23,5%
	Mujer	4 23,5%	3 17,6%	6 35,3%	0 0,0%	0 0,0%	13 76,5%
	Total	7 41,2%	3 17,6%	7 41,2%	0 0,0%	0 0,0%	17 100,0%
Total	Hombre	87 18,8%	102 22,0%	69 14,9%	33 7,1%	5 1,1%	296 63,8%
	Mujer	48 10,3%	52 11,2%	43 9,3%	20 4,3%	5 1,1%	168 36,2%
	Total	135 29,1%	154 33,2%	112 24,1%	53 11,4%	10 2,2%	464 100,0%

Fuente: Base de datos UBC, 1999 - 2019

Cuadro 3. Distribución de casos de LMC en adultos por sexo y grupo etario según zona geográfica de procedencia, Bolivia 1999 – 2019 (En número de casos y porcentaje)

Zona de procedencia		Grupo de edad (años)					Total
		20 - 34	35 - 49	50 - 64	65 - 79	80 +	
Altiplano	Hombre	35 20,8%	39 23,2%	27 16,1%	8 4,8%	3 1,8%	112 66,7%
	Mujer	16 9,5%	19 11,3%	11 6,5%	9 5,4%	1 0,6%	56 33,3%
	Total	51 30,4%	58 34,5%	38 22,6%	17 10,1%	4 2,4%	168 100%
Valle	Hombre	27 15,8%	33 19,3%	26 15,2%	22 12,9%	1 0,6%	109 63,7%
	Mujer	13 7,6%	18 10,5%	19 11,1%	8 4,7%	4 2,3%	62 36,3%
	Total	40 23,4%	51 29,8%	45 26,3%	30 17,5%	5 2,9%	171 100%
Llano	Hombre	25 20,0%	30 24,0%	16 12,8%	3 2,4%	1 0,8%	75 60,0%
	Mujer	19 15,2%	15 12%	13 10,4%	3 2,4%	0 0,0%	50 40,0%
	Total	44 35,2%	45 36,0%	29 23,2%	6 4,8%	1 0,8%	125 100%
Total	Hombre	87 18,8%	102 22,0%	69 14,9%	33 7,1%	5 1,1%	296 63,8%
	Mujer	48 10,3%	52 11,2%	43 9,3%	20 4,3%	5 1,1%	168 36,2%
	Total	135 29,1%	154 33,2%	112 24,1%	53 11,4%	10 2,2%	464 100,0%

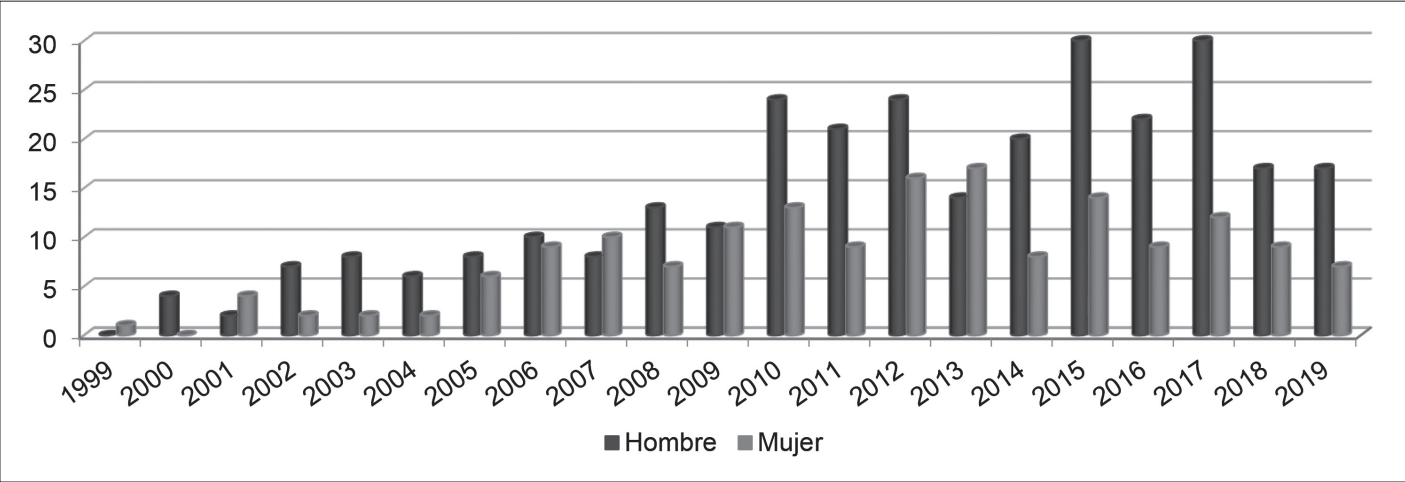
Fuente: Base de datos UBC, 1999 - 2019.

Cuadro 4. Tasa de incidencia de LMC en adultos por grupo etario según gestión, Bolivia 1999 - 2019
(por 100.000 habitantes mayores a 19 años)

Año	Grupo de edad (años)				
	20 - 34	35 - 49	50 - 64	65 - 79	80 +
1999	0,00	0,09	0,00	0,00	0,00
2000	0,10	0,17	0,00	0,00	0,00
2001	0,10	0,34	0,00	0,00	0,00
2002	0,19	0,33	0,15	0,00	0,00
2003	0,14	0,24	0,57	0,00	0,00
2004	0,14	0,23	0,00	0,53	0,00
2005	0,13	0,38	0,27	0,77	1,15
2006	0,26	0,59	0,39	0,50	0,00
2007	0,17	0,36	0,63	0,98	0,00
2008	0,46	0,14	0,49	0,47	0,94
2009	0,25	0,68	0,24	0,91	0,00
2010	0,45	0,73	1,40	0,66	0,00
2011	0,20	0,64	1,36	0,21	1,57
2012	0,63	0,75	1,21	0,21	0,00
2013	0,42	0,55	1,07	0,20	0,00
2014	0,26	0,53	0,83	0,59	0,67
2015	0,33	1,09	1,00	0,58	1,93
2016	0,33	0,50	0,29	1,88	0,00
2017	0,36	0,76	1,03	0,91	1,17
2018	0,25	0,26	0,91	0,71	0,00
2019	0,21	0,46	0,35	0,87	0,00

Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019. Estimaciones y proyecciones de la población total según sexo y grupos quinquenales de edad, CELADE- División de Población de la CEPAL Periodo 1950 - 2100 (Revisión 2017).

Gráfico 3. Evolución de la incidencia de LMC en hombres y mujeres por gestión, Bolivia 1999 - 2019
(En número de casos)



Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019.

Tasa de incidencia de LMC en adultos

La evolución por gestión de la tasa de incidencia de LMC en adultos, en el intervalo de tiempo del estudio, permitió evidenciar un comportamiento mayormente ascendente que fue desde un mínimo de 0,02 en 1999 hasta 0,72 en 2015, por 100 000 habitantes mayores de 19 años; asimismo, los incrementos más notables se suscitaron entre las gestiones 2010 al 2017 (Gráfico 4). La tasa de incidencia promedio fue de 0,32 casos por cada 100 000 habitantes mayores de 19 años.

Tasa de incidencia según sexo

La tasa de incidencia reflejó un comportamiento diferente dependiendo del sexo. La evolución de las tasas de incidencia en ambos sexos fue generalmente ascendente desde el inicio del período de estudio. Sin embargo, se observó diferencias entre las tasas de hombres y principalmente mujeres en las gestiones 2010 a 2017 donde se suscitaron comportamientos de ascendente a descendente y viceversa bastante marcados en las tasas respectivas (Gráfico 5).

La tasa de incidencia promedio en hombres fue de 0,50 y en mujeres 0,28 por cada 100 000 habitantes mayores de 19 años.

Tasa de incidencia según grupo etario

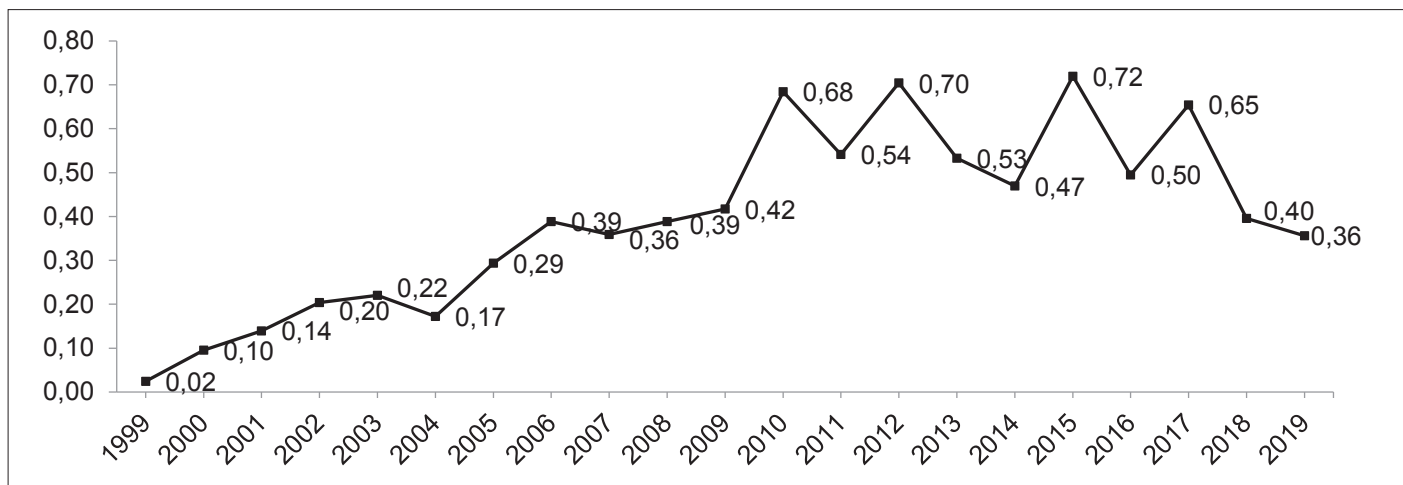
Durante el intervalo de tiempo del estudio, se advirtió un comportamiento ascendente de las tasas de incidencia en menores a 50 años y en mayores a 79 años, este último grupo reflejó las tasas máximas alcanzadas en las gestiones 2005 (1,15), 2011 (1,57) y 2015 (1,93) (Cuadro 4).

En general, el comportamiento en la tasa de incidencia según grupos de edad presentó un ascenso notable primeramente en pacientes menores a 50 años y, posteriormente en la gestión 2019 el incremento llamativo se suscitó en pacientes comprendidos entre las edades de 65 a 79 años (Gráfico 6).

Tasa promedio por departamento

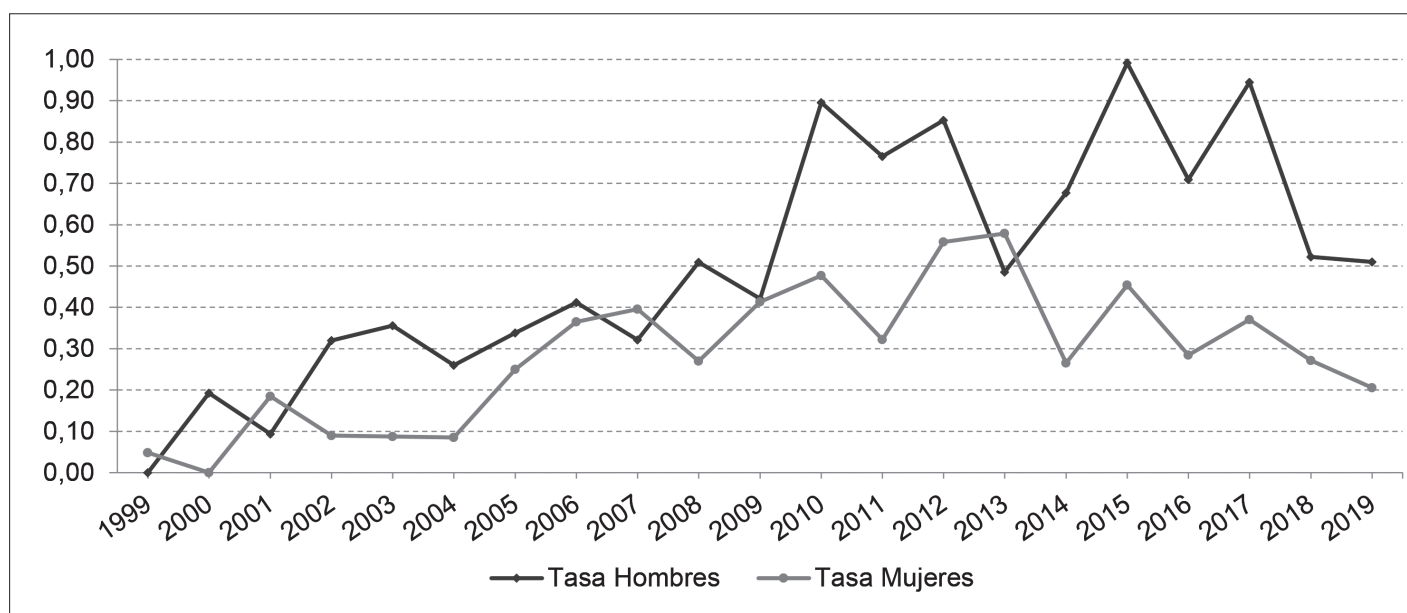
A nivel departamental, el promedio general de la tasa de incidencia de LMC en adultos fue de 0,42 por 100 000 habitantes mayores de 19 años, cuyos rangos de variación oscilaron entre un mínimo de 0,00 a un máximo de 0,89, en Pando y Cochabamba respectivamente. Fue llamativo el promedio alcanzado en los departamentos de Cochabamba y Chuquisaca en los últimos 7 años (Gráfico 7).

Gráfico 4. Evolución de la tasa de incidencia de LMC en adultos por gestión, Bolivia 1999 - 2019
(Por 100 000 habitantes mayores de 19 años)



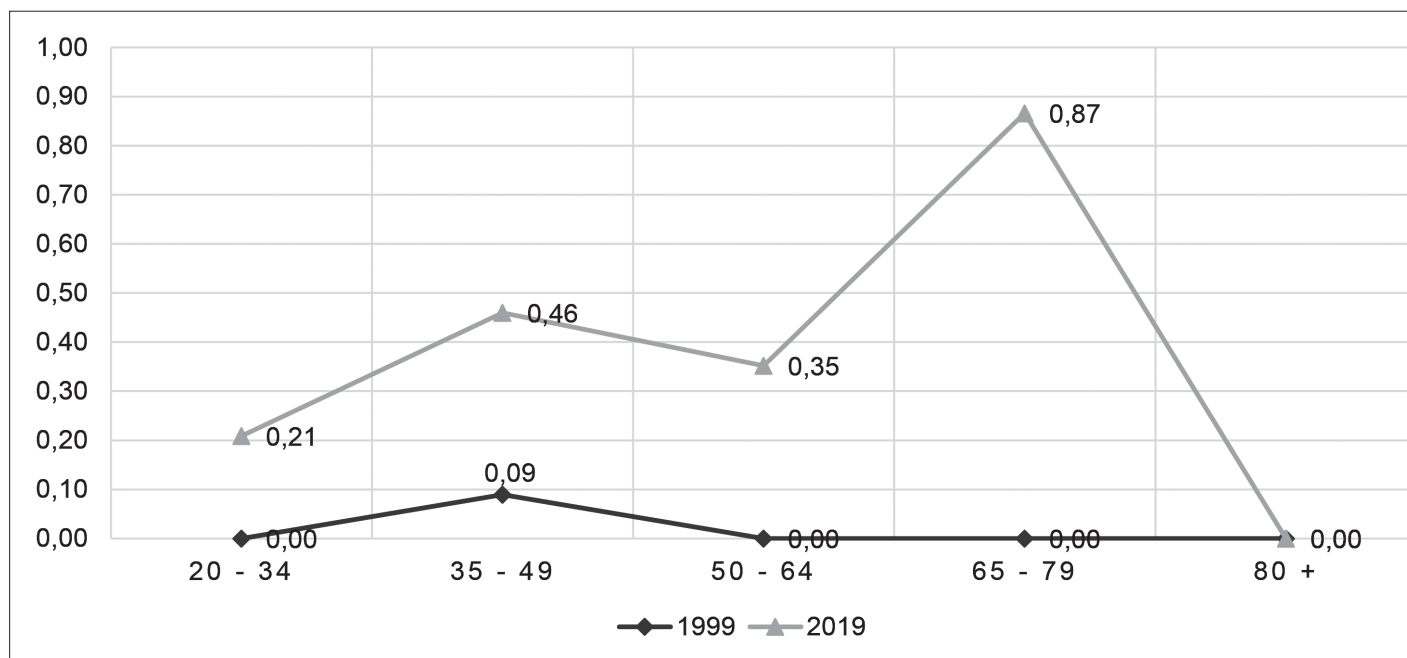
Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019. Estimaciones y proyecciones de población total según sexo y grupos quinquenales de edad, CELADE-División de Población de la CEPAL Período 1950-2100 (Revisión 2017).

Gráfico 5. Evolución de la tasa de incidencia de LMC en hombres y mujeres, Bolivia 1999 - 2019
(Por 100 000 habitantes mayores de 19 años)



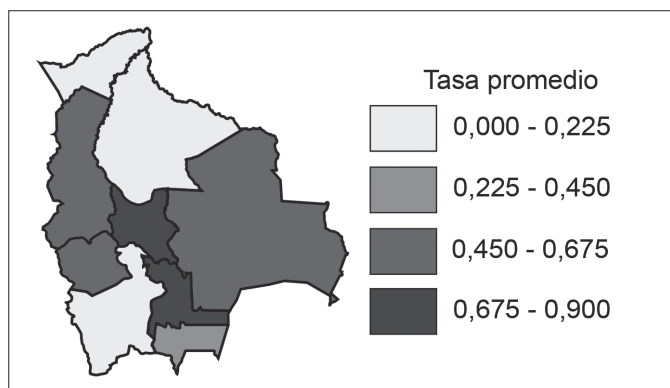
Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019. Estimaciones y proyecciones de la población total según sexo y grupos quinquenales de edad, CELADE- División de Población de la CEPAL Período 1950 - 2100 (Revisión 2017).

Gráfico 6. Comparación de tasas de incidencia de LMC en adultos según grupo etario, Gestiones 1999 y 2019
(Por 100 000 habitantes mayores de 19 años)



Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019. Estimaciones y proyecciones de la población total según sexo y grupos quinquenales de edad, CELADE- División de Población de la CEPAL Período 1950 - 2100 (Revisión 2017).

Gráfico 7. Tasa de incidencia promedio de LMC en adultos por departamentos, Bolivia 2012 - 2019 (Por 100 000 habitantes mayores de 19 años)



Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019. INE Bolivia: *Proyecciones de población de ambos sexos, según edades simples, 2012-2020, Revisión 2014.*

CONCLUSIONES

La leucemia mieloide crónica (LMC) en Bolivia representa el 25,2 % de todas las leucemias, superior al reportado en otros países (15 %) ^(5, 30), esto probablemente se deba a la fisiopatología de enfermedad que por sus características crónicas el diagnóstico permite considerar un tiempo más largo,

Referencias

1. Hughes T, Saglio G, Quintás-Cardama A, Mauro M, Kim D, Lipton J, et al. BCR-ABL1 mutation development during first-line treatment with dasatinib or imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Leukemia*. 2015;29(9):1832-8.
2. Hoffmann V, Baccarani M, Hasford J, Lindörfer D, Burgstaller S, Sertic D, et al. The EUTOS population-based registry: incidence and clinical characteristics of 2904 CML patients in 20 European Countries. *Leukemia*. 2015;29(6):1336-43.
3. Ou J, Vergilio JA, Bagg A. Molecular diagnosis and monitoring in the clinical management of patients with chronic myelogenous leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *American journal of hematology*. 2008;83(4):296-302.
4. Morales C, Cárdenas VT, Valencia JE, Ribón G, DARÍO R, Manrique H. Leucemia mieloide crónica: diagnóstico y tratamiento. *CES Medicina*. 2010;24(1):97-108.
5. Granatowicz A, Piatek CI, Moschiano E, El-Hemaidi I, Armitage JD, Akhtari M. An overview and update of chronic myeloid leukemia for primary care physicians. *Korean journal of family medicine*. 2015;36(5):197.
6. Chávez-González MA, Ayala-Sánchez M, Mayani H. La leucemia mieloide crónica en el siglo XXI: biología y tratamiento. *Revista de investigación clínica*. 2009;61(3):221-32.
7. Aguilera DG, Tsimberidou AM. Dasatinib in chronic myeloid leukemia: a review. *Therapeutics and clinical risk management*. 2009;5:281.
8. Wong S-F. New dosing schedules of dasatinib for CML and adverse event management. *Journal of hematology & oncology*. 2009;2(1):1-9.
9. Schiffer CA. BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors for chronic myelogenous leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(3):258-65.
10. Jameson JL. *Harrison's principles of internal medicine*: McGraw-Hill Education; 2018.

no así en las leucemias agudas que muchas veces no da tiempo para el diagnóstico.

La leucemia mieloide crónica afecta a sujetos con alrededor de los 67 años ⁽³⁰⁾; sin embargo, en otros países como México la media de edad es de 40 años ⁽³⁰⁻³²⁾, o como en Brasil, Pakistán y México donde se reporta edades entre 35 a 44 años ⁽³³⁾. Según los datos obtenidos en nuestro estudio, la edad media de la LMC es de 45 años, similar a los para países en vías de desarrollo. Tiene mayor incidencia en los varones comprendiendo el 63,8 % de todos los casos, la tasa promedio en hombres es de 0,50 y de 0,28 en mujeres por cada 100.000 habitantes mayores a 19 años. Así también, el mayor porcentaje se sitúa en el departamento de Cochabamba (0,89 por 100.000 habitantes mayores de 19 años), similar al de México ⁽³⁴⁾

La incidencia es de 0,32 casos por 100.000 habitantes mayores de 19 años, dato que resulta estar por debajo de los reportados en otros países por otros estudios (1 a 2 casos/100,000 adultos)^(5, 30). El incremento de la incidencia de LMC en Bolivia se fue suscitando de modo continuo a partir de 2010.

11. Sweet K, Zhang L, Pinilla-Ibarz J. Biomarkers for determining the prognosis in chronic myelogenous leukemia. *Journal of hematology & oncology*. 2013;6(1):54.
12. Gambacorti-Passerini C, Piazza R. How I treat newly diagnosed chronic myeloid leukemia in 2015. *American journal of hematology*. 2015;90(2):156-61.
13. Oehler VG. Update on current monitoring recommendations in chronic myeloid leukemia: practical points for clinical practice. *Hematology 2013, the American Society of Hematology Education Program Book*. 2013;2013(1):176-83.
14. Minciacchi VR, Kumar R, Krause DS. Chronic Myeloid Leukemia: A Model Disease of the Past, Present and Future. *Cells*. 2021;10(1):117.
15. Baraibar SO. Nueva herramienta terapéutica en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica: Universidad Complutense; 2018.
16. Piñero N, Bazzano J, Albornoz H, Perna A, Gambogi R. 10. Evaluación del tratamiento para Leucemia Mieloide Crónica con inhibidores de Tirosin Kinasa. de resultados en salud.
17. Vigón L, Luna A, Galán M, Rodríguez-Mora S, Fuertes D, Mateos E, et al. Identification of Immunological Parameters as Predictive Biomarkers of Relapse in Patients with Chronic Myeloid Leukemia on Treatment-Free Remission. *Journal of clinical medicine*. 2021;10(1):42.
18. Lu T, Cao J, Zou F, Li X, Wang A, Wang W, et al. Discovery of a highly potent kinase inhibitor capable of overcoming multiple imatinib-resistant ABL mutants for chronic myeloid leukemia (CML). *European Journal of Pharmacology*. 2021:173944.
19. Andolina JR, Neudorf SM, Corey SJ. How I treat childhood CML. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2012;119(8):1821-30.
20. McCafferty EH, Dhillon S, Deeks ED. Dasatinib: a review in pediatric chronic myeloid leukemia. *Pediatric Drugs*. 2018;20(6):593-600.
21. Ross D, Branford S, Seymour JF, Schwarzer A, Arthur C, Bartley PA, et al. Patients with chronic myeloid leukemia who maintain a complete molecular response after stopping imatinib treatment have evidence of persistent leukemia by DNA PCR. *Leukemia*. 2010;24(10):1719-24.
22. Hochhaus A, Baccarani M, Silver R, Schiffer C, Apperley J, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020:1-19.
23. Jeyaraman P, Naithani R. Discontinuation of Imatinib in a Child With Chronic Myeloid Leukemia. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2020;42(1):e64-e5.
24. Rivano M, Cancanelli L, Zovi A, Addis C, Mengato D, Chiumente M, et al. Tyrosine-kinase inhibitor discontinuation in chronic myeloid leukaemia after deep molecular response: a meta-analysis with meta-regression. *Journal of Chemotherapy*. 2020;32(5):268-71.
25. Millot F, Suttorp M, Ragot S, Leverger G, Dalle J-H, Versluis B, et al. Discontinuation of Imatinib in Children with Chronic Myeloid Leukemia: An International Registry of Childhood Chronic Myeloid Leukemia (I-CML-Ped) Study. *Blood*. 2020;136 (Supplement 1):53-4.
26. Menéndez M, Peña A, Alfayate A, Cubillas D, López A, Moreno N, et al. Discontinuación del tratamiento con inhibidores de tirosin kinasa en pacientes con leucemia mieloide crónica: experiencia de un centro.
27. CELADE- División de Población de la CEPAL: Estimaciones y proyecciones de población a largo plazo, período 1950-2100. CEPAL.org.2017 [22 septiembre 2018]. Available from: <https://www.cepal.org/es/temas/proyecciones-demograficas/estimaciones-proyecciones-poblacion-total-urbana-rural-economicamente-activa>.
28. Organización Mundial de la Salud: Recomendaciones mundiales sobre actividad física para la salud. OMS. 2010 [Available from: https://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_recommendations/es/].
29. Unidad de Biología Celular: Epidemiología de las leucemias en Bolivia. Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Andrés. La Paz, Bolivia; 2015.
30. Alvarado-Ibarra M, Cardiel-Silva M, García-Camacho A, González-González L, Hernández-Ruiz E, Leyto-Cruz F, et al. Consensus on chronic myelogenous leukemia by hematologists of the ISSSTE. *Revista de Hematología*. 2016;17(1):34-62.
31. Alvarado-Ibarra M, Cardiel-Silva M, García-Camacho A, González-González L, Hernández-Ruiz E, Leyto-Cruz F, et al. Consenso de leucemia mieloide crónica por hematólogos del ISSSTE. *Revista de Hematología*. 2016;17(1):34-62.
32. López-Hernández MA, Banda-García L, Alvarado-Ibarra M. The treatment of chronic myeloid leukemia: A single-center, 20-year experience. *Revista de Hematología*. 2014;15(4):164-73.

33. Aguayo-Gonzalez A, Tuna-Aguilar EJ. Aspectos actuales de la leucemia mieloide crónica. Revista de Investigación Clínica. 2012;64(2):192-8.
34. Ayala M. Estado actual del tratamiento de la leucemia mieloide crónica en México. Rev Hematol Mex. 2013;14:5-7.

ENFERMEDADES MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS: Estudio de 99 casos

Amaru Ricardo, Mancilla Emma, Mancilla Silvia, Quispe Teddy, Luna Julieta, Valencia Juan Carlos, Mamani Luis Felipe, Patón Daniela.

Unidad de Biología Celular, Facultad de Medicina, UMSA, La Paz-Bolivia.

Carrera de Estadística, Facultad de Ciencias Puras y Naturales, UMSA, La Paz-Bolivia.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades mieloproliferativas crónicas (EMC) o también llamadas neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMPC) son un grupo heterogéneo de enfermedades hematológicas que tienen origen clonal en una célula madre hematopoyética que deriva en la sobreproducción de determinadas células sanguíneas; dentro de este grupo se encuentran la leucemia mieloide crónica (LMC), la policitemia vera (PV), la trombocitemia esencial (TE) y la mielofibrosis primaria (MFP) ⁽¹⁻³⁾. Las NMPC tienen incidencias que varían entre 0,47 a 1,03 por 100 000 habitantes ^(4, 5). Afecta principalmente a personas entre 40 y 60 años con una incidencia anual alrededor del 14 por millón en la población ⁽⁵⁾.

La leucemia mieloide crónica (LMC) conlleva un daño molecular diferente que está caracterizado por la presencia del cromosoma Filadelfia, translocación t 9;22, de la fusión quimérica de los genes BCR- ABL ^(6, 7), por lo que no es de requerimiento incluirla dentro del presente análisis, esto considerando también que un capítulo aparte ha sido destinado para su estudio. Asimismo, la mielofibrosis primaria (MFP) también queda exenta de este análisis debido a que requiere un estudio más profundamente histopatológico de la médula ósea ^(8, 9).

La policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (TE) y mielofibrosis primaria (MFP) tienen características moleculares similares dado que presentan una mutación adquirida (V617F) del gen JAK2, mutación evidente en el 90 % de pacientes con PV, 39 % en TE y 43 % en MFP ^(5, 10-14).

La incidencia de la PV es 0,84/100000 con un rango entre 0,01 a 2,61 y, de la TE es 1,03/100000 habitantes con un rango entre 0,21 a 2,27 ⁽¹⁵⁾. En reportes epidemiológicos de los Estados Unidos, la frecuencia de PV es levemente superior a la TE (46 % vs. 44 %) sin embargo, la distribución a través del mundo parece ser heterogénea ⁽¹⁶⁾.

Con esta antesala, este capítulo está encauzado para reportar la incidencia y características epidemiológicas de la policitemia vera y la mielofibrosis primaria en Bolivia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo transversal de casos de PV y TE diagnosticados en adultos entre enero de 1999 y diciembre de 2019. Se consideró paciente adulto a personas mayores de 19 años.

Pacientes

Se analizó 99 casos de personas con diagnóstico de PV y TE correspondientemente, provenientes de diferentes centros de salud de Bolivia. Los análisis laboratoriales fueron realizados en muestras de sangre venosa periférica (SVP) y aspirado de médula ósea (MO) obtenidas en tubos vacutainer con EDTA. Estas muestras fueron procesadas en la Unidad de Biología Celular (UBC), Facultad de Medicina-UMSA, de manera que, los datos epidemiológicos fueron recopilados de la base de datos de la Unidad y corroborados con los informes obtenidos de las hojas de solicitud de estudio laboratorio.

Estudios de laboratorio

Los estudios laboratoriales fueron realizados

siguiendo protocolos institucionales. El estudio morfológico se realizó por tinción de May-Grunwald Giemsa. El estudio biomolecular de la mutación del gen JAK2^{V617F} se realizó con la técnica PCR.

Análisis estadístico

Los casos fueron estratificados de acuerdo a variables sociodemográficas como edad (años), sexo, departamento y zona geográfica de procedencia; respecto de este último se estableció agrupar a los diferentes departamentos en Altiplano (La Paz, Oruro, Potosí), Valle (Cochabamba, Chuquisaca, Tarija) y Llano (Santa Cruz, Beni y Pando). Se utilizó estadígrafos descriptivos como frecuencias, porcentajes, medidas de resumen, tasas y razones para establecer la frecuencia de las variables previamente mencionadas.

Para el cálculo de tasas de incidencia, se empleó las estimaciones y proyecciones de población total según sexo y grupos quinquenales de edad proporcionados por CELADE- División de Población de la CEPAL que cubren el Período 1950-2100 (Revisión 2017)⁽¹⁷⁾. Asimismo, para la distribución de grupos etarios, se tomó en cuenta las recomendaciones de la OMS y casos diagnosticados entre 1999 a 2019 según registro natural de la UBC ^(18, 19).

La tabulación, el procesamiento de información y la generación de cuadros, gráficos y mapas fueron elaborados utilizando Microsoft Excel 2017, STATA 12.0, SPSS 21.0, QGIS 3.2 (Sistema de Información Geográfica de código libre).

RESULTADOS

Incidencia de NMPC (PV/TE) en Bolivia

De un total de 99 pacientes con PV y TE, agrupadas como neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMPC), se observó que 51 (51,5 %) casos correspondieron a hombres y 48 (48,5 %) a mujeres, con una razón de hombre:mujer de 1,06:1. La mayor incidencia correspondió a los últimos grupos de edad (mayores de 64 años) comprendiendo el 60,6 % de todos los casos, asimismo, la zona geográfica con más casos

Cuadro 1. Características sociodemográficas de pacientes adultos con NMPC (PV/TE), Bolivia 1999 – 2019 (En número de casos y porcentaje)

SEXO		
Hombre	51	51,5%
Mujer	48	48,5%
Total	99	100,0%
GRUPO DE EDAD		
20 - 34	5	5,1%
35 - 49	9	9,1%
50 - 64	25	25,3%
65 - 79	51	51,5%
80 +	9	9,1%
Total	99	100,0%
ZONA DE PROCEDENCIA		
Altiplano	47	47,5%
Valle	37	37,4%
Llano	15	15,2%
Total	99	100,0%

Fuente: Base de datos UBC, 1999 – 2019.

registrados fue la del Altiplano (Cuadro 1).

Departamento y zona geográfica con mayor incidencia

El mayor número de casos registrados correspondieron al departamento de La Paz (39 casos, 39,4 %), seguido de Cochabamba (33 casos, 33,3 %) (Cuadro 2).

Adicionalmente, la influencia de los casos observados en dos departamentos del eje troncal de Bolivia (La Paz y Cochabamba) repercutió en la incidencia por zonas geográficas de procedencia, donde las regiones con mayor incidencia fueron el Altiplano y el Valle. De manera similar, la incidencia en el Llano fue influenciada sólo por los casos del departamento de Santa Cruz dado que, durante el período de tiempo del estudio, no se tuvo casos registrados provenientes de los departamentos de Beni y Pando. Cuadro 3.

Grupo etario con mayor incidencia

Los dos últimos grupos de edad (pacientes mayores a 64 años) representaron la mayor

Cuadro 2. Distribución de casos de NMPC (PV/TE) por sexo y grupo etario según departamento, Bolivia 1999 – 2019 (En número de casos y porcentaje)

Departamento de procedencia		Grupo de edad (años)					Total
		20 - 34	35 - 49	50 - 64	65 - 79	80 +	
Chuquisaca	Hombre	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%
	Mujer	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	1 33,3%	2 66,7%	3 100,0%
	Total	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	1 33,3%	2 66,7%	3 100%
Cochabamba	Hombre	1 3,03%	1 3,03%	4 12,1%	10 30,3%	1 3,03%	17 51,5%
	Mujer	1 3,03%	0 0,0%	1 3,03%	11 33,3%	3 9,1%	16 48,5%
	Total	2 6,06%	1 3,03%	5 15,2%	21 63,6%	4 12,1%	33 100,0%
La Paz	Hombre	1 2,6%	2 5,1%	6 15,4%	13 33,3%	0 0,0%	22 56,4%
	Mujer	0 0,0%	4 10,3%	2 5,1%	9 23,1%	2 5,1%	17 43,6%
	Total	1 2,6%	6 15,4%	8 20,5%	22 56,4%	2 5,1%	39 100,0%
Oruro	Hombre	0 0,0%	0 0,0%	2 40,0%	0 0,0%	0 0,0%	2 40,0%
	Mujer	1 20,0%	0 0,0%	1 20,0%	1 20,0%	0 0,0%	3 60,0%
	Total	1 20,0%	0 0,0%	3 60,0%	1 20,0%	0 0,0%	5 100,0%
Potosí	Hombre	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	2 66,7%	0 0,0%	2 66,7%
	Mujer	0 0,0%	0 0,0%	1 33,3%	0 0,0%	0 0,0%	1 33,3%
	Total	0 0,0%	0 0,0%	1 33,3%	2 66,7%	0 0,0%	3 100,0%
Santa Cruz	Hombre	1 6,7%	1 6,7%	3 20,0%	1 6,7%	1 6,7%	7 46,7%
	Mujer	0 0,0%	1 6,7%	4 26,7%	3 20,0%	0 0,0%	8 53,3%
	Total	1 6,7%	2 13,3%	7 46,7%	4 26,7%	1 6,7%	15 100,0%
Tarija	Hombre	0 0,0%	0 0,0%	1 100,0%	0 0,0%	0 0,0%	1 100,0%
	Mujer	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%
	Total	0 0,0%	0 0,0%	1 100,0%	0 0,0%	0 0,0%	1 100,0%
Total	Hombre	3 3,0%	4 4,0%	16 16,2%	26 26,3%	2 2,0%	51 51,5%
	Mujer	2 2,0%	5 5,1%	9 9,1%	25 25,3%	7 7,1%	48 48,5%
	Total	5 5,1%	9 9,1%	25 25,3%	51 51,5%	9 9,1%	99 100,0%

Fuente: Base de datos UBC, 1999 – 2019.

Cuadro 3. Distribución de casos de NMPC (PV/TE) por sexo y grupo etario según zona geográfica de procedencia, Bolivia 1999 – 2019 (En número de casos y porcentaje)

Zona de procedencia		Grupo de edad (años)					Total
		20 - 34	35 - 49	50 - 64	65 - 79	80 +	
Altiplano	Hombre	1 2,1%	2 4,3%	8 17,0%	15 31,9%	0 0,0%	26 55,3%
	Mujer	1 2,1%	4 8,5%	4 8,5%	10 21,3%	2 4,3%	21 44,7%
	Total	2 4,3%	6 12,8%	12 25,5%	25 53,2%	2 4,3%	47 100,0%
Valle	Hombre	1 2,7%	1 2,7%	5 13,5%	10 27,0%	1 2,7%	18 48,6%
	Mujer	1 2,7%	0 0,0%	1 2,7%	12 32,4%	5 13,5%	19 51,4%
	Total	2 5,4%	1 2,7%	6 16,2%	22 59,5%	6 16,2%	37 100,0%
Llano	Hombre	1 6,7%	1 6,7%	3 20,0%	1 6,7%	1 6,7%	7 46,7%
	Mujer	0 0,0%	1 6,7%	4 26,7%	3 20,0%	0 0,0%	8 53,3%
	Total	1 6,7%	2 13,3%	7 46,7%	4 26,7%	1 6,7%	15 100,0%
Total	Hombre	3 3,0%	4 4,0%	16 16,2%	26 26,3%	2 2,0%	51 51,5%
	Mujer	2 2,0%	5 5,1%	9 9,1%	25 25,3%	7 7,1%	48 48,5%
	Total	5 5,1%	9 9,1%	25 25,3%	51 51,5%	9 9,1%	99 100,0%

Fuente: Base de datos UBC, 1999 - 2019.

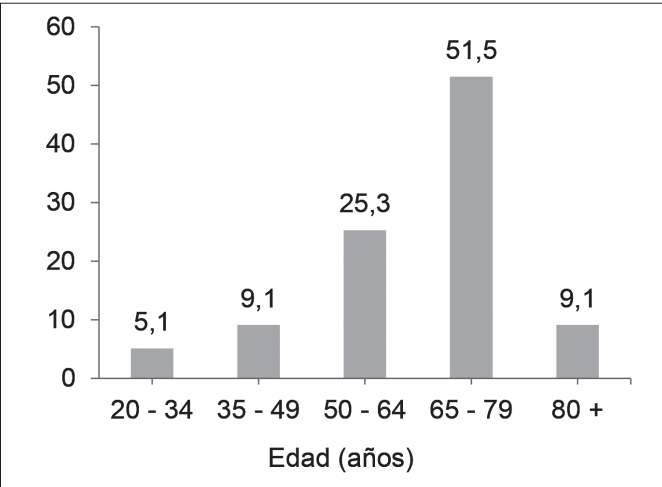
incidencia (60,6 %), con mayor predominancia en varones (28,3 %). Por el contrario, la menor incidencia correspondió a pacientes menores a 50 años de edad (14,2 %), empero la predominancia fue casi similar en ambos sexos (Cuadro 3).

La edad promedio aproximada fue de 65 años, la mayoría de los pacientes contaban con 75 años de edad al momento del diagnóstico. De los casos estudiados, el 25 % fue menor a 58 años, 50 % menor a 68 años y 75 % menor a 75 años (Gráfico 1).

Frecuencia de PV y TE (NMPC)

Del total de casos estudiados, los pacientes diagnosticados con PV constituyeron el 68,7 %, siendo predominante en hombres (36 casos, 36,4 %); mientras en tanto, la TE correspondió al 31,3 %, preponderante en mujeres (16 casos, 16,2 %) (Cuadro 4).

Gráfico 1. Distribución de grupos de edad al momento del diagnóstico, Bolivia 1999 – 2019
(En porcentaje)



Fuente: Base de datos UBC, 1999 - 2019.

Cuadro 4. Distribución de casos de PV y TE en hombres y mujeres, Bolivia 1999 - 2019
(En número de casos y porcentaje)

Subtipo	Sexo		Total
	Hombre	Mujer	
PV*	36 36,4%	32 32,3%	68 68,7%
TE**	15 15,2%	16 16,2%	31 31,3%
Total	51 51,5%	48 48,5%	99 100,0%

*PV: policitemia vera, **TE: trombocitemia esencial

Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019.

La incidencia de PV y TE según zona geográfica de procedencia reflejó una tendencia semejante a la descrita de forma agrupada como NMPC (Cuadro 2 y Cuadro 3), siendo el Altiplano y el Valle las zonas con mayor número de casos diagnosticados registrados. La PV fue la neoplasia con mayor incidencia frente a la TE, y reflejó predominancia en varones principalmente (Cuadro 5).

Además, al observar la incidencia de PV y TE en los últimos 8 años, el número de casos diagnosticados registrados tuvo un notable incremento, sobretodo la PV; los porcentajes de la TE fueron más intermitentes (Gráfico 2).

Evolución de la incidencia de NMPC (PV/TE)

El Gráfico 3 permite evidenciar que, el registro formal de los casos de NMPC (PV/TE) se suscitó desde el 2004, reflejando a partir de ello un comportamiento mayormente ascendente del número de casos diagnosticados en adultos. También se observó cimas en el número de casos de las gestiones 2013 y 2017, la incidencia en mujeres durante las gestiones 2017 y 2019 fue notable.

Tasa de incidencia de NMPC (PV/TE)

La evolución por gestión de la tasa de incidencia de NMPC en adultos permitió evidenciar, en el intervalo de tiempo del estudio, un comportamiento monótonamente creciente que fue desde un mínimo de 0,02 en 2004 hasta 0,34 en

Cuadro 5. Distribución de casos de PV y TE por sexo según zona geográfica de procedencia, Bolivia 1999 - 2019 (En número de casos y porcentaje)

Zona de procedencia		Sexo		Total
		Mujer	Hombre	
Altiplano	PV	14 29,8%	18 38,3%	32 68,1%
	TE	7 14,9%	8 17,0%	15 31,9%
	Total	21 44,7%	26 55,3%	47 100,0%
Valle	PV	12 32,4%	12 32,4%	24 64,9%
	TE	7 18,9%	6 16,2%	13 35,1%
	Total	19 51,4%	18 48,6%	37 100,0%
Llano	PV	6 40,0%	6 40,0%	12 80,0%
	TE	2 13,3%	1 6,7%	3 20,0%
	Total	8 53,3%	7 46,7%	15 100,0%
Total	PV	32 32,3%	36 36,4%	68 68,7%
	TE	16 16,2%	15 15,2%	31 31,3%
	Total	48 48,5%	51 51,5%	99 100,0%

PV: policitemia Vera, TE: trombocitemia esencial.

Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019.

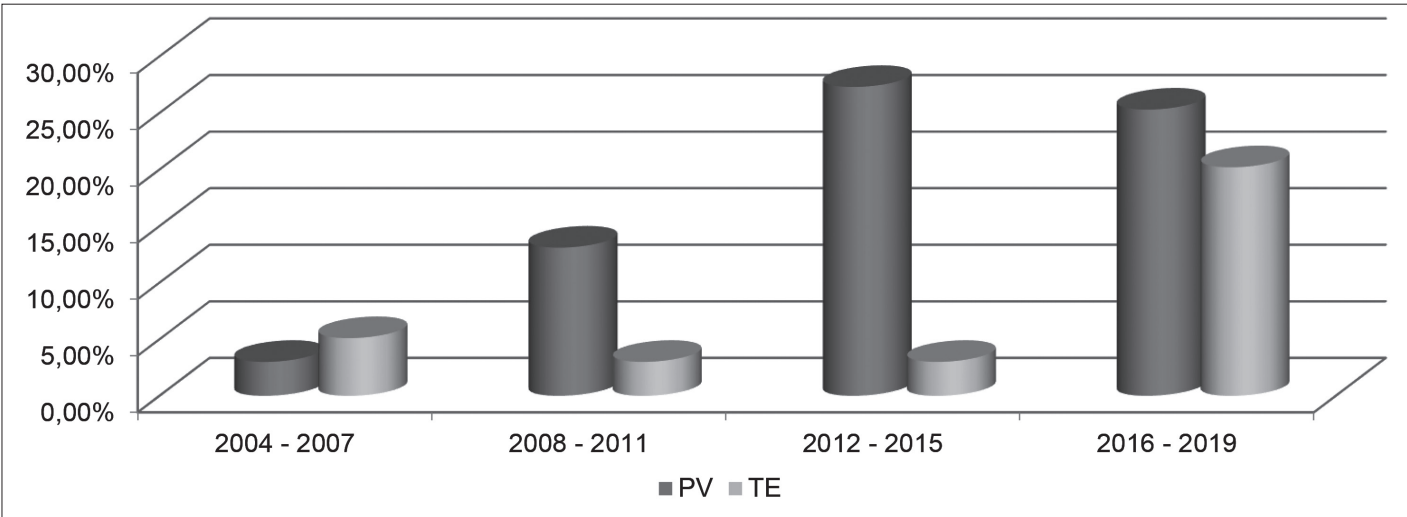
2017, por cada 100 000 habitantes mayores de 19 años; tras un comportamiento más irregular en los últimos 4 años, se observó incrementos notables en las gestiones 2013 y 2017 (Gráfico 4). La tasa de incidencia promedio aproximada fue de 0,104 por cada 100 000 habitantes mayores de 19 años.

Tasa de incidencia según sexo

La evolución de las tasas de incidencia en hombres y mujeres, desde el inicio del estudio, fue ascendente en general; sin embargo, las tasas reflejaron un comportamiento diferente dependiendo del sexo (Gráfico 5).

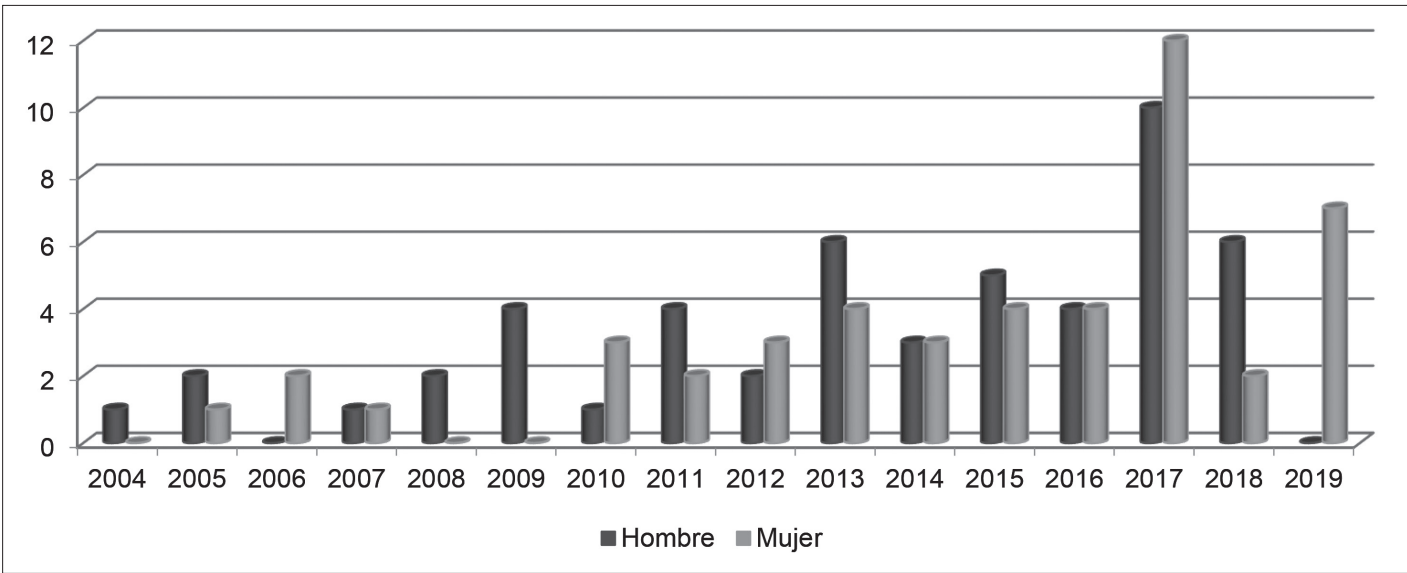
Se observó una marcada diferencia entre las

Gráfico 2. Distribución de casos de PV y TE por años agrupados, 2004 – 2019 (En porcentaje)



Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019.

Gráfico 3. Evolución de la incidencia de NMPC (PV/TE) por gestión según sexo, Bolivia 1999 - 2019 (En número de casos)



Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019.

tasas de hombres y mujeres, principalmente en las gestiones 2006, 2009, 2011, 2013 y 2019. La tasa promedio fue de 0,110 en hombres y de 0,098 en mujeres, por cada 100 000 habitantes mayores de 19 años (Gráfico 5).

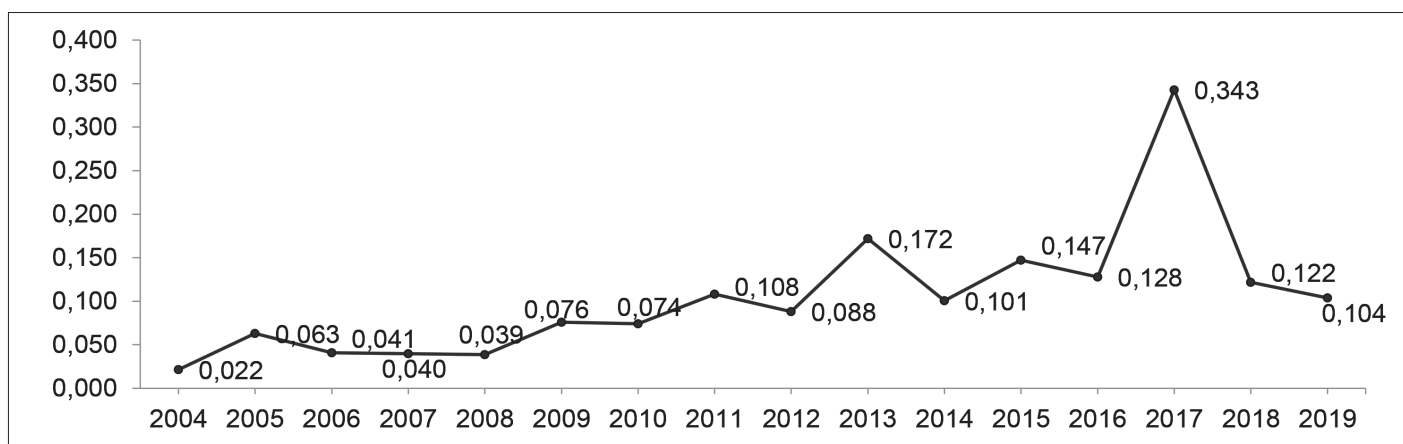
Tasa de incidencia según grupo etario

En general, el comportamiento en la tasa de incidencia según grupos de edad reflejó un ascenso, notable principalmente en los pacientes mayores a 65 años de edad (Cuadro 6 y Gráfico 6).

Tasa promedio por departamento

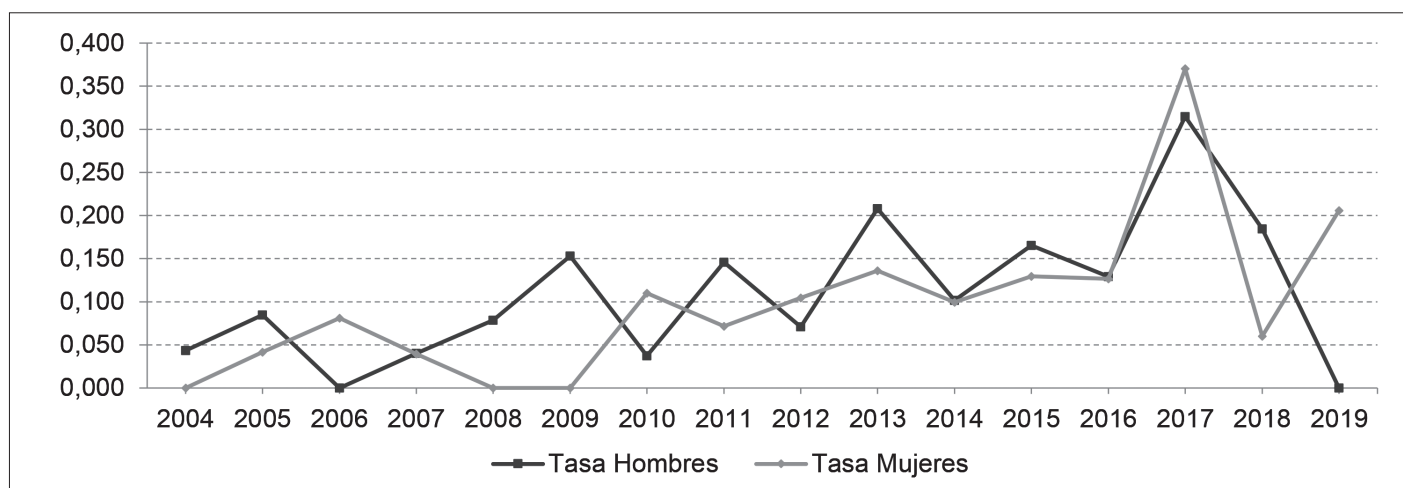
Entre 2012 a 2019, el promedio general de la tasa de incidencia de NMPC (PV/TE) en adultos fue de 0,103 por cada 100 000 habitantes mayores a 19 años, con una variación que osciló desde un mínimo de 0,000 a un máximo de 0,253. El departamento de Cochabamba alcanzó el promedio más alto y la tasa mínima recayó en los departamentos de Beni y Pando (Gráfico 7).

Gráfico 4. Evolución de la tasa de incidencia de NMPC (PV/TE) por gestión, Bolivia 1999 - 2019
(Por 100 000 habitantes mayores de 19 años)



Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019. Estimaciones y proyecciones de población total según sexo y grupos quinquenales de edad, CELADE-División de Población de la CEPAL Período 1950-2100 (Revisión 2017).

Gráfico 5. Evolución de la tasa de incidencia de NMPV (PV/TE) en hombres y mujeres, Bolivia 1999 - 2019
(Por 100.000 habitantes mayores a 19 años)



Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019. Estimaciones y proyecciones de la población total según sexo y grupos quinquenales de edad, CELADE- División de Población de la CEPAL Período 1950 - 2100 (Revisión 2017).

CONCLUSIONES

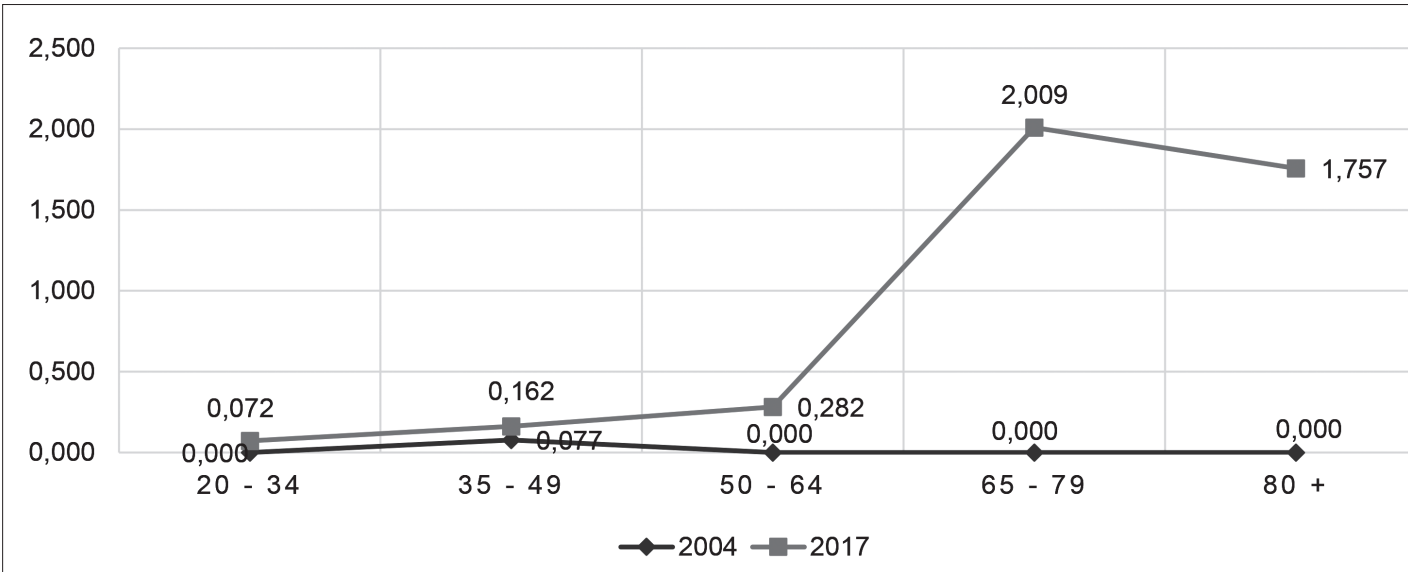
La policitemia vera (PV) comprendió el 68,7 % de todos los casos estudiados (PV y TE), afectando mayormente a los varones (51,5 %) y, en grupos etarios mayores a 64 años (60,6 %), estos datos concuerdan con lo reportado por otros estudios en otros países ⁽⁵⁾.

El mayor número de casos diagnosticados corresponden al departamento de La Paz con el 39,4 %, seguido de Cochabamba con 33,3 %. Asimismo, el aumento del número de casos

diagnosticados registrados de forma general en los últimos 8 años probablemente está correlacionado con la mejora de la accesibilidad y cobertura en el diagnóstico de estas enfermedades.

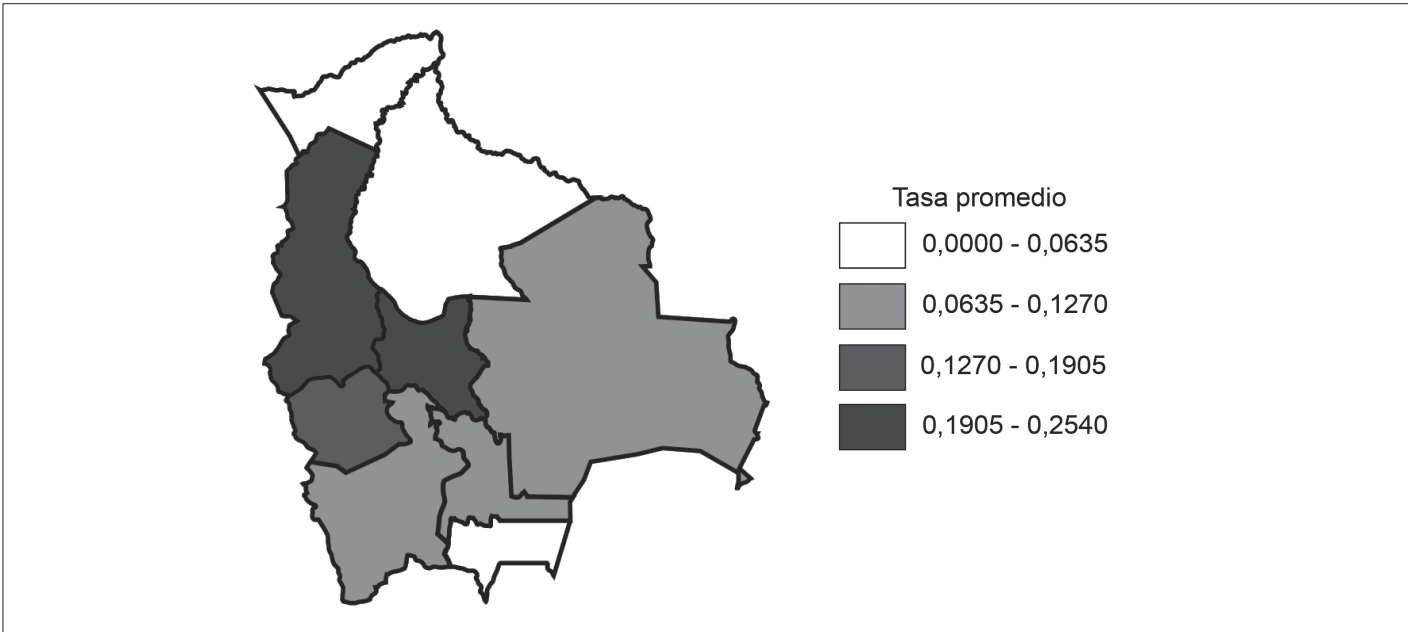
La tasa de incidencia promedio es de 0,104 por cada 100 000 habitantes mayores de 19 años, por debajo de los reportes internacionales (PV 0,84 y TE 1,03) ⁽¹⁵⁾, puede que esto se deba a la insuficiente accesibilidad al tratamiento y la baja expectativa de vida de los bolivianos que es inferior a la de otros países.

Gráfico 6. Comparación de tasas de incidencia de NMPC (PV/TE) por grupo etario, Gestiones 2004 y 2017 (Por 100 000 habitantes mayores de 19 años)



Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019. Estimaciones y proyecciones de la población total según sexo y grupos quinquenales de edad, CELADE- División de Población de la CEPAL Período 1950 - 2100 (Revisión 2017).

Gráfico 7. Tasa de incidencia promedio de NMPC (PV/TE) por departamentos, Bolivia 2012 - 2019 (Por 100 000 habitantes mayores de 19 años)



Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019. INE - Bolivia: Proyecciones de población de ambos sexos, según edades simples 2012-2020, Revisión 2014

Cuadro 6. Tasa de incidencia de NMPC (PV/TE) por grupo etario según gestión, Bolivia 1999 - 2019
(Por 100 000 habitantes mayores de 19 años)

Año	Grupo de edad (años)				
	20 - 34	35 - 49	50 - 64	65 - 79	80 +
2004	0,000	0,077	0,000	0,000	0,000
2005	0,045	0,151	0,000	0,000	0,000
2006	0,000	0,000	0,000	0,502	0,000
2007	0,043	0,000	0,126	0,000	0,000
2008	0,000	0,000	0,000	0,472	0,000
2009	0,000	0,000	0,119	0,685	0,000
2010	0,000	0,066	0,000	0,662	0,000
2011	0,000	0,000	0,113	0,854	0,787
2012	0,000	0,000	0,110	0,414	1,489
2013	0,038	0,000	0,429	1,007	0,000
2014	0,000	0,000	0,312	0,393	0,673
2015	0,000	0,000	0,201	0,963	1,284
2016	0,000	0,111	0,194	0,750	0,000
2017	0,072	0,162	0,282	2,009	1,757
2018	0,000	0,000	0,364	0,712	0,000
2019	0,000	0,000	0,264	0,693	0,000

Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019; Estimaciones y proyecciones de la población total según sexo y grupos quinquenales de edad, CELADE- División de Población de la CEPAL Período 1950 - 2100 (Revisión 2017).

Referencias

1. Santos YB, Méndez IMS, Placeres LL, López AA. Characterization of patients with chronic myeloproliferative neoplasms in San Cristobal. 16 de abril. 2020;59(276):1-6.
2. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. American journal of hematology. 2017;92(1):94-108.
3. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Finazzi G, Carobbio A, Rumi E, et al. Masked polycythemia vera (mPV): results of an international study. American journal of hematology. 2014;89(1):52-4.
4. Mehta J, Wang H, Iqbal SU, Mesa R. Epidemiology of myeloproliferative neoplasms in the United States. Leukemia & lymphoma. 2014;55(3):595-600.
5. Zhao R, Xing S, Li Z, Fu X, Li Q, Krantz SB, et al. Identification of an acquired JAK2 mutation in polycythemia vera. Journal of Biological Chemistry. 2005;280(24):22788-92.
6. Rowley JD. A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. Nature. 1973;243(5405):290-3.
7. Quintás-Cardama A, Cortes JE, editors. Chronic myeloid leukemia: diagnosis and treatment. Mayo Clinic Proceedings; 2006: Elsevier.
8. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. American journal of hematology. 2016;91(12):1262-71.
9. Boiocchi L, Mathew S, Gianelli U, Iurlo A, Radice T, Barouk-Fox S, et al. Morphologic and cytogenetic differences between post-polycythemic myelofibrosis and primary myelofibrosis in fibrotic stage. Modern pathology. 2013;26(12):1577-85.
10. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fourouclas N, Swanton S, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. The Lancet. 2005;365(9464):1054-61.

11. James C, Ugo V, Le Couédic J-P, Staerk J, Delhommeau F, Lacout C, et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *nature*. 2005;434(7037):1144-8.
12. Antonioli E, Guglielmelli P, Pancrazzi A, Bogani C, Verrucci M, Ponziani V, et al. Clinical implications of the JAK2 V617F mutation in essential thrombocythemia. *Leukemia*. 2005;19(10):1847-9.
13. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo S-S, Tiedt R, Passweg JR, et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(17):1779-90.
14. Levine RL, Wadleigh M, Cools J, Ebert BL, Wernig G, Huntly BJ, et al. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer cell*. 2005;7(4):387-97.
15. Lozano JC, Casas CP, Abello V, Solano MH. Características clínicas y paraclínicas de las neoplasias mieloproliferativas crónicas cromosoma Filadelfia negativas. *Acta Médica Colombiana*. 2012;37(2):66-73.
16. Abello V, Quintero G, Espinosa D, Solano MH, Casas CP, Saavedra D, et al. Descripción de las características clínicas de las neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMPC). Primer informe del registro colombiano de NMPC. *Acta Medica Colombiana*. 2017;42(1):35-41.
17. CELADE- División de Población de la CEPAL: Estimaciones y proyecciones de población a largo plazo, período 1950-2100. CEPAL.org.2017 [22 septiembre 2018]. Available from: <https://www.cepal.org/es/temas/proyecciones-demograficas/estimaciones-proyecciones-poblacion-total-urbana-rural-economicamente-activa>.
18. Organización Mundial de la Salud: Recomendaciones mundiales sobre actividad física para la salud. OMS. 2010 [Available from: https://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_recommendations/es/].
19. Unidad de Biología Celular: Epidemiología de las leucemias en Bolivia. Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Andrés. La Paz, Bolivia; 2015.

INCIDENCIA DE LLA-T EN LA POBLACIÓN BOLIVIANA

Amaru Ricardo, Mancilla Emma, Mancilla Silvia, Quispe Teddy, Luna Julieta, Valencia Juan Carlos, Mamani Luis Felipe, Patón Daniela.

Unidad de Biología Celular, Facultad de Medicina, UMSA, La Paz-Bolivia.

Carrera de Estadística, Facultad de Ciencias Puras y Naturales, UMSA, La Paz-Bolivia.

INTRODUCCIÓN

La leucemia linfoblástica aguda de células T (LLA-T) es una enfermedad oncohematológica agresiva, caracterizada por la proliferación clonal de linfocitos T. Su presentación clínica puede incluir hiperleucocitosis, presencia de masa mediastinal derivada del timo, infiltrado del sistema nervioso central y compromiso de tejido extramedular en ganglios linfáticos ⁽¹⁻⁴⁾.

Se presenta con una frecuencia aproximada del 15 al 25 % en niños y adultos ⁽⁵⁻⁹⁾, es más común en adultos que en niños. La LLA-T está asociada a un mal pronóstico, sin embargo, en años recientes la administración del tratamiento poliquimioterápico intensivo adaptado al grupo de riesgo ha mejorado las tasas de curación hasta el 70 % en niños y 40 % en adultos ⁽¹⁰⁾.

Ahora bien, variaciones geográficas en la frecuencia de presentación y las características clínicas de las LLA-T han sido reportadas en varios estudios alrededor del mundo ^(3, 11-13); por lo que, la incidencia del subtipo de LLA-T es heterogénea y difiere en distintos países y grupos étnicos ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

Es así que, en este capítulo se provee información estadística orientada a establecer la incidencia y características epidemiológicas de LLA-T en Bolivia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo retrospectivo de casos de leucemia linfoblástica aguda de células T (subtipo LLA-T) diagnosticados en niños y adultos entre enero de 1999 y diciembre de 2020.

Pacientes

Se analizó un total de 2283 casos de pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda, procedentes de distintos centros de salud de Bolivia. De ese total, 670 (29,4 %) casos correspondieron a pacientes adultos y 1613 (70,6 %) casos a pacientes pediátricos; se consideró dentro el grupo de pacientes pediátricos a personas menores de 19 años.

Se recopiló datos epidemiológicos y registros de análisis laboratoriales de la base de datos de la Unidad de Biología Celular (UBC), Facultad de Medicina-UMSA. Los análisis laboratoriales fueron realizados en muestras de sangre venosa periférica (SVP) y aspirado de médula ósea (MO) obtenidas en tubos vacutainer con EDTA. Todos estos datos fueron corroborados con informes obtenidos de las hojas de solicitud de estudio laboratorio y los respectivos resultados.

Estudios de laboratorio

Los estudios laboratoriales fueron realizados siguiendo protocolos institucionales. El estudio morfológico se realizó por tinción de May-Grunwald Giemsa. El estudio de inmunotipificación se realizó por inmunocitoquímica hasta el año 2002; subsiguientemente, por citometría de flujo panel de tres colores (FACscan, Becton Dickinson) y, desde el 2017, por citometría de flujo panel de ocho colores (FACsCanto II, Becton Dickinson) siguiendo recomendaciones de estandarización tecnológica proporcionadas por el grupo EUROFLOW entre otros ⁽¹⁷⁻²¹⁾.

Análisis estadístico

Se utilizó estadígrafos descriptivos tales como números absolutos y porcentajes, esto para establecer la frecuencia de variables sociodemográficas tales como edad, sexo, departamento o ciudad de procedencia. La tabulación, el procesamiento de información y elaboración de cuadros fueron realizados utilizando Microsoft Excel 2017 y SPSS 23.0.

RESULTADOS

Incidencia de la LLA-T en Bolivia

De los 2283 pacientes con diagnóstico de LLA estudiados, se evidenció que 2110 (92,4 %) casos correspondieron al subtipo LLA-B y 173 (7,6 %) casos al subtipo LLA-T (Cuadro 1).

Ahora bien, en lo concerniente al subtipo LLA-T con 173 casos, 132 pacientes correspondieron al grupo pediátrico y 41 pacientes al grupo de adultos. Tanto en los pacientes pediátricos como en los adultos, la LLA-T tuvo mayor preponderancia en el sexo masculino (Cuadro 1).

Departamento con mayor incidencia de LLA-T

Se observó que, gran parte de los pacientes con LLA-T fueron provenientes del eje troncal de Bolivia abarcando el 88,4 % de todos los casos, Santa Cruz fue el departamento con el mayor número de casos registrados (71 casos, 41%), seguido de La Paz (47 casos, 27, 2 %) y Cochabamba (35 casos, 20,2 %) (Cuadro 2).

Grupo etario con mayor incidencia de LLA-T

Considerando la conjunción desde 1 mes hasta 80 años de edad en la distribución grupos etarios, los dos primeros grupos de edad (00 a 10 y 11 a 20) presentaron la mayor incidencia de LLA-T correspondiendo el 45,7 % y 32,9 % respectivamente; subsecuentemente, el grupo etario entre 21 a 30 años ocupó el tercer lugar con 9,8 %, menor en relación a los dos primeros. Los demás grupos etarios reflejaron una frecuencia por debajo de 3,5 %. Se evidenció que la mayor

incidencia recayó en los pacientes menores de 20 años (136 casos, 78,6 %) (Cuadro 3).

Frecuencia de LLA-T por departamento

Considerando que el subtipo LLA-T constituyó el 7,6 % de todas las LLA (Cuadros 1 y 4), también se pesquisó la frecuencia de este subtipo por departamentos, donde Santa Cruz y Pando reflejaron porcentajes de LLA-T más altos y Beni el más bajo (3,7 %) (Cuadro 4).

Evolución de la Incidencia de LLA-T

El comportamiento de la incidencia de LLA-T se mantuvo constante, aunque con alzas periódicas durante los años 2003, 2008, 2014 y 2017 (Grafico 1).

CONCLUSIONES

La incidencia de leucemia linfoblástica aguda en Bolivia es de 0,36 casos por 100.000 habitantes/año en adultos y, de 1.38 casos por 100.000 habitantes/año en niños.

En el presente trabajo, se reporta que el subtipo LLA-T pediátrica constituye el 8,2 % y la LLA-T en adultos 6, 2 %; en la población general, este representa el 7,6 % de las leucemias agudas. Santa Cruz 41 %, La Paz 27,2 % y Cochabamba 20,2 % son los departamentos con mayor número de casos registrados. Asimismo, la LLA-T es más frecuente en varones que en mujeres, y esto coincide con lo reportado por otros estudios ⁽²²⁻²⁴⁾.

La frecuencia de LLA-T en la población boliviana es inferior a la reportada en otros estudios: así por ejemplo, los caucásicos reportan un 14,5 %, los afroamericanos 25,8 %, los asiáticos 19,5 %, los hispanos 24,4 %, los europeos 16,0 %, los americanos 28,9 %, los brasileños 15,9 %, los argentinos 15,0 %, los egipcios 30,0 %, los pakistaníes 17,5 % y los Sirios 14,8 %; sin embargo, es similar a la reportada por los japoneses, cuya frecuencia es de 4,3 a 9,6 % ^(15-17, 23, 25-31).

En conclusión, en Bolivia la LLA-T representa el 7,6 % del total de casos de LLA; similar a los japoneses (4,3 a 9,6 %), pero inferior en comparación a los datos reportados en otros países.

Cuadro 1. Distribución de los subtipos LLA-B y LLA-T en niños y adultos, Bolivia 1999-2020

	Pediátricos		Adultos		Total
	Femenino	Masculino	Femenino	Masculino	
LLA T*	44	88	19	22	173 (7.6 %)
LLA B**	682	799	328	301	2110 (92.4 %)
Total	726	887	347	323	2283 (100 %)

LLA-T: leucemia linfoblástica aguda de células T, **LLA-B:** leucemia linfoblástica aguda de células B. **Fuente:** Base de datos UBC, 1999 -2020.

Cuadro 2. Distribución de LLA-T por departamento, Bolivia 1999 -2020

	Pedriátrico	Adulto	Total	%
La Paz	38	9	47	27,2
Santa Cruz	59	12	71	41,0
Cochabamba	22	13	35	20,2
Chuquisaca	4	1	5	2,9
Tarija	1	2	3	1,7
Oruro	2	2	4	2,3
Potosi	5	0	5	2,9
Beni	0	2	2	1,2
Pando	1	0	1	0,6
Total	132	41	173	100,0

Fuente: Base de datos UBC, 1999 -2020.

Cuadro 3. Distribución de LLA-T según grupo etario

Grupo etario (años)	LLA T	%
00 - 10	79	45.7
11 - 20	57	32.9
21 - 30	17	9.8
31 - 40	4	2.3
41 - 50	4	2.3
51 - 60	6	3.5
61 - 70	2	1.2
71 - 80	3	1.7
> 80	1	0.6
Total	173	100,0

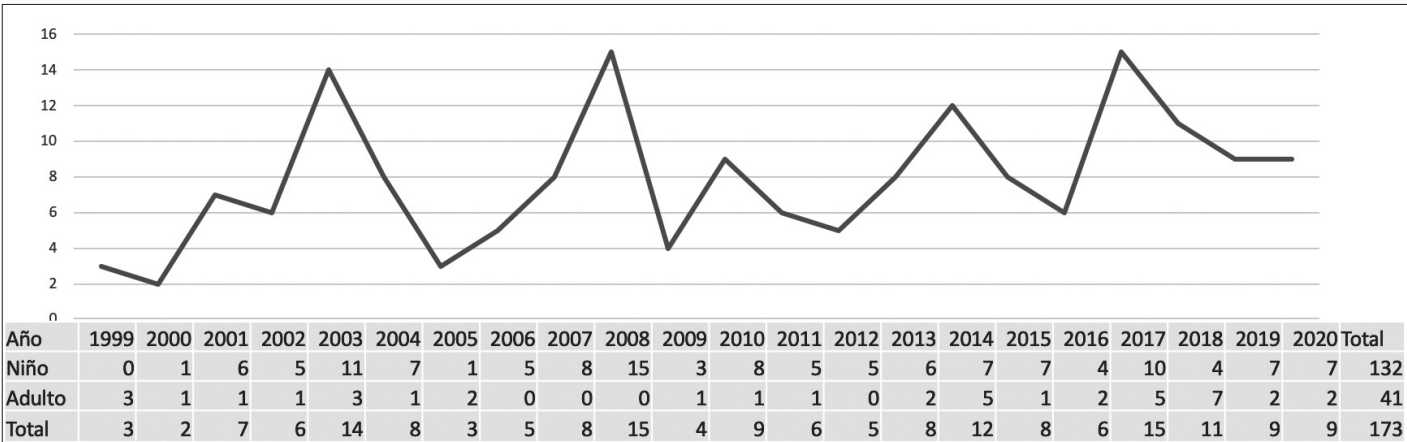
Fuente: Base de datos UBC, 1999 -2020.

Cuadro 4. Porcentaje de LLA-T según departamento (En número de casos y porcentaje)

Departamentos	LLA B	LLA T	%
La Paz	545	47	7,9
Santa Cruz	810	71	8,1
Cochabamba	430	35	7,5
Chuquisaca	62	5	7,5
Tarija	50	3	5,7
Oruro	89	4	4,3
Potosi	61	5	7,6
Beni	52	2	3,7
Pando	11	1	8,3
Total	2110	173	7,6

Fuente: Base de datos UBC, 1999 -2020.

Gráfico 1. Evolución de la incidencia del subtipo LLA-T por gestión, Bolivia 1999 – 2020 (En número de casos)



Fuente: Base de datos UBC, 1999 -2020.

Referencias

1. Marks DI, Paietta EM, Moorman AV, Richards SM, Buck G, DeWald G, et al. T-cell acute lymphoblastic leukemia in adults: clinical features, immunophenotype, cytogenetics, and outcome from the large randomized prospective trial (UKALL XII/ECOG 1993). *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* 2009;114(25):5136-45.

2. Bazarbachi A, Suarez F, Fields P, Hermine O. How I treat adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood.* 2011;118(7):1736-45.

3. Bassan R, Hoelzer D. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. *Journal of clinical oncology.* 2011;29(5):532-43.

4. Marks DI, Rowntree C. Management of adults with T-cell lymphoblastic leukemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* 2017;129(9):1134-42.

5. Pui C-H, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet.* 2008;371(9617):1030-43.

6. D’Angiò M, Valsecchi MG, Testi AM, Conter V, Nunes V, Parasole R, et al. Clinical features and outcome of SIL/TAL1-positive T-cell acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: a 10-year experience of the AIEOP group. *Haematologica.* 2015;100(1):e10.

7. Cavé H, Suciú S, Preudhomme C, Poppe B, Robert A, Uyttebroeck A, et al. Clinical significance of HOX11L2 expression linked to t (5; 14)(q35; q32), of HOX11 expression, and of SIL-TAL fusion in childhood T-cell malignancies: results of EORTC studies 58881 and 58951. *Blood.* 2004;103(2):442-50.

8. Conter V, Arico M, Basso G, Biondi A, Barisone E, Messina C, et al. Long-term results of the Italian Association of

Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP) Studies 82, 87, 88, 91 and 95 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2010;24(2):255-64.

9. Chiaretti S, Foà R. T-cell acute lymphoblastic leukemia. *haematologica.* 2009;94(2):160.

10. Goldberg JM, Silverman LB, Levy DE, Dalton VK, Gelber RD, Lehmann L, et al. Childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: the Dana-Farber Cancer Institute acute lymphoblastic leukemia consortium experience. *Journal of Clinical Oncology.* 2003;21(19):3616-22.

11. Fleming AF. Epidemiology of the leukaemias in Africa. *Leukemia research.* 1979;3(2):51-9.

12. Williams C, Folami A, Laditan A, Ukaejiofo E. Childhood acute leukaemia in a tropical population. *British journal of cancer.* 1982;46(1):89-94.

13. Greaves MF, Pegram SM, Chan L. Collaborative group study of the epidemiology of acute lymphoblastic leukaemia subtypes: background and first report. *Leukemia research.* 1985;9(6):715-33.

14. Greaves M, Colman S, Beard M, Bradstock K, Cabrera M, Chen P, et al. Geographical distribution of acute lymphoblastic leukaemia subtypes: Second report of the collaborative group study. *Leukemia.* 1993;7(1):27-34.

15. Fadool Z, Nisar I, Yousuf F, Lakhani LS, Ashraf S, Imam U, et al. Clinical features and induction outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia in a lower/ middle income population: A multi-institutional report from Pakistan. *Pediatric blood & cancer.* 2015;62(10):1700-8.

16. Ruano D, Diaz MA, Tutor O, Garcia-Sanchez F, Martinez P, Madero L. Molecular and clinical prognostic factors in BFM-treated childhood acute lymphoblastic leukemia patients: a single institution series. *Haematologica*. 2000;85(8):877-8.
17. Horibe K, Hara J, Yagi K, Tawa A, Komada Y, Oda M, et al. Prognostic factors in childhood acute lymphoblastic leukemia in Japan. Japan Association of Childhood Leukemia Study. *International journal of hematology*. 2000;72(1):61-8.
18. Kalina T, Flores-Montero J, Van Der Velden V, Martin-Ayuso M, Böttcher S, Ritgen M, et al. EuroFlow standardization of flow cytometer instrument settings and immunophenotyping protocols. *Leukemia*. 2012;26(9):1986-2010.
19. Verwer BJ, Terstappen LW. Automatic lineage assignment of acute leukemias by flow cytometry. *Cytometry: The Journal of the International Society for Analytical Cytology*. 1993;14(8):862-75.
20. Braylan RC. Flow Cytometry: Editorial Introduction: Flow Cytometry is Becoming an Indispensable Tool in Leukemia Diagnosis and Classification. *Cancer investigation*. 1997;15(4):382-3.
21. Del Vecchio L, Brando B, Lanza F, Ortolani C, Pizzolo G, Semenzato G, et al. Recommended reporting format for flow cytometry diagnosis of acute leukemia. *haematologica*. 2004;89(5):594-8.
22. Dores GM, Devesa SS, Curtis RE, Linet MS, Morton LM. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. *Blood*. 2012;119(1):34-43.
23. Kakaje A, Alhalabi MM, Ghareeb A, Karam B, Mansour B, Zahra B, et al. Rates and trends of childhood acute lymphoblastic leukaemia: an epidemiology study. *Scientific reports*. 2020;10(1):1-12.
24. Van Vlierberghe P, Ferrando A. The molecular basis of T cell acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Invest*. 2012;122(10):3398-406.
25. Buckley J, Buckley C, Ruccione K, Sather H, Waskerwitz M, Woods W, et al. Epidemiological characteristics of childhood acute lymphocytic leukemia. Analysis by immunophenotype. The Childrens Cancer Group. *Leukemia*. 1994;8(5):856-64.
26. Rego EM, Garcia AB, Viana SR, Falcão RP. Characterization of acute lymphoblastic leukemia subtypes in Brazilian patients. *Leukemia research*. 1996;20(4):349-55.
27. Callera F. Bilineal acute leukemia: a rare expression of common ALL markers and pre-T markers. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2005;27(1):70-1.
28. Sen L, Estevez ME, Diez RA, Pavlovsky S. Acute lymphoblastic leukemia in Argentina. Relationship between surface markers and prognosis. *The American journal of pediatric hematology/oncology*. 1986;8(4):280-7.
29. Kadan-Lottick NS, Ness KK, Bhatia S, Gurney JG. Survival variability by race and ethnicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Jama*. 2003;290(15):2008-14.
30. Pui C-H, Sandlund JT, Pei D, Rivera GK, Howard SC, Ribeiro RC, et al. Results of therapy for acute lymphoblastic leukemia in black and white children. *Jama*. 2003;290(15):2001-7.
31. Reich D, Patterson N, Campbell D, Tandon A, Mazieres S, Ray N, et al. Reconstructing native American population history. *Nature*. 2012;488(7411):370-4.

EPIDEMIOLOGÍA DEL SÍNDROME MIELODISPLÁSICO EN BOLIVIA

Quispe Teddy, Luna Julieta, Mancilla Silvia, Valencia Juan Carlos, Mamani Luis Felipe, Patón Daniela, Amaru Ricardo.

Unidad de Biología Celular, Facultad de Medicina, UMSA, La Paz-Bolivia.

INTRODUCCIÓN

El síndrome mielodisplásico (SMD) es una enfermedad clonal de la médula ósea asociada con una hematopoyesis ineficaz. Constituye un grupo heterogéneo de desórdenes clonales de células madre hematopoyéticas que predomina en pacientes adultos y ancianos ^(1,2), su incidencia en Estados Unidos concurre de 3 a 4 por 100.000 habitantes; sin embargo, este valor puede aumentar de 7 a 35 por 100.000 en personas mayores a 60 años ⁽³⁾ y, de 50 por 100.000 habitantes en personas por encima de los 70 años ⁽⁴⁾.

La mielodisplasia es el resultado de la transformación de una célula madre mieloide que conlleva una serie de cambios citogenéticos y/o mutaciones génicas ⁽⁵⁾, además de cambios epigenéticos (hipermetilaciones) en etapas avanzadas ^(6, 7). Anomalías inmunológicas, alteraciones del microambiente medular, como la secreción anómala de citocinas, y alteraciones en el metabolismo férrico podrían contribuir en este proceso. En consecuencia, se produce generalmente una mayor proliferación celular acompañada de una apoptosis acentuada y trastornos en la diferenciación celular. Por ello, el SMD se caracteriza por una inefectiva hematopoyesis que llega a producir citopenias progresivas en sangre periférica, una médula ósea normocelular o hipercelular e incluso la progresión a Leucemia Mieloide Aguda (LMA) en un tercio de los casos ⁽¹⁾.

En el caso del SMD primario, la etiología es aún desconocida, aunque se ha reportado factores de riesgo ambientales como la exposición al benceno, solventes, productos agrícolas o tabaco que podrían

favorecer su desarrollo. Por otro lado, en el caso del SMD secundario, existen antecedentes de exposición a radiación y/o quimioterapia (agentes alquilantes y otros fármacos citotóxicos) ^(8,9).

El diagnóstico del SMD consiste en evaluar la presencia de alteraciones morfológicas dishematopoyéticas mayor al 10 % en 1 o más de los elementos formes de la línea mieloide (megacariocítica, granulocítica y monocítica); mientras que, en los otros linajes las características normales se conservan. Asimismo, el historial médico proporciona información para el diagnóstico diferencial, como ser la utilización de medicamentos, ingestión de alcohol u otras drogas, también la exclusión de otras enfermedades entre ellas desórdenes autoinmunes, falla renal, infecciones crónicas, anemia aplásica y hemoglobinuria paroxística nocturna ⁽¹⁰⁾. Entre las pruebas de laboratorio, que coadyuvan en el diagnóstico diferencial del SMD, están el estudio inmunofenotípico por citometría de flujo, lactato deshidrogenasa, ferritina, transferrina, saturación de la transferrina, recuento de reticulocitos, concentración de vitamina B12, ácido fólico, eritropoyetina y creatinina.

Los tres pilares que sustentan el diagnóstico el diagnóstico de SMD son: 1) Una citopenia persistente y clínicamente inexplicable; 2) Una displasia morfológica en células de sangre periférica y médula ósea (con la excepción de pacientes que alberguen alteraciones citogenéticas características de SMD); 3) Evidencia citogenética y/o molecular de una hematopoyesis clonal ^(11, 12).

La presencia de alteraciones citogenéticas detectables es aproximadamente del 40-70 % en

los pacientes con SMD primario y más del 80 % en aquellos con SMD secundario ⁽¹³⁾. Entre las alteraciones citogenéticas con buen pronóstico se encuentran la delección en 5q aislada (síndrome 5q-), la delección en el brazo largo del cromosoma 20 (20q-) y pérdida del cromosoma (Y); en cambio, la delección en (7q), pérdida completa del cromosoma 7 y/o 5 y pacientes con cariotipos complejos se asocian a una evolución más agresiva con poca respuesta a tratamientos convencionales ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

Ahora bien, el pronóstico de los pacientes con SMD es muy heterogéneo y requiere de un sistema de pronóstico que permita la estratificación y un tratamiento adecuado. El sistema más frecuentemente utilizado es el IPSS que fue propuesto en 1997 ⁽¹⁷⁾ y actualizado en 2012 (IPSS-R). Este último incluye una nueva puntuación citogenética, porcentaje de blastos en médula ósea, valores de hemoglobina, recuento de plaquetas y conteo absoluto de neutrófilos ^(18, 19).

Debido al rápido avance en nuevas tecnologías de secuenciación (NGS), ha habido una afluencia masiva de datos sobre la importancia de las mutaciones en el diagnóstico y pronóstico de SMD. Aunque la clasificación del 2016 incorpora el uso de una sola mutación, SF3B1 en la definición de un solo subtipo que es denominado SMD con sideroblastos en anillo, todavía existen varios desafíos al aplicar los datos de NGS al diagnóstico ^(20, 21).

De esta manera, en el presente capítulo, se describe sobre la incidencia y características laboratoriales del Síndrome Mielodisplásico en Bolivia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo retrospectivo de casos de pacientes con SMD diagnosticados entre enero de 2014 a diciembre de 2020.

Pacientes

Se identificó retrospectivamente 171 casos de síndrome mielodisplásico (SMD), procedentes de los diferentes centros de salud de Bolivia. Se recopiló datos epidemiológicos y registros de

análisis laboratoriales de la base de datos de la Unidad de Biología Celular, Facultad de Medicina de la Universidad Mayor de San Andrés.

Estudios de laboratorio

Los análisis laboratoriales fueron realizados en muestras de sangre venosa periférica (SVP) y aspirado de médula ósea (MO) obtenidas en tubos vacutainer con EDTA; estas muestras siguieron el siguiente flujograma de trabajo: 1) Hemograma con contador automático (ABX Micro 60, Francia); 2) Estudio morfológico de frotis de sangre venosa periférica y aspirado de médula ósea con tinción de May-Grunwald-Giemsa, de acuerdo a criterios de la OMS 2016; 3) Estudio Inmunofenotípico para identificar la presencia de poblaciones clonales y patrones de maduración anormales en la línea granulocítica; 4) Tinción de Perls en frotis de médula ósea, 5) Estudio de las alteraciones citogenéticas más frecuentes con técnica hibridación fluorescente *in-situ* (FISH).

Se realizó la técnica FISH para detectar -5/5q- (VysisLSI EGR1/D5S23, D5S721), -7/7q- (VysisLSI D7S486/VysisCEP 7), +8 (VysisCEP 8), -Y (Vysis CEP Y-DYZ1) y del(20q) (VysisLSI D20S108), con materiales adquiridos de la Empresa Abbott Molecular, de acuerdo a protocolo descrito en los prospectos de cada sonda.

Las muestras de médula ósea colectadas en tubos con EDTA fueron mantenidas a temperatura ambiente hasta su análisis; subsecuentemente, por cada 1 ml de muestra se adicionó 9 ml de KCL y se incubó por 15 min a 37°C, se centrifugó a 2000 rpm por 10 min. Al pellet obtenido se le adicionó 5 ml de metanol/ácido acético (3:1) para su posterior centrifugación a 2000 rpm por 10 min. Este último paso se repitió tres veces. Finalmente, se preparó los extendidos sobre porta objetos, por goteo, dejando caer 2 gotas de cada muestra. Las placas se dejaron a 37°C por 24 horas; pasado este tiempo, se hibridó con la sonda respectiva en hibridizador ThermoBrite (Abbott Molecular) con el siguiente protocolo: Sondas locus específico 73°C x 1 min, 37°C por 16 horas; sondas centroméricas 75°C x

1 min y 42°C por 16 horas. Fueron analizados 200 núcleos interfásicos, utilizando el microscopio de fluorescencia Olympus BX53 y software Isis (MetaSystems). Los valores umbrales para determinar positividad fueron -5/del15q (>5%), -7/del7q (>2%), +8(>5%), -Y (>5%) y del20q(>2%), de acuerdo a recomendaciones del fabricante.

Análisis Estadístico

Se utilizó estadígrafos descriptivos para establecer la frecuencia de variables sociodemográficas tales como edad y sexo, además de la frecuencia de alteraciones citogenéticas. La tabulación, análisis de información y elaboración de cuadros y gráficos fueron realizados empleando Microsoft Excel 2017 y SPSS 23.0.

RESULTADOS

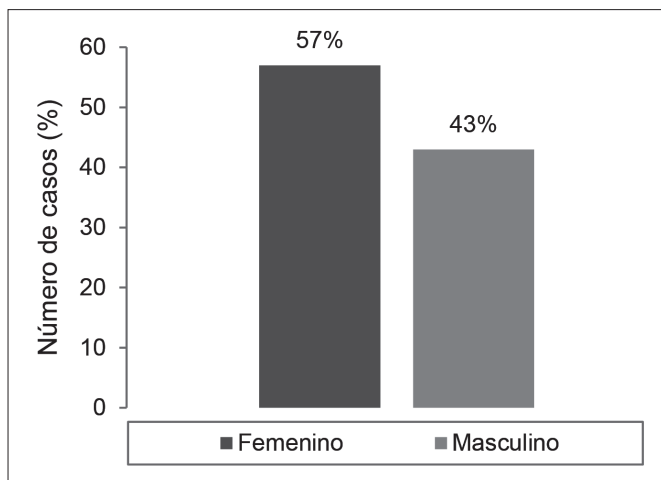
Incidencia del SMD en Bolivia

Del total de casos de pacientes con diagnóstico de SMD (n= 171) provenientes de todo el territorio nacional, se evidenció que, 98 (57 %) casos correspondieron a mujeres y 73 (43 %) casos a varones (Gráfico 1).

Así también, la distribución por edad estuvo comprendida entre 5 a 92 años con una media de 62 años; de todos ellos, el 2 % fueron menores de 18 años, 16 % entre 18 a <50 años, 17 % entre

50 a <60 años, 28 % entre 60 a <70 años y, el 37% fueron mayores de ≥70 años (Gráficos 2, 3 y Cuadro 1).

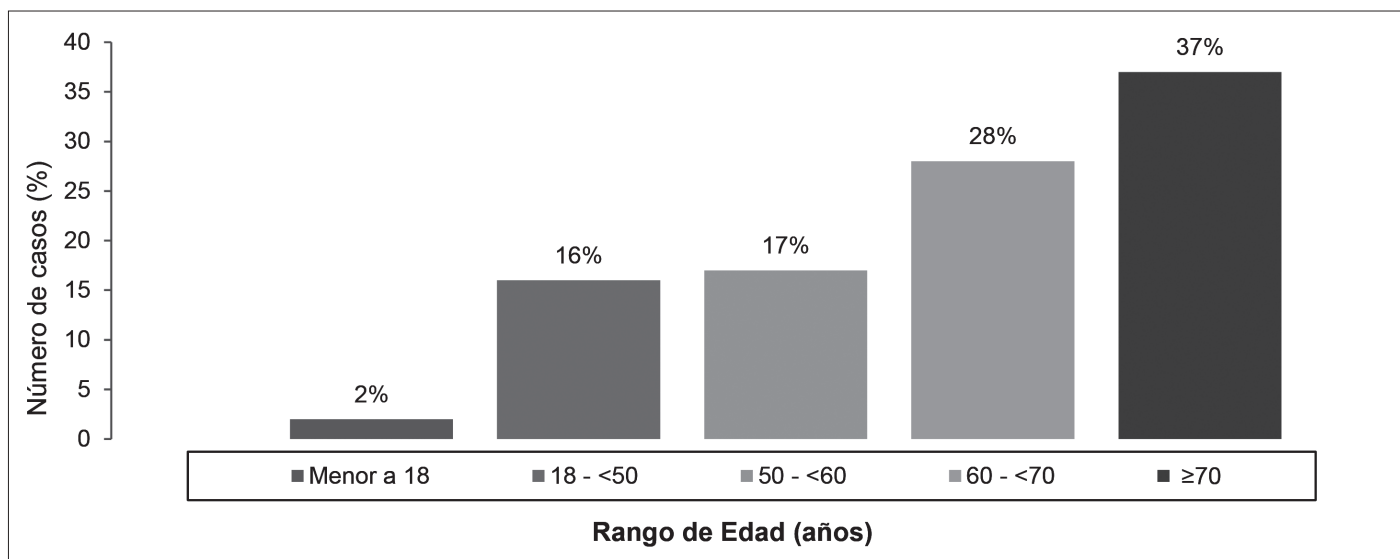
Gráfico 1. Síndrome Mielodisplásico según género (n=171)



Fuente: Base de datos UBC de 2014 a 2020.

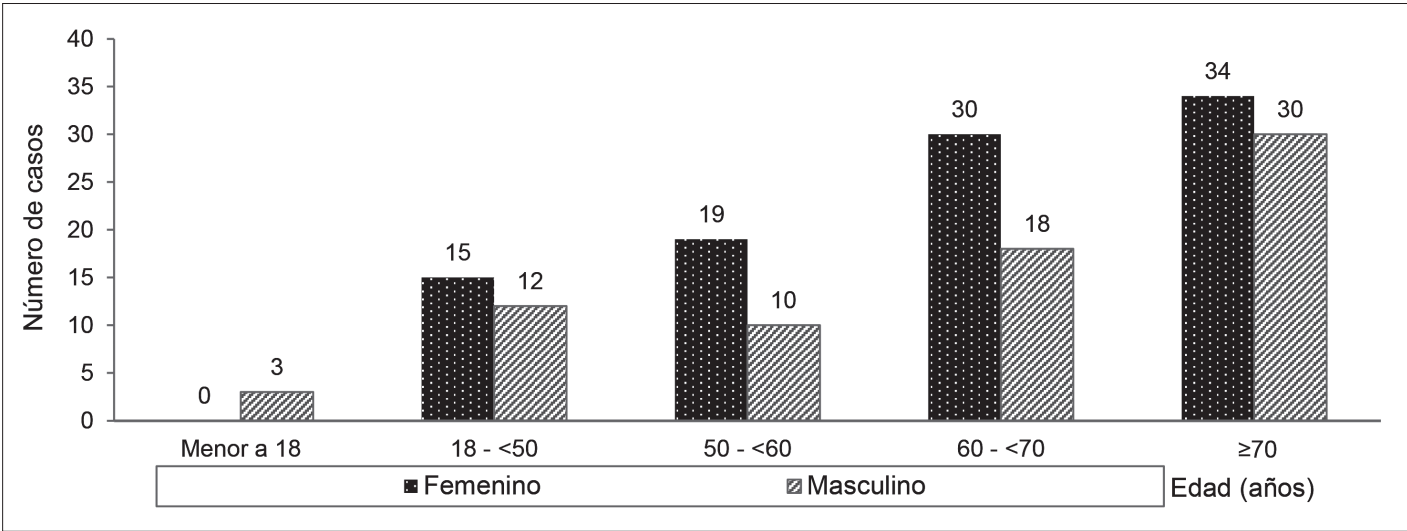
Respecto de las alteraciones citogenéticas, se identificó que 67 pacientes presentaron estas alteraciones, correspondiendo el 39 % de los casos estudiados, cuyas muestras fueron analizadas por técnica FISH (Gráfico 4).

Gráfico 2. Distribución de SMD por grupos de edad



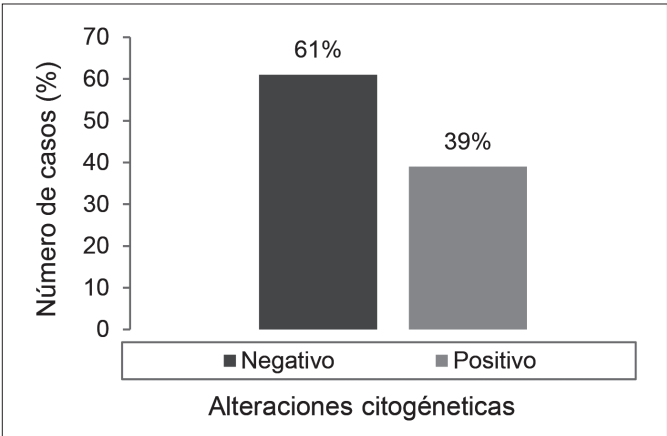
Fuente: Base de datos UBC de 2014 a 2020.

Gráfico 3. Distribución de casos de SMD en hombres y mujeres por grupos de edad



Fuente: Base de datos UBC de 2014 a 2020.

Gráfico 4. SMD con positividad para una o más alteraciones citogenéticas



Fuente: Base de datos UBC de 2014 a 2020.

Características laboratoriales y frecuencia de alteraciones citogenéticas

Los datos del hemograma reflejaron que el recuento leucocitario promedio fue de 4.505/ul con rango entre 1.000 y 25.000/ul; la media para el recuento de los neutrófilos fue 2.379/ul con un rango de presentación de 100- 17.900/ul; la concentración de hemoglobina media fue de 9,7 g/dl con un rango de 3,7-17,2 g/dl; la media para el volumen corpuscular medio (VCM) fue de 97 fl con un rango de 69-128 fl; finalmente, las plaquetas presentaron una media de 161.380/ul

con un rango de 20.000 a 561.000/ul (Cuadro 1).

El promedio del porcentaje de blastos reportados por citometría de flujo fue de 3 % con un rango de presentación de 1-17 % (Cuadro 1). Todas las muestras analizadas presentaron un patrón de maduración anormal en la línea granulocítica cuando fueron marcadas con CD13/ CD11b/ CD16/CD45.

Mediante la tinción de Perls se determinó que, el 48 % de las muestras presentaron depósitos de hierro disminuidos (grado I), el 41 % normal (grado II) y 11 % aumentado (Grado III), también se identificó sideroblastos anillados >15 % en un 5 % de los casos (Cuadro 1). También se identificó a 10 casos de pacientes que progresaron a LMA a partir de un SMD, correspondiendo al 5 % del total de casos estudiados.

Las alteraciones citogenéticas identificadas fueron: del(20q) en un 28 %, trisomía-8 en 20%, del(5q) 18 %, del(7q) 12 %, pérdida del cromosoma-Y en 12 %, pérdida del cromosoma-5 en 5 % y pérdida del cromosoma 7 en 5% (Gráfico 5).

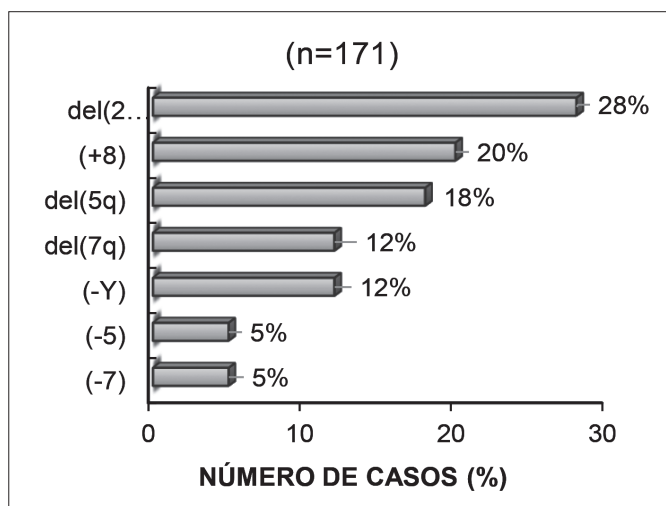
El cálculo de pronóstico y riesgo según el sistema IPSS-R evidenció que un 27 % correspondieron a riesgo muy bajo, 36 % a riesgo bajo, 19 % a riesgo intermedio, 11 % a riesgo alto y 7 % a riesgo muy alto (Gráfico 6).

Cuadro 1. Características sociodemográficas y clínicas de casos de SMD

	N°	%
Número de pacientes	171	
Edad (años)		
Media	62	
Rango	5 a 92	
Menor a 18	3	2
18 - <50	27	16
50 - <60	29	17
60 - <70	48	28
≥70	64	37
Recuento leucocitario /ul	4505 (1000-25000)	
Neutrofilos /ul	2379 (100-17900)	
Hemoglobina g/dl	9,7 (3,7-17,2)	
VCM fl	97 (69-128)	
Plaquetas /ul	161380 (20000-561000)	
Blastos en MO (%)	3 (1 – 17)	
Perls		
Grado I (disminuido)	82	48
Grado II (Normal)	70	41
Grado III (Aumentado)	19	11
Sideroblastos Anillados >15	9 (15-60)	5
LMA secundaria a SMD		n=10 (5 %)
Blastos en MO (%) Media	35 (20 a 54)	

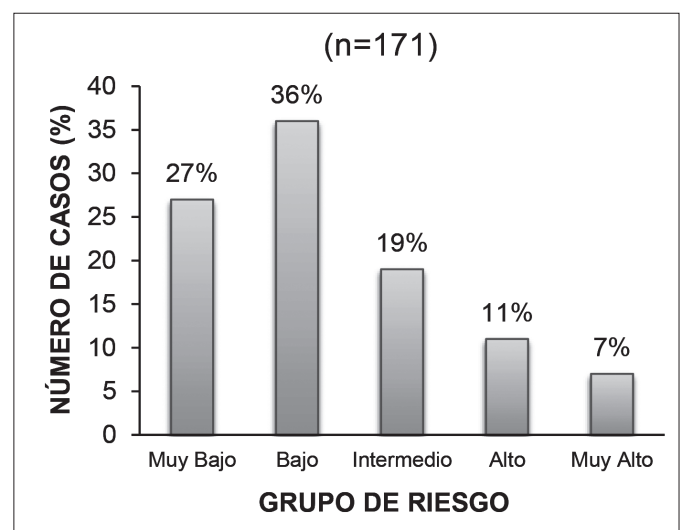
Fuente: Base de datos UBC de 2014 a 2020.

Gráfico 5. Frecuencia de alteraciones citogenéticas



Fuente: Base de datos UBC de 2014 a 2020.

Gráfico 6. Pronóstico y riesgo según sistema IPSS-R



Fuente: Base de datos UBC de 2014 a 2020.

CONCLUSIONES

En el presente estudio, la edad media de los pacientes diagnosticados con SMD es de 62 años, con un rango de presentación de 5 a 92 años, se refleja una relación directamente proporcional con el aumento de la edad; nuestros datos son similares a los reportados en Japón, Alemania y Estados Unidos ^(3, 15). Asimismo, nuestros datos reflejan un predominio del género femenino 57 %, dato que difiere de los reportados por Rollinson y Matsuda en Estados Unidos 46 %, Japón 47 % y Alemania 49 %.

Para identificar las alteraciones citogenéticas más frecuentes en SMD, se utilizó 3 sondas lucus específico que hibridan las siguientes regiones en diferentes cromosomas: 5q31, 7q31, 20q12; asimismo, tres sondas centroméricas para identificar trisomía 8, pérdida del cromosoma (Y) y pérdida del cromosoma 7. Con este grupo de sondas, se identificaron de 1 a 5 alteraciones citogenéticas en un 39 % de las muestras

analizadas, estos datos también son similares a los reportados por la literatura científica internacional que reflejan entre 29 % - 70 % dependiendo del país en estudio ⁽¹³⁻¹⁵⁾.

Las alteraciones citogenéticas asociadas a SMD son varias, según Schanz (2012) existen cambios citogenéticos de buen y mal pronóstico. Los tipos de alteraciones citogenéticas son características de cada país; en los pacientes estudiados encontramos que la delección 20q12 es la más frecuente, seguida de la trisomía 8, delección 5q31 y delección 7q31, diferentes a los resultados reportados en Estados Unidos (+8 y 20q-), Alemania (7q-, +8, 20q, -5/5q) y Brasil (11q-, +8, 5q-, 7q-) ^(15, 22).

Los valores hematimétricos reportados evidencian datos que concuerdan con los reportados por otros autores ⁽¹⁵⁾, ya sea en las líneas eritroide, granulocítica y megacariocítica (Cuadro 1). Así también, los criterios de pronóstico y riesgo realizados según el sistema IPSS-R son similares a los reportados por Shiqiang Qu en China ^(16, 23, 24).

Referencias

1. Tefferi A, Vardiman JW. Myelodysplastic syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(19):1872-85.
2. Garcia-Manero G, Fenaux P. Hypomethylating agents and other novel strategies in myelodysplastic syndromes. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(5):516.
3. Rollison DE, Howlader N, Smith MT, Strom SS, Merritt WD, Ries LA, et al. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001-2004, using data from the NAACCR and SEER programs. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2008;112(1):45-52.
4. Aul C, Giagounidis A, Germing U. Epidemiological features of myelodysplastic syndromes: results from regional cancer surveys and hospital-based statistics. *International journal of hematology*. 2001;73(4):405-10.
5. Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O, Galili N, Nilsson B, Garcia-Manero G, et al. Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(26):2496-506.
6. Will B, Zhou L, Vogler TO, Ben-Neriah S, Schinke C, Tamari R, et al. Stem and progenitor cells in myelodysplastic syndromes show aberrant stage-specific expansion and harbor genetic and epigenetic alterations. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2012;120(10):2076-86.
7. Jiang Y, Dunbar A, Gondek LP, Mohan S, Rataul M, O'Keefe C, et al. Aberrant DNA methylation is a dominant mechanism in MDS progression to AML. *Blood*. 2009;113(6):1315-25.
8. West R, Stafford D, Farrow A, Jacobs A. Occupational and environmental exposures and myelodysplasia: a case-control study. *Leukemia research*. 1995;19(2):127-39.
9. Pedersen-Bjergaard J, Philip P, Larsen SO, Andersson M, Dugaard G, Ersbøll J, et al. Therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia. Cytogenetic characteristics of 115 consecutive cases and risk in seven cohorts of patients treated intensively for malignant diseases in the Copenhagen series. *Leukemia*. 1993;7(12):1975-86.
10. Valent P, Horny H-P, Bennett JM, Fonatsch C, Germing U, Greenberg P, et al. Definitions and standards in the diagnosis and treatment of the myelodysplastic syndromes: Consensus statements and report from a working conference. *Leukemia research*. 2007;31(6):727-36.

11. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405.
12. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues: International agency for research on cancer Lyon, France; 2008.
13. Rund D, Ben-Yehuda D. Therapy-related leukemia and myelodysplasia: evolving concepts of pathogenesis and treatment. *Hematology*. 2004;9(3):179-87.
14. Olney HJ, Le Beau MM. The cytogenetics of myelodysplastic syndromes. *Best practice & research Clinical haematology*. 2001;14(3):479-95.
15. Matsuda A, Germing U, Jinnai I, Misumi M, Kuendgen A, Knipp S, et al. Difference in clinical features between Japanese and German patients with refractory anemia in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2005;106(8):2633-40.
16. Qu S, Xu Z, Zhang Y, Qin T, Zhang T, Cui R, et al. Impacts of cytogenetic categories in the Revised International Prognostic Scoring System on the prognosis of primary myelodysplastic syndromes: results of a single-center study. *Leukemia & lymphoma*. 2012;53(5):940-6.
17. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 1997;89(6):2079-88.
18. Schanz J, Tüchler H, Solé F, Mallo M, Luño E, Cervera J, et al. New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(8):820.
19. Borges DdP. Estudo de alvos moleculares relacionados à mitose e ao ciclo celular em pacientes portadores de síndrome mielodisplásica. 2017.
20. Busque L, Patel JP, Figueroa ME, Vasanthakumar A, Provost S, Hamilou Z, et al. Recurrent somatic TET2 mutations in normal elderly individuals with clonal hematopoiesis. *Nature genetics*. 2012;44(11):1179-81.
21. Malcovati L, Galli A, Travaglini E, Ambaglio I, Rizzo E, Molteni E, et al. Clinical significance of somatic mutation in unexplained blood cytopenia. *Blood*. 2017;129(25):3371-8.
22. Borgonovo T, Ribeiro EM, Cornélio DA, Schmid-Braz AT, Jamur VR, Wuicik L, et al. Cytogenetic study of Brazilian patients with myelodysplastic syndrome (MDS). *Genetics and Molecular Biology*. 2005;28(4):654-60.
23. Fenaux P, Haase D, Santini V, Sanz G, Platzbecker U, Mey U. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†□. *Annals of Oncology*. 2021;32(2):142-56.
24. Jaffe ES. World Health Organization classification of tumours. *Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. 2001.



LA UMSA CONTRA EL CÁNCER
¡¡¡Juntos podemos!!!



**AGENZIA ITALIANA
PER LA COOPERAZIONE
ALLO SVILUPPO**