



DIRECTRICES PARA LA DECISIÓN CLÍNICA EN ENFERMEDADES PROFESIONALES

Enfermedades profesionales causadas por agentes carcinógenos

Síndromes linfo y mieloproliferativos. Linfomas y Leucemia mieloide aguda

DDC-CAN-07



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE TRABAJO
Y ECONOMÍA SOCIAL


insst
Instituto Nacional de
Seguridad y Salud en el Trabajo

Con la colaboración de:


Instituto de Salud Carlos III



ENFERMEDADES PROFESIONALES CAUSADAS POR AGENTES CARCINÓGENOS

SÍNDROMES LINFO Y MIELOPROLIFERATIVOS. LINFOMAS Y LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

DEFINICIÓN Y FORMAS CLÍNICAS

A.- SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS (SLP)

Son un grupo heterogéneo de trastornos de origen clonal que afectan a las células linfoides, linfocitos T, linfocitos B o células plasmáticas. Tienen en común la proliferación de células linfoides con tendencia a invadir, además de órganos linfoides como los ganglios linfáticos y el bazo, la médula ósea y la sangre periférica.

Clásicamente las neoplasias linfoides que afectaban a la médula ósea y a la sangre (leucemias) han sido diferenciadas de las que se presentan preferentemente con afectación ganglionar (linfomas). Sin embargo, actualmente se sabe que cualquier "linfoma" se puede presentar o evolucionar hacia un aspecto de leucemia y que cualquier "leucemia" ocasionalmente se puede presentar con afectación predominantemente ganglionar simulando un "linfoma".

La clasificación de los SLP, según los criterios de la OMS y de la Revised European-American Classification of Lymphoid neoplasm (REAL) (Swerdlow SH, 2008), se muestra en la tabla 1.

Estas clasificaciones no tienen en cuenta la agresividad de la neoplasia, pero existen estudios que permiten clasificar subtipos histológicos de acuerdo con el comportamiento clínico habitual de cada una de las neoplasias linfoides, pudiendo ser agrupadas en tres grupos:

- **Indolentes:** la supervivencia de las neoplasias indolentes no tratadas generalmente se mide en años. Los linfomas indolentes representan el 35%-40% de los linfomas no Hodgkin (LNH). Los subtipos más frecuentes incluyen el linfoma folicular, la leucemia linfocítica crónica/linfoma de linfocitos pequeños, algunos casos de linfoma de células del manto, el linfoma de la zona marginal, el linfoma linfoplasmácítico, la micosis fungoide y el linfoma esplénico de la zona marginal.
- **Agresivos:** generalmente la supervivencia de las neoplasias linfoides agresivas no tratadas se mide en meses. Aproximadamente la mitad de los LNH son agresivos. Los subtipos más comunes incluyen el linfoma difuso de células B, el linfoma periférico de células T y el linfoma anaplásico de células grandes.
- **Altamente agresivos:** la supervivencia de las neoplasias linfoides altamente agresivas no tratadas se mide en semanas. Los linfomas altamente agresivos representan aproximadamente el 5% de los LNH. Estas enfermedades son poco comunes y pueden surgir a partir de linfocitos B o T.



El linfoma de Hodgkin, aunque es una neoplasia maligna linfoide, es patológica y clínicamente diferente de las otras neoplasias linfoides y se considera una entidad distinta, con un pronóstico en general bueno.

Tabla 1: Clasificación de los síndromes linfoproliferativos (OMS/REAL)

NEOPLASIAS DE CÉLULAS B	Neoplasia de precursores de células B	<ul style="list-style-type: none"> • Leucemia/Linfoma linfoblástico B. • Leucemia/Linfoma linfoblástico B con alteraciones genéticas recurrentes.
	Neoplasia de células B maduras	<ul style="list-style-type: none"> • Linfoma linfocítico de células pequeñas/LLC. • Neoplasia de células B maduras • Leucemia prolinfocítica. • Linfoma linfoplasmocítico. • Linfoma marginal esplénico. • Tricoleucemia. • Mieloma/Plasmocitoma. • Linfoma de la zona marginal extranodular a asociado a mucosa (Linfoma MALT). • Linfoma de la zona marginal ganglionar. • Enfermedades de las cadenas pesadas. • Linfoma folicular. • Linfoma primario cutáneo centrofolicular. • Linfoma de células del manto. • Linfoma difuso de células grandes. • Linfoma difuso de células grandes asociado a inflamación crónica. • Granulomatosis linfomatoide. • Linfoma de células grandes B primariamente mediastínico. • Linfoma de células grandes B intravascular. • Linfoma de células grandes B ALK positivo. • Linfoma plasmablástico. • Linfoma de células B grandes HHV8 asociado a enfermedad de Castleman. • Linfoma primario de cavidades. • Linfoma de Burkitt. • Linfoma B inclasificable
NEOPLASIAS DE CÉLULAS T Y DE CÉLULAS NATURAL KILLER (NK) LINFOMA DE HODGKIN	Neoplasia de precursores de células T	<ul style="list-style-type: none"> • Leucemia/linfoma linfoblástico T.
	Neoplasia de células T y células NK. Leucemia Prolinfocítica	<ul style="list-style-type: none"> • Leucemia T de linfocitos grandes granulares. • Síndrome linfoproliferativo T EBV + de la infancia. • Linfoma tipo Hidroa Vacciniforme. • Leucemia agresiva de células NK. • Leucemia/linfoma T del adulto • Leucemia prolinfocítica de células T.



<p>NEOPLASIAS DE CÉLULAS T Y DE CÉLULAS NATURAL KILLER (NK) LINFOMA DE HODGKIN</p>	<p>Neoplasia de células T y células NK.</p> <p>Leucemia Prolinfocítica</p>	<ul style="list-style-type: none">• Linfoma NK/T extraganglionar de tipo nasal.• Linfoma T asociado a enteropatía.• Linfoma T hepatoesplénico.• Linfoma T paniculítico subcutáneo.• Micosis fungoides/Síndrome de Sézary.• Síndrome linfoproliferativo T CD 30 cutáneo primario.• Linfoma cutáneo primario T gamma-delta.• Linfoma T periférico.• Linfoma angioinmunoblástico T.• Linfoma de células grandes anaplásico ALK positivo.
--	--	--

Entre los factores etiológicos destacan:

- **Infecciones:** víricas (citomegalovirus y virus de Epstein-Bar, herpes zoster, virus de inmunodeficiencia humana, etc.), bacterianas, micóticas, parasitarias.
- **Enfermedades inmunitarias.**
- **Enfermedades malignas:** hematológicas (linfomas de Hodgkin, linfomas no Hodgkin, leucemia linfocítica, etc.), metastásicas.
- **Sustancias químicas:** benceno, nitrobenceno y radiaciones ionizantes.

B.- SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVOS (SMP)

Se trata de una serie de **neoplasias** originadas en la célula madre hematopoyética. La lesión de la célula madre implica que se vean afectadas las líneas eritroide, granulocítica y megacariocítica, de las cuales derivan los glóbulos rojos, blancos y plaquetas, respectivamente. Por ello se produce una afectación global de todas las líneas medulares con proliferación de las tres líneas mencionadas, si bien existe el predominio de una de ellas en cada una de las distintas enfermedades.

Además, en todas ellas existen en mayor o menor grado **fibrosis medular**, probablemente como fenómeno reactivo a la proliferación neoplásica. Dicha proliferación también justifica la frecuente existencia de **esplenomegalia e hiperuricemia**, así como el aumento de los niveles de determinados marcadores séricos (LDH, vitamina B12 y FAG).

Son enfermedades de curso crónico con tendencia a la evolución hacia un fallo medular global o, más frecuentemente, hacia una leucemia aguda.

En función del tipo de células afectadas se clasifican principalmente en:

- Policitemia vera.
- Trombocitemia esencial.
- Mielofibrosis primaria.
- Leucemia mieloide crónica.

Algunos síndromes no tienen una causa conocida exacta (edad avanzada, causas genéticas, inmunológicas, infecciosas, etc.). Otros son causados por la exposición a tratamientos oncológicos (qui-



mioterapia y radioterapia), a productos químicos tóxicos (benceno, pesticidas, metales pesados) o a la exposición a radiaciones ionizantes.

C.- LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

La leucemia mieloide aguda (LMA), también denominada «leucemia mielógena aguda», «leucemia mieloblástica aguda», «leucemia granulocítica aguda» y «leucemia no linfocítica aguda», consiste en una proliferación anormal de las células de la línea mieloide (mieloblastos), invadiendo progresivamente la médula ósea y bloqueando la producción de células normales de la sangre, lo que da lugar a una insuficiencia medular e infiltración de tejidos extramedulares.

Esta leucemia es el tipo más común de leucemias en adultos y representa el 40% de todas las leucemias en el mundo occidental. Su incidencia en nuestro país se estima en 15 casos nuevos por millón de habitantes y año.

Existen varios **factores relacionados con su desarrollo:**

- Predisposición genética.
- Radiaciones de gran intensidad.
- Larga exposición a agentes tóxicos: agentes químicos, insecticidas, etc.
- Tratamientos previos con quimioterapia y/o radioterapia por otras neoplasias.
- Enfermedades previas de la médula ósea.

D.- LINFOMAS

Dadas las múltiples localizaciones del sistema linfático, la degeneración cancerosa puede presentarse en cualquier parte de nuestro organismo.

El **Linfoma no Hodgkin (LNH)** es el séptimo tumor en incidencia en España, en ambos sexos, permaneciendo estable en los últimos años. Ocupa el noveno puesto de causa de muerte por tumor en ambos sexos, representando un 3% del total de muertes por cáncer.

En la mayoría de los pacientes no hay una causa conocida e identificable. Existe un incremento de la incidencia con la edad. Por otra parte, hay una serie de circunstancias o enfermedades que pueden predisponer al desarrollo de un linfoma no Hodgkin, como son los tratamientos previos con agentes inmunosupresores, quimioterapia, radioterapia o trasplante de órganos.

También se han asociado a algunas infecciones (por HIV-1, HTLV-I, Epstein-Barr, hepatitis C, Borrelia burgdorferi), a enfermedades del tejido conectivo (como Lupus eritematoso, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, crioglobulinemia mixta) e incluso a determinadas enfermedades gastrointestinales (enfermedad de Crohn, gastritis crónica por Helicobacter pylori en algunos tipos especiales de linfomas gástricos). Así mismo, hay evidencia de riesgo entre personal expuesto a plaguicidas.

El **linfoma Hodgkin (LH)** es una enfermedad más infrecuente, afecta tanto a niños como a adultos, aunque se observa principalmente en personas jóvenes, con una tendencia más frecuente en hombres que en mujeres.



En la mayoría de los pacientes no hay causa conocida; sin embargo, se han descrito factores que pueden aumentar el riesgo de padecer linfoma, entre los que se incluyen los siguientes:

- **La edad:** el LH se observa principalmente en personas jóvenes y el LNH aumenta con la edad.
- **Género masculino:** ligera tendencia a ser más frecuente en hombres que en mujeres.
- **Estado inmunitario:** más frecuente en personas con enfermedades del sistema inmunitario o que toman medicamentos inmunosupresores.
- **Infecciones:** el virus de Epstein-Barr y la infección por *Helicobacter pylori*.
- **Agentes químicos:** nitrobenceno.

SÍNTOMAS Y SIGNOS

En todos estos procesos la sintomatología puede ser muy variada y depende del tipo de neoplasia hematológica, tipo histológico, evolución, localización, además de las características clínicas del paciente. En general, los síntomas más frecuentes son: fiebre, pérdida de peso, sudoración sin causa aparente, cefalea, dolor óseo o abdominal, astenia, dificultad para respirar, prurito, petequias, hematomas, hemorragias, linfadenopatías e infecciones frecuentes.

En los linfomas agresivos es característica la aparición de fiebre $> 38^{\circ}\text{C}$ y pérdida de peso $> 10\%$, se denominan síntomas B y son los factores pronósticos más importantes.

Linfoma No Hodgkin: como en el resto de enfermedades de este tipo, la sintomatología puede variar en función del subtipo histológico de tumor, rapidez de crecimiento, localización inicial, edad del paciente y sus circunstancias particulares.

En más de dos tercios de los pacientes, el LNH se presenta como una linfadenopatía palpable (si bien no todo ganglio aumentado de tamaño y palpable es un linfoma).

En un 40% de los casos los pacientes con LNH presentan síntomas generales como fiebre, pérdida de peso o sudoración profusa y que no son explicables por otras causas. Cuando la fiebre es mayor de 38°C y la pérdida de peso es de más del 10%, se denominan síntomas B y van a ser factores pronósticos importantes. Estos síntomas B están presentes en el 47% de los linfomas agresivos y en menos del 25% de pacientes con linfoma indolente.

En menos del 10% de los pacientes se presentan astenia (cansancio), anorexia (falta de apetito), malestar general o prurito. Otro tipo de síntomas locales, como cefalea, tos, dificultad para respirar, dolor óseo o abdominal, pueden indicar afectación a esos niveles de la enfermedad.

Linfoma de Hodgkin: por lo general, el LH comienza a afectar a los ganglios linfáticos del cuello o del mediastino, pero también puede aparecer en otras zonas como las axilas, en inglés, abdomen y pelvis. Si el LH se disemina, es bastante común que lo haga al bazo o al hígado. La diseminación a otros órganos (pulmón, hueso o médula ósea) es menos frecuente.



PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Los exámenes y procedimientos utilizados para diagnosticar estos procesos incluyen en general:

- **Historia clínica y exploración física.**
- **Analítica de sangre:**
 - En los síndromes mielo y linfoproliferativos: estudios básicos en sangre y médula ósea (morfología, recuento e inmunofenotipo), estudios citogenéticos y moleculares. En la leucemia mieloide crónica (LMC) se produce un aumento de los granulocitos y es característico el denominado cromosoma Filadelfia, presente en el 95% de los casos o la presencia del oncogén BCR/ABL (reacción en cadena de la polimerasa o PCR).
 - En los linfomas: hemograma y bioquímica general con LDH, calcio, función renal, hepática. También es necesaria la determinación de la velocidad de sedimentación globular, B2 microglobulina, proteinograma y coagulación. Además, en caso de LH, es recomendable la determinación de las inmunoglobulinas y de serologías para evaluar antecedentes de infecciones por virus de Epstein-Barr, hepatitis B y C y virus de la inmunodeficiencia humana.
- **Biopsia del tumor y de médula ósea:** la médula ósea se encuentra infiltrada en el 30% y hasta en el 50% de todos los linfomas no Hodgkin. No es necesario en pacientes con LH de nuevo diagnóstico a los que se ha realizado un PET/TC.
- **Pruebas de imágenes:**
 - TC toraco-abdominal y pélvico: determinar la extensión de la enfermedad en los ganglios linfáticos, así como descartar que el linfoma afecte a órganos no ganglionares (médula ósea, hígado, pulmón y hueso).
 - PET/TC: de rutina en linfomas difusos y en LH. En este último, se emplea además para evaluar la respuesta los distintos tratamientos realizados.
 - Otros estudios, en función de la sintomatología del paciente o la localización del tumor (estudios de función respiratoria, ecocardiografías, resonancia magnética, gammagrafía ósea).
- **Ecocardiograma o ventriculografía isotópica** (función cardíaca) en pacientes que vayan a recibir antraciclinas (linfomas).



CLASIFICACIÓN/ESTADIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS

LEUCEMIAS AGUDAS

La tabla 2 muestra la clasificación de la OMS de las Leucemias linfoblásticas agudas.

Tabla 2: Clasificación de la OMS de las leucemias linfoblásticas agudas

• Leucemia linfoblástica aguda de precursores B (Pro-B, Pre-B común, Pre-B).
• Leucemia linfoblástica aguda de precursores T (Pro-T, Pre-T, tímica-cortical, tímica madura).
• Leucemia linfoblástica de precursores B maduros (también llamada LLA Burkitt-like).

LEUCEMIA LINFOIDE O LINFOBLÁSTICA AGUDA (LLA):

Puede afectar a linfocitos B (producen anticuerpos) o a linfocitos T (participantes de la inmunidad celular).

La OMS clasifica a las LLA según el tipo de linfocito afectado y el grado de maduración del mismo, tal como se refleja en la tabla 2.

LEUCEMIA MIELIODE AGUDA (LMA):

Es el tipo más común de leucemia aguda en adultos. En las LMA las células de la línea mieloide (mieloblastos) proliferan de manera anormal invadiendo progresivamente la médula, bloqueando la producción de células normales de la sangre, lo que da lugar a una insuficiencia medular e infiltra tejidos extramedulares.

Existen varias clasificaciones, entre las que se destaca la clasificación de la **FAB (franco-anglo-es-tadounidense)** que divide la LMA en distintos subtipos atendiendo al tipo de células leucémicas y en su grado de maduración. Esta clasificación se establece mediante el examen morfológico de las células leucémicas o mediante técnicas citogenéticas. Por otro lado, está la clasificación de la **OMS (Organización Mundial de la Salud)** que clasifica las leucemias en base a la alteración genética/molecular causal o a la existencia de otros posibles factores causales con impacto pronóstico.

En España la clasificación más utilizada es la de la FAB (Tabla 3).

Tabla 3: Clasificación de FAB de la Leucemia mieloide aguda

M0: Leucemia mielomonocítica aguda con diferenciación mínima.
M1: Leucemia mielomonocítica aguda sin maduración.
M2: Leucemia mielomonocítica aguda con maduración granulocítica.
M3: Leucemia promielocítica aguda.
M4: Leucemia mielomonocítica aguda (LMMA).



M4eo:	Leucemia mielomonocítica aguda con eosinofilia en médula ósea.
M5:	Leucemia monoblástica aguda (M5a) o leucemia monocítica aguda (M5b).
M6:	Leucemias eritroides agudas, incluye eritroleucemia (M6a), y la leucemia eritroide pura muy infrecuente (M6b).
M7:	Leucemia megacariocítica aguda.
M8:	Leucemia basofílica aguda.

Las características de la LMA se muestran en la tabla 4.

Tabla 4: Características de la leucemia mielode aguda

CLÍNICA	PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	TRATAMIENTOS	FACTORES PRONÓSTICOS
<p>Déficit de glóbulos rojos: cansancio, debilidad, mareo y palidez.</p> <p>Déficit de plaquetas: hematomas, hemorragias.</p> <p>Déficit de granulocitos: infecciones, fiebre.</p> <p>Casos particulares:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LMA3: coagulopatía intravascular diseminada. • LMA4 y LMA5: infiltración de piel, encías y sistema nervioso central. • LMA7: fibrosis de médula ósea. 	<p>Estudios básicos en sangre y médula ósea (morfología, recuento e inmunofenotipo.</p> <p>Estudios citogenéticos.</p> <p>Estudios moleculares.</p>	<p>Dos fases de tratamiento: inducción a la remisión, y de post-remisión o consolidación.</p>	<p>Factores de mal pronóstico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edad: < 2 o > 60 años. • Leucemias 2ª: mielodisplasia previa. • Leucocitosis: <ul style="list-style-type: none"> - >100.000/mm³.Ag CD34. - Variedad FAB: M0, M6, M7. - Leucemia extramedular: presente. - LDH aumentada. - Citogenética favorable: t (8;21), t (16;16) o inv. 16; t (15;17).

LEUCEMIAS CRÓNICAS

LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA (LLC)

Es la leucemia más frecuente y afecta especialmente a personas mayores. La mayoría de las veces producen pocos síntomas y se diagnostican por casualidad tras la realización de una analítica. Generalmente se presentan como una linfocitosis asintomática en pacientes de más de 60 años. El 95% de la LLC son de tipo B (CD5+). La alteración genética más frecuente es la trisomía del cromosoma 12.

Es frecuente la presencia de hipogammaglobulinemia, lo cual conlleva a un aumento del riesgo de procesos infecciosos. Igualmente, hasta el 20% poseen autoanticuerpos que pueden producir anemia hemolítica y/o trombopenia autoinmune. En el 5% de esta enfermedad evolucionan a un linfoma agresivo (Síndrome de Richter) refractario al tratamiento.



Existen varias clasificaciones, a resaltar las **clasificaciones de la RAI** (Tabla 5) **y la de Binnet**.

Tabla 5: Estadío clínico de la leucemia linfática crónica: clasificación de la RAI

GRUPO DE BAJO RIESGO
Estadio 0: Linfocitosis en sangre periférica y médula ósea.
GRUPO DE RIESGO INTERMEDIO
Estadio I: Linfocitosis y adenopatías.
Estadio II: Linfocitosis con esplenomegalia y/o hepatomegalia.
GRUPO DE ALTO RIESGO
Estadio III: Linfocitosis con anemia (Hb < 11g/dl).
Estadio IV: Linfocitosis con trombopenia (plaquetas < 100.000/mm ³

Para el estadiaje se contabilizan las siguientes áreas de afectación: cabeza y cuello, incluyendo el anillo de Waldeyer, axilar, inglés, hepatomegalia y esplenomegalia. Cada región u órgano se considera un área afecta independientemente del número de adenopatías y de que la afectación sea unilateral o bilateral:

- Estadio A: Hb > 10 g/dl y plaquetas > 100.000/mm³ y menos de tres áreas afectas.
- Estadio B: Hb > 10 g/dl y plaquetas > 100.000/mm³ y tres o más áreas afectas.
- Estadio C: Hb < 10 g/dl y/o plaquetas < 100.000/mm³.

LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA (LMC)

Se caracteriza por la proliferación clonal de células madre mieloides malignas que producen un número excesivo de células mieloides en todas las fases de maduración.

El cromosoma Filadelfia está presente en el 95% de los pacientes. Esto da lugar a un gen híbrido anormal que produce una proteína que inhibe la apoptosis (muerte celular programada).

Evoluciona desde una forma crónica hasta una fase blástica, pasando por una acelerada. Se puede convivir con ella durante bastante tiempo. La **fase crónica** puede durar meses o años, pudiéndose presentar con pocos síntomas o ser asintomática. La mayoría de las personas se diagnostican de manera fortuita tras el descubrimiento de una leucocitosis o de una masa abdominal. La **fase acelerada** cursa con fiebre, dolores óseos y esplenomegalia. La **fase blástica** consiste en la transformación en una LMA o LLA, ambas de mal pronóstico, con síntomas secundarios a la insuficiencia medular.

VULNERABILIDAD

Los síndromes linfo, mieloproliferativos y los linfomas se han relacionado con causas genéticas, la edad, estado inmunitario, infecciones, enfermedades previas de la médula ósea, antecedentes de tratamientos previos con quimioterapia, radioterapia u otros inmunomoduladores por otras neoplasias.



ACTIVIDADES DE RIESGO MÁS FRECUENTES IDENTIFICADAS

Trabajos con exposición a disolventes que contienen benceno, trabajos en hornos de coque, limpieza de tanques de carburantes que contienen benceno, trabajos de laboratorio en los que se emplee benceno, trabajos expuestos a la acción de los rayos X o de las sustancias radiactivas naturales o artificiales o a cualquier fuente de emisión corpuscular.

AGENTES Y ACTIVIDADES DE RIESGO LISTADAS EN EL RD 1299/2006

En el **RD 1299/2006**, de 10 de noviembre, se aprueba el cuadro de enfermedades profesionales en el Sistema de Seguridad Social, anexo I. En el grupo 6 de este cuadro, se encuentran las enfermedades profesionales causadas por agentes carcinógenos (Tabla 6).

Tabla 6: Agentes y actividades profesionales con riesgos para síndromes linfó y mieloproliferativos y linfomas incluidos en el anexo I, Grupo 6, del RD 1299/2006, de 10 de noviembre

Agente	Neoplasia	Actividades
Benceno	Síndrome linfó y mieloproliferativos	<ul style="list-style-type: none"> • Ocupaciones con exposición a benceno, por ejemplo, hornos de coque, uso de disolventes que contienen benceno. • Empleo del benceno para la preparación de sus derivados. • Empleo del benceno como decapante, como diluyente, como disolvente. • Preparación, distribución y limpieza de tanques de carburantes que contengan benceno. • Trabajos de laboratorio en los que se emplea benceno.
Nitrobenceno	Linfoma	<ul style="list-style-type: none"> • Utilización de disolventes. • Producción de colorantes, pigmentos, tintes. • Fabricación de explosivos. • Industria farmacéutica y cosmética. • Industria del plástico. • Utilización como pesticidas. • Utilización en la industria textil, química, del papel. • Utilización en laboratorios. • Utilización de nitrobenceno como enmascarador de olores. • Utilización de dinitrobenceno en la producción de celulósido, etc.
Radiaciones ionizantes	Síndromes linfó y mieloproliferativos	<ul style="list-style-type: none"> • Trabajos de extracción y tratamiento de minerales radiactivos. • Fabricación de aparatos de rayos X y de radioterapia. • Fabricación de productos químicos y farmacéuticos radiactivos.



Agente	Neoplasia	Actividades
Radiaciones ionizantes	Síndromes linfoma y mieloproliferativos	<ul style="list-style-type: none">• Empleo de sustancias radiactivas y rayos X en los laboratorios de investigación.• Fabricación y aplicación de productos luminosos con sustancias radiactivas en pinturas de esferas de relojería.• Trabajos industriales en que se utilicen rayos X y materiales radiactivos, medidas de espesor y de desgaste.• Trabajos en las consultas de radiodiagnóstico, de radio y de radioterapia y de aplicación de isótopos radiactivos en consultas, clínicas, sanatorios, residencias y hospitales.• Conservación de alimentos por radiaciones ionizantes.• Reactores de investigación y centrales nucleares.• Instalaciones de producción y tratamiento de radioelementos o isótopos radiactivos.• Fábrica de enriquecimiento de combustibles nucleares.• Instalaciones de tratamiento y almacenamiento de residuos radiactivos.• Transporte de materias radiactivas.• Aceleradores de partículas, fuentes de gammagrafía, bombas de cobalto, etc.

REPERCUSIÓN

INCAPACIDAD LABORAL

- La **duración y modalidad** de la incapacidad laboral vendrá determinada fundamentalmente por el estadiaje de la neoplasia, el cual condicionará el pronóstico, la supervivencia estimada y la intención del tratamiento requerido (curativo vs paliativo).
- En la valoración de la incapacidad laboral deben evaluarse las limitaciones funcionales generadas por la patología y ponerlas en relación con los **requerimientos del puesto de trabajo**.
- Las enfermedades neoplásicas presentan una alta prevalencia en personas edad laboral. En general, los cánceres y sus tratamientos asociados condicionan que **este grupo de enfermos requieran una mayor duración media en situación de incapacidad temporal (IT)** respecto a procesos patológicos de otra naturaleza.
- La **valoración definitiva de un paciente con cáncer debe realizarse una vez finalizadas todas las posibilidades terapéuticas**. Por ello se deben agotar, en la medida de lo posible, los plazos de duración de Incapacidad Temporal que la Ley General de la Seguridad Social establece antes de considerar al trabajador como incapacitado permanente. Sin embargo, existen determinadas situaciones (factores pronósticos desfavorables, edad avanzada, requerimientos profesionales determinados, etc.) en las que no se necesita que finalicen los tratamientos para iniciar un expediente de incapacidad permanente (IP).

INCAPACIDAD TEMPORAL

- **Durante una parte o la totalidad de la fase diagnóstica** (en función del estado general y las exploraciones invasivas realizadas) y principalmente durante la fase terapéutica será necesaria la prescripción de incapacidad temporal.



- **Durante el tratamiento**, la duración de la IT dependerá de la modalidad de este (cirugía, técnicas ablativas, inmunoterapia, quimioterapia, radioterapia, en monoterapia o en combinación), de sus complicaciones y secuelas.
- Se trata de procesos de duración incierta, cuya media no suele ser inferior a los 180 días, pudiéndose prolongar más en caso de trabajos en los que se prevea la posibilidad de reincorporación. En los procesos de importante limitación funcional secundaria a secuelas del tratamiento en los que no se prevea una reincorporación al trabajo, se debe valorar la IP.
- **Tras** la finalización del tratamiento y la constatación de la remisión de la enfermedad tumoral, si existe una correcta situación funcional, se debe valorar el alta para su incorporación laboral. Hay que considerar que pueden existir limitaciones para la realización de trabajos con esfuerzo físico.
- El tiempo estándar de duración de la IT que establece el **Manual de Tiempos Óptimos de IT del INSS** en su 4ª edición va desde los 90 días (linfomas foliculares grado I y II) hasta los 210 días en otros tipos de tumores hematológicos (leucemias). En general, se trata de procesos que pueden llegar a tener una duración superior a 180 días, pudiéndose prolongar más en caso de trabajos en los que se prevea la posibilidad de reincorporación.

INCAPACIDAD PERMANENTE

- A la hora de plantearse el inicio de una IP, hay que tener en cuenta que esta debe realizarse **una vez agotadas todas las posibilidades terapéuticas**, valorando la respuesta al tratamiento, recidivas y la situación funcional residual (estado general: ECOG, Karnofsky; secuelas derivadas del propio tumor o sus tratamientos).
- En **estadios avanzados** en los que se plantee el tratamiento paliativo, con pronóstico sombrío, procedería valorar la IP sin necesidad de prolongar la IT hasta el agotamiento de su duración máxima, independientemente de que continúe el proceso asistencial.
- En ocasiones se deberá valorar una **IP desde el momento del diagnóstico** en el caso de tumores localmente avanzados o con enfermedad a distancia no subsidiarios de tratamiento curativo, así como en el caso de recaídas o secuelas derivadas del propio tumor y/o de sus tratamientos en los que no se prevea una reincorporación al trabajo.
- Aunque la patología oncológica debe valorarse en función de las limitaciones funcionales derivadas del propio tumor, o bien de las secuelas de las distintas terapias empleadas, es necesario tener en cuenta una serie de **factores pronósticos** que pueden dar una idea acerca de la evolución previsible de dicho proceso. Estos factores permiten hacer **una previsión de la enfermedad a medio-largo plazo**.
- Las **secuelas** derivadas del propio tumor o de los tratamientos prescritos pueden, por sí mismas, ser causa de una incapacidad permanente si se hacen crónicas.

REINCORPORACIÓN LABORAL

- Gracias a las actuales técnicas diagnósticas y a los tratamientos cada vez más avanzados la supervivencia y recuperación de los pacientes con cáncer es cada vez mayor.
- Una vez estabilizado el cuadro patológico y cuando la situación clínica del trabajador lo permita,



deben valorarse sus capacidades residuales, teniendo en cuenta tanto las posibles secuelas limitantes como los riesgos existentes en su puesto de trabajo, para determinar si es necesario realizar adaptaciones o incluso cambiarle de puesto con el fin de evitar la exposición a alguno de dichos factores, especialmente:

- Exposición a carcinógenos.
- Ansiedad o secuelas psíquicas: evitar estrés mantenido, evitar tareas de complejidad intelectual elevada.
- Limitación para esfuerzos físicos, en función de grado de secuelas.

ENFERMEDAD PROFESIONAL

Las neoplasias hematológicas están reconocidas como enfermedades profesionales por el **RD 1299/2006** e incluye los códigos:

• Síndromes linfo y mieloproliferativos:

- **BENCENO**: Fabricación, extracción, rectificación, empleo y manipulación de benceno: **6D0101 a 6D0105**.

El **tiempo mínimo de exposición** al benceno es de 6 meses, salvo antecedentes a aplasia medular. El periodo de inducción mínimo es de 5 años.

- **RADIACIONES IONIZANTES**: Todos los trabajos expuestos a la acción de los rayos X o de las sustancias radiactivas naturales o artificiales o a cualquier fuente de emisión corpuscular: **6N0101 a 6N0114**.

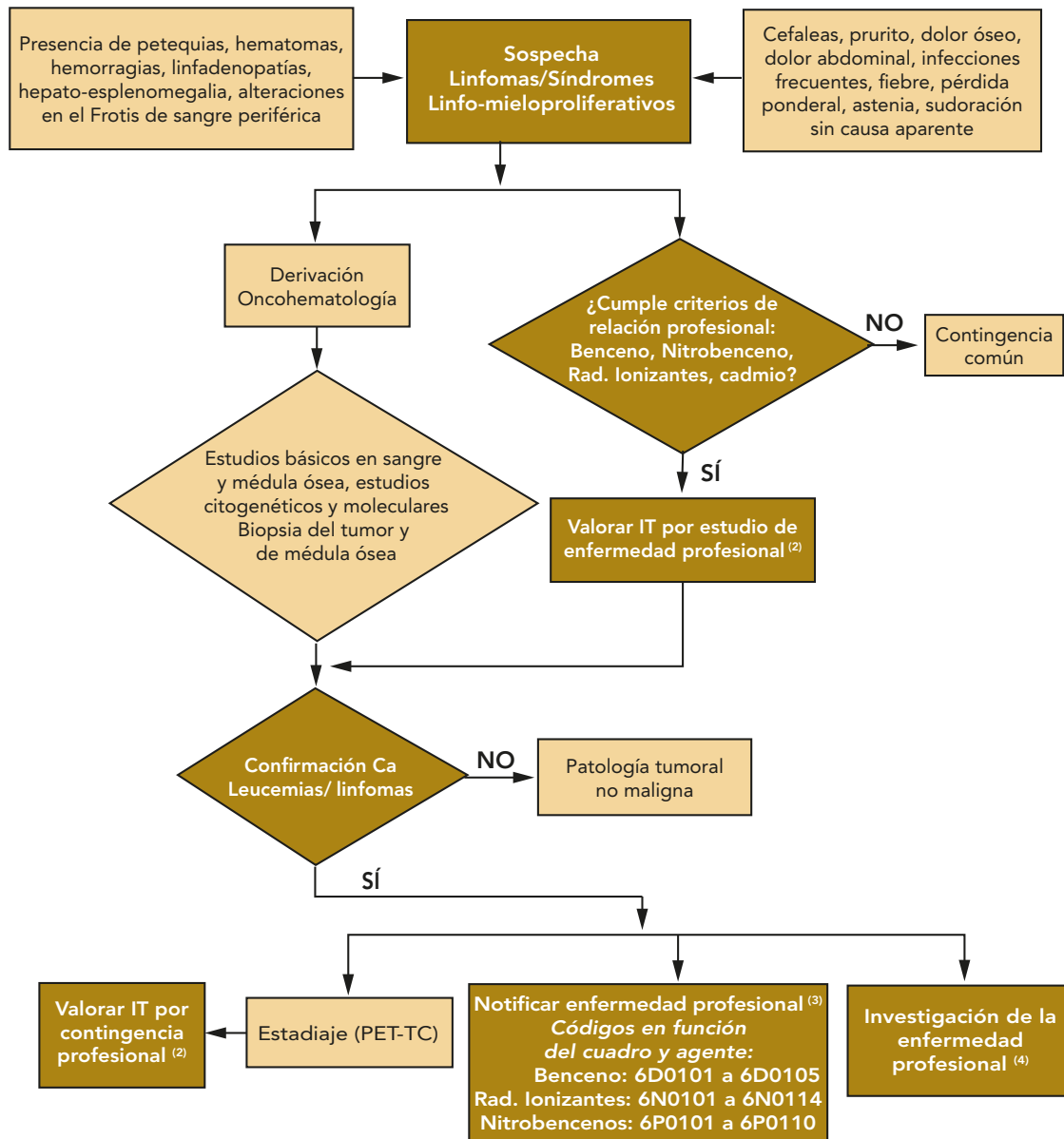
El **tiempo mínimo de exposición** a radiaciones ionizantes está en relación con la dosis acumulada. El periodo de inducción mínimo es de 3 años.

• Linfomas:

- **NITROBENCENO**: Utilización de disolventes, producción de colorantes, pigmentos, tintes, fabricación de explosivos, industria farmacéutica, cosmética, del plástico, utilización de nitrobenzoceno como pesticidas, utilización en la industria textil, industria química, industria del papel, utilización en laboratorios, utilización como enmascarador de olores, utilización de dinitrobenzoceno en la producción de celuloide, etc.: **6P0101 a 6P0110**.

El **tiempo mínimo de exposición** confirmada es de 6 meses, salvo antecedentes de aplasia medular. El periodo de inducción mínimo es de 5 años.

ALGORITMO PARA LA TOMA DE DECISIONES



¹ Criterios de relación laboral

- Corroborar exposición a Benceno, nitrobenceno o radiaciones ionizantes (anexo I del RD 1299/2006 en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2006-22169>)
- Debe existir una relación de temporalidad (valores orientativos)
 - El hallazgo clínico debe ser posterior al inicio de la exposición
 - Benceno/Nitrobenceno: Tiempo mínimo de exposición = 6 meses (salvo antecedentes a aplasia medular), periodo mínimo de inducción = 5 años, tiempo máximo de latencia sin definir
 - Radiaciones ionizantes: Tiempo mínimo de exposición está en relación con la dosis acumulada, periodo mínimo de inducción = 3 años, tiempo máximo de latencia sin definir

Consultar: "Guía de ayuda para la valoración de las enfermedades profesionales" (4ª edición) en: <http://www.seg-social.es/wps/portal/wss/internet/Conocenos/Publicaciones/28156/47075/3615>

² Valoración de la IT

Consultar "Guía de valoración de incapacidad laboral temporal para médicos de Atención Primaria" (2ª edición) en: <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=15/01/2016-440fa7054c>



³ **Notificación de la enfermedad profesional:** Ver procedimiento en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2007-186>

⁴ **Investigación de la enfermedad profesional:** Ver procedimiento en: <https://www.insst.es/documentacion/catalogo-de-publicaciones/procedimiento-de-investigacion-de-casos-de-enfermedades-profesionales-ano-2019->



BIBLIOGRAFÍA

- Real Decreto 1299/2006, de 10 de noviembre, por el que se aprueba el cuadro de enfermedades profesionales en el sistema de la Seguridad Social y se establecen criterios para su notificación y registro.
- Information notices on occupational diseases: a guide to diagnosis, Office for Official Publications of the European Communities, 2009, Luxembourg.
- Síndromes mieloproliferativos- Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH). Primera edición. 2011. ISBN: 978-84-695-1835-9.
- Lymphomas. Essential for clinicians. ESMO Press. Ghielmini M and Montoto S (eds). 2012.
- Freedman AS, Jacobson CA, Mauch P, Aster JC. Chapter 103: Non-Hodgkin's lymphoma. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology. 10th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2015.
- Roschewski MJ, Wilson WH. Chapter 106: Non-Hodgkin Lymphoma. In: Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE, eds. Abeloff's Clinical Oncology. 5th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier; 2014.
- Guía de valoración de incapacidad laboral para médicos de atención primaria (3ª edición). Escuela Nacional de Medicina del Trabajo, Instituto de Salud Carlos III, 2015. NIPO PDF: 725150217.
- Guía Clínica de Síndromes Linfoproliferativos. Junio 2015. <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/sindromes-linfoproliferativos>. Fecha último acceso 23/08/2020.
- Guía de Ayuda para la Valoración de las Enfermedades Profesionales. Tercera Edición. Instituto Nacional de la Seguridad Social, NIPO: 855-18-007-0 disponible en: <http://www.seg-social.es/wps/portal/wss/internet/Conocenos/Publicaciones/28156/47075/3615>.
- Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016 May 19;127(20):2375-90.
- Manual de Tiempos Óptimos de Incapacidad Temporal. Instituto Nacional de la Seguridad Social. 4ª edición. Madrid. 2018. NIPO:271-17-089-X
- Las cifras del cáncer en España. 2020. Sociedad Española de Oncología Médica.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2. 2020.
- Real Decreto 39/1997, de 17 de enero, por el que se aprueba el Reglamento de los Servicios de Prevención.
- Enciclopedia Práctica de Medicina del Trabajo. Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo. NIPO: 176-18-073-6. 2019.



TÍTULO

Directrices para la decisión clínica en enfermedades profesionales. Enfermedades profesionales causadas por agentes carcinógenos. Síndromes Linfo y Mieloproliferativos. Linfomas y Leucemia Mieloide Aguda

AUTOR

Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el trabajo (INSST), O.A., M.P.

ELABORADO POR

Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)

Ana María Morales Romero. Doctora especialista en Oncología Radioterápica. Médico Inspector Jefe de la Unidad Médica de Valoración de Incapacidades Laborales de la Dirección Provincial del Instituto Nacional de la Seguridad Social de Cádiz

Laura Mezquita Pérez. Investigador Postdoctoral en el Servicio de Oncología Médica del Hospital Clinic I Provincial de Barcelona

REVISIÓN

Instituto Nacional de la Seguridad Social (INSS)

Ana María Morales Romero. Doctora, especialista en Oncología Radioterápica. Médico Inspector Jefe de la Unidad Médica de Valoración de Incapacidades Laborales de la Dirección Provincial del Instituto Nacional de la Seguridad Social de Cádiz

Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo (INSST)

Teresa Sánchez Cabo. Licenciada en Química. Jefa de Unidad de Agentes Cancerígenos. Departamento de Higiene. Centro Nacional de Nuevas Tecnologías

María José Santiago Valentín. Licenciada en Ciencias Ambientales. Técnica Superior de Prevención de Riesgos Laborales. Departamento de higiene industrial. Centro Nacional de Nuevas Tecnologías

Jesús Ledesma de Miguel. Licenciado en Medicina y Cirugía. Jefe Unidad Técnica de Formación y Salud Laboral. Centro Nacional de Medios de Protección

María Elena Moreno Atahonero, Doctora en Ciencias y Licenciada en Químicas. Técnica Superior de Prevención de Riesgos Laborales. Departamento de Promoción de la Salud y Epidemiología Laboral. Servicios Centrales

Asociación Española de Especialista en Medicina del Trabajo (AEEMT)

COORDINACIÓN DE LA PUBLICACIÓN

M^ª Jesús Terradillos García. Doctora. Especialista en Medicina del Trabajo. Directora de la Escuela Nacional de Medicina del Trabajo. Instituto de Salud Carlos III



Jerónimo Maqueda Blasco. Doctor. Especialista en Medicina del Trabajo. Director del Departamento de Promoción de la Salud y Epidemiología Laboral. Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo

EDITA

Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo (INSST), O.A., M.P.
C/ Torrelaguna, 73 - 28027 MADRID

COMPOSICIÓN

Servicio de Ediciones y Publicaciones del INSST

EDICIÓN

Madrid, noviembre 2021

NIPO (en línea)

118-21-040-6

HIPERVÍNCULOS

El INSST no es responsable ni garantiza la exactitud de la información en los sitios web que no son de su propiedad. Asimismo la inclusión de un hipervínculo no implica aprobación por parte del INSST del sitio web, del propietario del mismo o de cualquier contenido específico al que aquel redirija



Catálogo de publicaciones de la Administración General del Estado:

<http://cpage.mpr.gob.es>

Catálogo de publicaciones del INSST :

<http://www.insst.es/catalogo-de-publicaciones>

