

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA

UNAN- Managua.

Facultad de Medicina

HOSPITAL ESCUELA DR. ROBERTO CALDERÓN G.



**Evolución del Linfoma no hodgkin. Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón,
Enero 2008 a Diciembre 2010.**

Tesis para optar al título de:

Especialista en Anatomía Patológica

Autor: Dra. María José Rizo Salgado. (Médico Residente III año).

Tutor: Dra. Anielska Cordero (Especialista en Anatomía Patológica)

Asesor Metodológico: Dr. Fernando Ruiz. (Especialista en Medicina Interna)



Dedicatoria

Dedico este trabajo monográfico muy especialmente a mi hija, mi esposo y mi madre las tres personas más importantes en mi vida y que han sido siempre mi impulso para salir adelante.



Agradecimientos

A Dios, porque gracias a él y sus bendiciones es que he podido culminar esta fase de mi vida.

A la Dra Anielska Cordero, (Tutora de este trabajo y Médico de base del departamento) porque desde que iniciamos estuvimos motivados por su interés de enseñarnos y nos brindó apoyo, conocimientos, consejos y porque no decir su amistad, siempre en el margen del respeto.

A las Dras Jacqueline Ruiz y Jenny Méndez. Médicos de base del departamento ya que fueron dos grandes fuentes de enseñanza y admiración en estos años de residencia.

A Carlitos del área de archivo ya que a pesar de su carga laboral, estuvo dispuesto siempre a buscarnos los expedientes que necesitábamos tanto a la hora de entregar biopsias como a la hora de la recolección de la información para realizar este trabajo.



Managua 29 Enero 2015

OPINIÓN DEL TUTOR

El presente estudio realizado por la Doctora María José Rizo residente de tercer año de patología, el cual lleva por título **Evolución del Linfoma no hodgkin. Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón, Enero 2008 a Diciembre 2010**, ha sido realizado con mucho esfuerzo y dedicación por parte de la autora y los resultados acá descritos considero serán de utilidad para esta institución y para promover cambios positivos en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con linfoma. Esta patología si bien es cierto es compleja y multidisciplinaria, con pequeños cambios en nuestra forma de hacer las cosas y con voluntad de las instituciones podríamos contribuir a una mejor evolución para los pacientes.

Doy fé que los datos acá obtenidos son veraces y cumplen con las normas establecidas.

Dra. Anielska Cordero Mena
Especialista en Anatomía Patológica



INDICE

	Pág.
Introducción	6
Hipótesis	7
Antecedentes	8
Problema	9
Justificación	10
Objetivos	11
Marco teórico	12-33
Diseño Metodológico	34-40
Resultados	41-43
Análisis de los resultados	44-46
Conclusiones	47
Recomendaciones	48
Bibliografía	49-50
Anexos	51-62



Introducción

El término linfoma no hodgkin (LNH) abarca diversas neoplasias de origen linfoide que se desarrollan como consecuencia de la expansión clonal de una u otra línea linfoide como resultado de mecanismos patogénicos diferentes. Constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades definidas por aspectos morfológicos, inmunofenotípicos y genéticos y tienen rasgos diferenciales epidemiológicos, etiológicos, clínicos, biológicos y respuestas predecibles a los tratamientos actuales^(1,3)

Con base en el registro de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la tasa de incidencia mundial de LNH en hombres fue de 5.6/100,000 y la tasa de mortalidad 3.2/100,000. En mujeres las tasas de incidencia y mortalidad mundiales fueron menores con respecto a las de los varones: 4.1/100,000 y 2.4/100,000 respectivamente.⁽¹⁾

Actualmente en el Hospital Roberto Calderón, el linfoma no hodgkin ocupa el lugar número 14 de las primeras 98 causas de egreso, con un total de estancias de 7,490 en los últimos 4 años, los pacientes en su mayoría hombres, con un promedio de estancia intrahospitalaria de 9.7 días.

Siendo el LNH una entidad neoplásica hematológica, que presenta distintos grados de agresividad, lo que supone distintos manejos terapéuticos y distintas probabilidades de recaída. La presentación clínica depende principalmente de la distribución anatómica teniendo este una mayor predilección por la diseminación a sitios extranodales. Puede llegar a ser agresivo en sus estadios más avanzados III y IV, y su correcto manejo permite aumentar las tasas de supervivencia y el intervalo libre de enfermedad.^(5,6)

En general y contando con las líneas actuales de tratamiento, las tasas de supervivencia a los cinco años son aproximadamente del 50-60% ya que son múltiples los factores de pronóstico desfavorable que han sido estudiados los



cuales están relacionados con el enfermo, con la enfermedad y con el tratamiento.⁽⁵⁾

Hipótesis

El linfoma no hodgkin presenta un pronóstico adverso sobre todo por consultas en estadíos avanzados.



Antecedentes

Bermúdez R. Características clínicas y epidemiológicas del linfoma no hodgkin en el servicio de hematooncología del Hospital escuela Dr. Roberto Calderón. Managua: UNAN- Managua. 2006. Encontró en un estudio descriptivo, retrospectivo que la mayoría de los pacientes se encontraban en estadios III (37%) seguido del estadio II (28%) y el estadio IV (14%) los cuales tuvieron una mala evolución, la mayoría presentaban síntomas B (68%) ya que tenían aproximadamente de 2 a 4 años de padecer la enfermedad. Esto podría deberse a que los pacientes eran originarios de zonas geográficas alejadas.

Cisneros D. Respuesta clínica a quimioterapia estándar CHOP mas rituximab comparada con quimioterapia estándar CHOP en pacientes con linfoma no hodgkin agresivos atendidos en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón de enero 2005 a diciembre 2010. Managua: UNAN- Managua ed; 2010. Encontró que el 100% de los pacientes presentaban síntomas B, un 60% se encontraban en Estadio III y IV, los que tuvieron una remisión parcial del 52%.

Salas A. Supervivencia de pacientes con linfoma difuso de células B grandes. Monterrey: Instituto mexicano del seguro social ed; 2011. Encontró que el 68% de pacientes se encontraban en estadios III y IV lo que se traduce en pobre pronóstico, con un 46 % de remisión completa.

Vasconcelos Elizondo L C, Muñío Perurena J E, et al. En su estudio sobre evolución del linfoma no hodgkin de células grandes según el índice pronóstico internacional en el Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras" Cuba. 2010. Donde se estudiaron a 121 pacientes Se obtuvo el 47, 1 % de Remisión Completa (RC), las mayores se alcanzaron en el Grupos de bajo riesgo (54 %) y en el de intermedio (52 %). La probabilidad de Supervivencia Global (SG) a los 5 años fue del 60 %, la mayor se obtuvo en los de bajo riesgo (75 %).



Problema

¿Cuál es la evolución del linfoma no hodgkin, en el hospital escuela Dr. Roberto Calderón. Enero 2008 a diciembre 2010?



Justificación

En estudios que se han realizado en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón la mayoría de pacientes acuden en estadíos III y IV (60%), los cuales han tenido un pobre pronóstico, siendo el linfoma no hodgkin una entidad que presenta distintos grados de agresividad supone diferentes manejos terapéuticos por lo que es necesaria su clasificación histopatológica. En esta unidad de salud el diagnóstico se hace solo por morfología y sabemos que se necesita de la inmunohistoquímica para establecer un diagnóstico más preciso y clasificar estas neoplasias de origen linfoide, técnicas con las cuales esta unidad de salud no cuenta, por lo que a través de este estudio pretendo demostrar que la falta de la adecuada clasificación asociado esto a que los pacientes acuden en estadíos tardíos conlleva a mal manejo y por ende pobre pronóstico.



Objetivo General:

Conocer la evolución del Linfoma no hodgkin. Hospital Escuela Dr Roberto Calderón. Enero 2008-Diciembre 2010.

Objetivos específicos:

1. Identificar las características sociodemográficas.
2. Describir las características clínicas al momento del diagnóstico.
3. Clasificar según morfología
4. Identificar estado actual de los pacientes.



Marco Teórico

Las enfermedades hematológicas se producen por la transformación neoplásica de las células derivadas de la médula ósea. La gran complejidad en la diferenciación celular del sistema linfático y hematopoyético es reflejo de la diversidad de tumores.⁽¹⁾

Existen más de 50 subtipos reconocidos de enfermedades hematopoyéticas que muestran un amplio rango de presentaciones clínicas, de ahí que los sistemas de clasificación en estas entidades sean esenciales para el manejo de esta complejidad.⁽¹⁾

Se denominan linfomas a un grupo heterogéneo de tumores del sistema inmune que aparecen en ganglios linfáticos y/o tejidos linfáticos del parénquima de los órganos.^(1,2)

Se clasifican en dos grupos: Linfomas Hodgkin (LH) y No-Hodgkin (LNH) con grandes diferencias clínicas y terapéuticas. Es de interés en este estudio los linfoma no hodgkin los que tienen su origen en la proliferación de células linfoides detenidas en diversas etapas de su desarrollo madurativo. Sus características dependen del punto de detención, tipo de célula, localización y grado de masa tumoral. Dentro de este grupo se encuentran, desde procesos largos e indolentes con largas supervivencias, a neoplasias muy agresivas.^(1,2)

Epidemiología:

Los Linfomas No Hodgkin (LNH) son más frecuentes en adultos que en niños y tienen un incremento gradual con la edad, sobre todo a partir de los 50 años. La



edad promedio al diagnóstico es de 45 a 55 años. Hay diferencias clinicopatológicas importantes en los LNH de la infancia con los de la edad adulta. En niños la incidencia es rara, tiene predominio extranodal, el 50-70% presentan inmunofenotipo B, es agresivo y se cura en el 70 al 90% de los casos. En adultos la incidencia es alta, tiene predominio nodal, el 70 al 90% corresponden a inmunofenotipo B, el curso clínico es variable y la tasa de curación es alrededor del 30%.^(1,3)

Las tasas de incidencia en varones entre 20 y 50 años son particularmente altas en los últimos años en las áreas epidémicas del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ya que se observado un incremento de este en la población afectada con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), multiplicándose por 100 el riesgo relativo en esta población.⁽³⁾

Patogenia

Los LNH proceden de subpoblaciones específicas de los compartimentos linfoides, incluyendo los linfocitos B, T y natural killer (NK), y sus precursores. Conservan la mayoría de las características de las células de origen. El proceso por el cual se genera una neoplasia linfoide obedece a una multitud de mecanismos, entre las que se encuentran las alteraciones genéticas, la supresión de la expresión de antígenos virales o del sistema HLA I, y la alteración funcional simultánea del sistema de vigilancia inmunológica.^(3,4)

Los estudios de citogenética y biología molecular de los LNH aportan una gran cantidad de información sobre el origen de las neoplasias y su comportamiento. Se suponen los siguientes mecanismos en el desarrollo de los LNH: ⁽⁴⁾

1. Una alteración genética que trastorne los mecanismos de regulación y limitación del crecimiento y produzca una rápida proliferación. ejemplo en los linfomas Burkitt



se produce una translocación $t(8;14)(q24;q32)$, que tiene como resultado una transposición del protooncogén *c-myc* (gen promotor del crecimiento y proliferación), desregulándose.⁽⁴⁾

2. La expresión alterada de genes supresores de tumores, por ejemplo, el gen de la proteína *p53* (gen supresor tumoral) se puede encontrar alterada en todos los tipos de linfomas.⁽⁴⁾

3. El bloqueo de la muerte celular programada o apoptosis, tendrá como resultado una acumulación progresiva de las células. Éste podría ser el mecanismo de los linfomas centrofoliculares. En ellos se ha observado en más de un 85% la translocación $t(14;18)(q32;q21)$. En ella el gen *bcl-2* del cromosoma 18 es translocado junto a la región de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas en el cromosoma 14. En condiciones normales el *bcl-2* actúa en equilibrio con otras proteínas reguladoras de la apoptosis.⁽⁴⁾

4. La perpetuación del ciclo celular. En los linfomas del manto se produce la translocación $t(11; 14)(q13; q32)$. En ella el locus del protooncogén *bcl-1* se transloca junto al locus de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas. Esta translocación tiene como resultado la sobreexpresión del gen *PRAD-1* que codifica la proteína ciclina D1, esta actúa junto con unas kinasas específicas (*CDK4* y *CDK6*) y con un inhibidor de las kinasas (*p16*) acortando la fase *G1* e impidiendo que las células queden en reposo en fase *G0*. De este modo, las células continúan multiplicándose indefinidamente y dan lugar a la neoplasia.⁽⁴⁾

Existen otras alteraciones moleculares, como las variaciones en la expresión de las moléculas de adhesión celular (CAM) que pueden influir en la diseminación y progresión del LNH. Se ha observado que los linfomas T que expresan la molécula NCAM tienen predilección por determinados órganos: nasofaringe, sistema



nervioso central, músculo esquelético, tracto gastrointestinal y revisten un mal pronóstico. ⁽⁴⁾

Los linfomas que muestran IAM-1 (intercellular adhesion molecule) poseen una gran capacidad de diseminación debido a que facilita la migración linfocitaria. ⁽⁵⁾

En síntesis en la transformación neoplásica están involucrados una gran cantidad de mecanismos. A medida que se van conociendo los diferentes procesos que contribuyen a la formación de los linfomas se avanza en el entendimiento de su comportamiento. ⁽⁵⁾

Estadificación

Se utiliza la clasificación de Ann Arbor. El sistema de estadificación según la clasificación Ann Arbor fue utilizado originariamente en la enfermedad de Hodgkin, sin embargo, el LNH no tiene tendencia a extenderse por contigüidad y tienen un origen extraganglionar mucho más frecuente, por lo que esta clasificación no es satisfactoria para el LNH. No obstante, esta clasificación ofrece información descriptiva de la extensión de la enfermedad y establece un lenguaje común. La ausencia de alternativas con amplio consenso hace esta clasificación un instrumento de trabajo necesario. ^(3,5,6)

Clasificación de estadios de Ann Arbor

Estadio I: Afectación de una única región (I) o de una única localización extralinfática (I-E).

Estadio II: Afectación de 2 o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma (II) o afectación de una localización extralinfática localizada y de una o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma (II-E).



Estadio III: Afectación de regiones linfáticas a ambos lados del diafragma (III), que pueden estar acompañadas por afectación extralinfática localizada (III-E) o esplénica (III-S) o de ambas (III-ES).

Estadio IV: Afectación diseminada de uno o más órganos extralinfáticos, asociada o no a enfermedad en los ganglios linfáticos.

A: ausencia de síntomas B

B: fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso superior al 10% del peso corporal en los 6 meses previos.

La determinación de la extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico de los LNH es fundamental, los procedimientos recomendados son: ^(5,6,7)

- Biopsia de la lesión y revisión por un hematopatólogo experimentado.
- Anamnesis: Se debe recoger la fecha de aparición de los síntomas, ritmo de crecimiento, presencia o no de síntomas sistémicos y posibles manifestaciones por una afectación extraganglionar. ^(5,6,7)
- Exploración física: Se deben explorar todas las áreas ganglionares, anotando localización y tamaño de todas las adenopatías palpables, sin olvidar la exploración de las áreas epitrocleares y femoroinguinales. La exploración del anillo de Waldeyer, la búsqueda de hepatoesplenomegalia y la inspección de la piel también son esenciales. ^(5,6,7)
- Análisis sanguíneo: Recuento sanguíneo completo, LDH y b 2-microglobulina, función renal y hepática. La determinación de las inmunoglobulinas y de su patrón electroforético así como las subpoblaciones linfocitarias pueden descubrir situaciones de inmunodeficiencia humoral o celular respectivamente. ^(5,6,7)



- Estudio citológico y bioquímico del líquido cefalorraquídeo: Se recomienda en los casos de linfoma linfoblástico y tipo Burkitt. En los restantes subtipos se recomienda su estudio ante la infiltración de la médula ósea por un linfoma de células grandes, en caso de afectación epidural, de senos paranasales, de la órbita o testicular. ^(5,6,7)
- Estudios de imágenes:
 - Radiografía de tóraxposteroanterior y lateral.
 - Tomografía computarizada (TC) abdominopélvica .
 - TC torácico si se sospechan anomalías en la radiografía.
 - Estudio baritado del tracto gastrointestinal en los LNH de esta localización y en los que afectan al anillo de Waldeyer, puede existir una afectación concomitante en un 10%-20% de los casos. ^(5,6,7)
 - Gammagrafía ósea: Sólo si existe dolor óseo o ante un linfoma primario óseo.
 - Biopsia de médula ósea: El 30-40% de todos los pacientes con LNH tienen infiltración de la médula ósea en el momento del diagnóstico, un 50-70% en los linfomas foliculares. Un 25% de los pacientes estadio IV obedece a la infiltración de la médula ósea exclusivamente. ^(5,6,7,13)

Una vez completado el tratamiento se realizará nuevamente el estudio de extensión para evaluar la respuesta, realizando aquellas exploraciones que demostraron anomalías al diagnóstico. ^(8,9)



Recientemente, la detección de la enfermedad mínima residual mediante análisis molecular con PCR (reacción en cadena de la polimerasa), se utiliza para evaluar el riesgo de recaída tras la quimioterapia y el trasplante de médula ósea. Todavía es pronto para establecer su utilidad en la práctica diaria.^(8,9)

Histopatología

El factor individual más importante en la evolución y pronóstico de los LNH es su variedad histológica. Ello hace que su diagnóstico sea una necesidad básica para una correcta orientación terapéutica.^(10,11)

La clasificación más ampliamente utilizada hasta la década de 1980 en estados unidos y muchos otros países fue de la Rappaport, la cual por necesidad se basó completamente en la morfología. Numerosos estudios han demostrado su reproducibilidad, utilidad y relevancia clínica. Sin embargo la aplicación de notables avances en el campo de la inmunología, citogenética, y patología molecular en los últimos 40 años han demostrado que los linfomas pueden considerarse como la expansión clonal de los componentes normales anatómicos y funcionales del sistema inmunitario, por lo que han sido tipificados como sus contrapartes normales.^(2,7)

Clasificación de Rappaport:

Nodular

Linfocítico bien diferenciado

Linfocítico pobremente diferenciado



Mixto (linfocítico e histiocítico)

Histiocítico

Difuso

Linfocítico bien diferenciado

Sin características plasmocitoides

Con características plasmocitoides

Linfocítico pobremente diferenciado

Sin características plasmocitoides

Con características plasmocitoides

Linfoblástico

Convoluta

No convoluta

Mixto(linfocítico e histiocítico)

Histiocítico

Sin esclerosis

Con esclerosis

Tumor de Burkitt



Indiferenciado

Inclasificable

Compuesto.

En 1994 se publicó una posible clasificación de los linfomas, llamada “REAL Classification” (Revised European-American Classification of Lymphoid Tumors. Más tarde, en el 2001, la World Health Organisation Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues publicó una clasificación basándose fundamentalmente en la de la REAL, ya que es la que mejor definía a los pacientes vistos en la práctica clínica. Esta clasificación reconoce nuevos tipos en función del inmunofenotipo, de la citogenética y de la genética molecular, siendo esta la siguiente.^(2,5,7)

A) NEOPLASIA DE CELULAS B

Neoplasias de células B precursora

- Leucemia/linfoma linfoblástico de células B precursoras

Neoplasia de células B maduras

- Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico pequeño
- Leucemia prolinfocítica de cel B
- Linfoma linfoplasmocítico
- Linfoma de la zona marginal esplénico
- Leucemia de células peludas
- Mieloma
- Plasmacitoma solitario de hueso
- Plasmacitoma extraoseo



- Linfoma de células B marginal extranodal de tejido linfoide asociado a la mucosa
- Linfoma folicular
- Linfoma de células del manto
- Linfoma difuso de células B grandes
- Linfoma de células B grandes mediastinal
- Linfoma de células B grandes intravascular
- Linfoma de efusión primaria
- Linfoma Burkitt/leucemia

B) Proliferación de células B de potencial maligno incierto

- Granulomatosis linfomatoide
- Desordenes linfoproliferativos postransplante.

C) NEOPLASIA DE CELULAS T Y CELULAS NK

Neoplasias de células T precursora

- Leucemia/linfoma linfoblástico de células T precursoras
- Linfoma de células NK blásticas

Neoplasia de células T y células NK maduras

- Leucemia prolinfocítica de células T
- Leucemia linfocítica de células T grandes granulares
- Leucemia de células NK agresivo
- Linfoma/leucemia de células T del adulto
- Linfoma de células T/NK extranodal tipo nasal
- Linfoma de células T hepatoesplénico



- Linfoma de células T tipo paniculitis subcutánea
- Micosis fungoide
- Síndrome de Sezary
- Linfoma cutáneo primario de células grandes anaplásico
- Linfoma de células T periférico inespecífico
- Linfoma de células T angioinmunoblástico
- Linfoma de células grandes anaplásico.

Proliferación de células T de potencial maligno incierto

- Papulosis linfomatoide

Actualmente en el departamento de patología de esta unidad hospitalaria (HERCG), se utiliza una clasificación basada únicamente en los rasgos morfológicos ya que no se cuenta con estudios de inmunohistoquímica, genética molecular y citogenética que permitan utilizar la clasificación actual de la OMS, reconociendo que la importancia de la clasificación más precisa de los linfomas no Hodgkin en categorías específicas ayudan a describir el comportamiento individual y crear las estrategias de tratamiento apropiadas para cada clase de linfoma y para cada tipo de paciente.

Clasificación morfológica

Linfoma difuso de células grandes

Linfoma de células pequeñas

- Difuso
- Folicular

Linfoma mixto de células pequeñas y grandes



Factores pronósticos

Los factores pronósticos de los LNH pueden dividirse en tres grandes grupos: dependiendo del tumor, de las características del paciente y del tratamiento administrado.^(5,6,7,9)

Factores pronósticos dependientes del tumor

Entre los factores que dependen de la naturaleza propia del LNH podemos distinguir las características biológicas del mismo y la carga tumoral.^(5,6,7,9)

- Características biológicas
 - *Subtipo histológico*: Es el factor pronóstico individual más importante de los LNH. Podemos agruparlos según su comportamiento:
 - Linfomas de bajo riesgo de malignidad: Se diagnostican la mayoría en estadios avanzados, III y IV, se caracterizan por un crecimiento lento y progresivo. La sensibilidad a la quimioterapia es moderada y raramente se alcanza la erradicación. Las curvas de supervivencia presentan una pendiente suave y constante. Dentro de este grupo se encuentran los linfomas foliculares y los MALT localizados.^(10,11,12,14)
 - Linfomas de riesgo intermedio o agresivos: Las curvas de supervivencia tienen una pendiente más pronunciada, con una caída continua, sin meseta. A este grupo pertenecerían los linfomas linfocíticos, linfoplasmocitoides, de la zona marginal, y los MALT diseminados.^(10,11,12)
 - Linfomas de alto riesgo o muy agresivos: Tienen una evolución más rápida, con un peor pronóstico inicial, responden bien a la quimioterapia y un grupo considerable de pacientes pueden alcanzar la curación. Las curvas de



supervivencia tienen una rápida caída inicial, seguida de una meseta. Se incluyen en este grupo los linfomas difusos de células grandes, el mediastínico y el tipo Burkitt. ^(10,11,12)

· Los linfomas de peor pronóstico son los T periféricos y los del manto. Son muy agresivos inicialmente y no responden a la quimioterapia. ^(10,11,12)

Inmunofenotipo: Los linfomas de inmunofenotipo T tienen peor pronóstico que los B

· El fenotipo ki-1 (CD30) expresado en los linfomas anaplásicos, generalmente de origen T, confiere un mejor pronóstico. ^(10,11,12)

· *Linfocitos infiltrantes tumorales T (T-TIL):* Los LNH que presentan un elevado número de T-TIL tienen una mejor supervivencia ^(10,11,12)

· *Alteraciones citogenéticas:* Existen numerosas alteraciones cromosómicas en los LNH, por lo que es difícil analizar su valor pronóstico individual. Parece que la presencia de éstas y su número puede ser un factor pronóstico independiente de la histología. ^(10,11,12)

· La sobreexpresión de bcl-2 en los linfomas difusos, se presenta en un 30%. Confiere un peor pronóstico. ^(10,11,12)

· La sobreexpresión de bcl-6 en los linfomas difusos parece que se relaciona con un mejor pronóstico. ^(10,11,12)

· La alteración de la p53 se puede encontrar en todos los tipos de linfomas, aunque es más frecuente en los difusos de células grandes y en los linfomas de células del manto. Se relaciona con un peor pronóstico, y parece tener un



importante papel en la transformación histológica en los linfomas foliculares.
(10,11,12)

- Algunas de las alteraciones que se han asociado con un peor pronóstico son: alteraciones estructurales y monosomías del cromosoma 17 en linfomas foliculares y difusos, duplicación del cromosoma 2 en los linfomas difusos, duplicación del cromosoma 3 en los linfomas foliculares, y alteraciones de los cromosomas 1 y 6. (11,12,13)

- *Actividad proliferativa:* El índice proliferativo o porcentaje de células en fase S del ciclo celular se correlaciona con el pronóstico, independiente de la histología o la extensión, aunque de menor valor que el índice pronóstico internacional. (10,11,12)

La ploidía no ha demostrado relación con la supervivencia. (10,11,12)

Otra medida de la fracción del crecimiento que ha demostrado su valor pronóstico es la actividad del anticuerpo monoclonal Ki67, que reacciona con un antígeno nuclear de las células en proliferación. Su nivel de actividad se relaciona inversamente con el pronóstico. (10,11,12)

- Otros parámetros moleculares: Se ha descrito la relación del sistema HLA con el pronóstico de los LNH. Aquellos LNH que carecen de HLA-DR tienen peor supervivencia. (11,12,13)

- La molécula de adhesión CD44 también parece tener un valor pronóstico en los LNH, permite la extravasación de los linfocitos y su paso hacia los ganglios. Se le relaciona con la capacidad de diseminación a distancia. Es más frecuente en los LNH de afectación extraganglionar y en estadios extendidos, confiere un peor pronóstico. Los linfomas que muestran IAM-1 (intercelular adhesión molecul-1) poseen una gran capacidad de diseminación y revisten un peor pronóstico. (11,12,13)



- Carga tumoral

· *Extensión de la enfermedad:* El volumen tumoral en el momento del diagnóstico reviste una indudable importancia pronóstica. Sin embargo, no existe un sistema de estadificación que contemple todos los parámetros que definen la extensión de la enfermedad. La clasificación Ann Arbor tiene valor pronóstico, los estadios I tienen mejor pronóstico que los estadios IV, pero no existen diferencias claras entre los estadios I y II, entre el II y el III, o entre el III y el IV. ^(4,7,11,12)

· En cuanto al número de áreas ganglionares afectas como su localización no hay datos claros sobre su valor pronóstico^(4,7,11,12)

· Síntomas B: Su papel como factor pronóstico en los LNH es controvertido, hay datos tanto a favor como en contra. ^(4,7,11,12)

· Masa abultada (bulky): El tamaño de las áreas tumorales es la mejor medida de la cantidad de tumor presente. Debido a la dificultad que plantea la medición exacta de todas las lesiones se introdujo el término de masa abultada o bulky, referida al tamaño del diámetro de la masa mayor, se ha definido como más de 7 cm o más de 10 cm. Su presencia se acompaña de peor pronóstico. ^(3,4,7,11,12)

- Parámetros hematológicos: La anemia, la leucocitosis y la leucopenia, aún en ausencia de infiltración de la médula ósea, pueden empeorar el pronóstico. ^(4,7,11,12)
- Localizaciones especiales: La afectación del hígado, médula ósea o sistema nervioso central implica un pronóstico adverso. ^(4,7,11,12)

La afectación de la médula ósea es mucho más frecuente en los linfomas de baja malignidad y en ellos reviste menor importancia pronóstica que en los linfomas agresivos. El patrón de infiltración medular, nodular, paratrabecular, intersticial o



mixto, así como el porcentaje de invasión parece tener trascendencia pronóstica. La afectación paratrabecular y escasa tiene mejor pronóstico que la afectación difusa y masiva. Así mismo, en los linfomas difusos de células grandes puede observarse hasta en un 40% una infiltración de la médula ósea por células pequeñas. Esto reviste mejor pronóstico que la presencia de células grande neoplásicas en la médula ósea.⁽¹³⁾

- Enzima láctico deshidrogenasa (LDH): El valor plasmático de la LDH es uno de los factores individuales de mayor valor pronóstico. Se considera un dato imprescindible para definir el pronóstico de los LNH. Parece depender directamente de la producción por parte de las células tumorales, y es un marcador de la actividad proliferativa.^(7,16)

b -2-microglobulina :Es un polipéptido asociado a la cadena ligera del antígeno HLA clase I, se encuentra en la membrana celular y el recambio de estas membranas constituye la principal fuente de b -2-microglobulina. Está presente en una amplia variedad de tumores humanos. Se relaciona con la masa tumoral presente por lo que tiene importancia pronóstica.^(7,11,16)

Factores pronósticos dependientes del paciente

Constituyen una serie de factores que presenta el paciente en el momento del diagnóstico y que pueden tener una influencia decisiva en el pronóstico.^(5,6,7,9)

- *Edad*: Es un factor pronóstico importante e independiente. Los pacientes de mayor edad tienen un peor pronóstico. Confluyen una serie de circunstancias como la toxicidad a los tratamientos, con la consecuente reducción de dosis o suspensión del mismo, y a un incremento de la mortalidad debido a las condiciones generales y enfermedades concomitantes. A partir de los 60 años empeora el pronóstico, siendo peor por encima de los 70 años. En los pacientes



mayores se observan todas las histologías, aunque son menos frecuentes los linfomas linfoblástico, Burkitt y el anaplásico de células grandes. ^(5,6,7,9)

- *Enfermedades preexistentes:* Las patologías asociadas influyen tanto en la evolución, por ejemplo, los LNH en el SIDA tienen un comportamiento más agresivo; como en los tratamientos, una cardiopatía severa impedirá el uso de adriamicina, fármaco fundamental en el tratamiento. ^(5,6,7,9)
- *Estado general:* Las escalas que valoran el estado general del paciente (Performance status) dan una idea aproximada de la repercusión de la enfermedad en la situación general del paciente. Es uno de los factores con mayor influencia pronóstica independiente. ^(5,6,7,9)

Factores pronósticos dependientes del tratamiento

Los LNH son globalmente neoplasias potencialmente curables con los tratamientos oncológicos actuales. La respuesta antitumoral que se obtiene con los mismos será decisiva para conseguir el objetivo de la curación, o por lo menos, una larga supervivencia libre de enfermedad. ^(16,17)

- *Tipo y combinación de fármacos:* El uso de combinaciones de citostáticos, incluyendo la adriamicina, mejora el pronóstico global de los linfomas agresivos. ^(16,17)
- *Dosis de fármacos e intensidad de dosis:* La intensidad de dosis administrada (IDA) es la relación entre la dosis de los fármacos administrados y el tiempo de duración del tratamiento. La formulación más extendida es la de Hryniuk (mg/m²/semana) ^(6,16,17)



- . La IDA ajustada a otros factores pronósticos no ha demostrado tener un valor pronóstico independiente
- . *Relación eficacia/toxicidad:* Los regímenes de quimioterapia más agresivos de segunda y tercera generación obtienen un mayor número de respuestas, pero al compararlos con el tratamiento estándar CHOP (ciclofosfamida, vincristina, adriamicina, prednisona) no mejoran la supervivencia. Esto es debido, en parte, a una mayor toxicidad que hace que el número de pacientes que finalizan el tratamiento sea menor. ^(6,16,17)
- . *Experiencia del centro:* Los pacientes con LNH presentan, tanto por su enfermedad como por los tratamientos agresivos, múltiples complicaciones a lo largo de su evolución, siendo cruciales los tratamientos de soporte. Por ello, la experiencia del centro donde se trate al paciente tendrá una importancia capital en su pronóstico. ^(6,16,17)

Indices pronósticos

El objetivo de todo índice pronóstico es el de agrupar los pacientes con factores de riesgo similares y crear un modelo predictivo por el cual se pueda inferir a partir de un número limitado de variables, presentes en el momento del diagnóstico, la evolución y respuesta al tratamiento, así como la supervivencia esperada. ^(5,6,7,16)

Las características ideales de un índice pronóstico serían su facilidad de manejo, esto es, que incluya pocas variables y que éstas estén presentes en todos los pacientes, que exija pocos cálculos, que sea fácil de recordar y su reproducibilidad de una serie de pacientes a otra. ^(5,6,7,16)

Se han publicado numerosos índices pronósticos, destaca por el amplio consenso de uso que ha generado, el denominado índice pronóstico internacional (IPI) para



los linfomas agresivos, aunque también ha demostrado ser útil en los linfomas de baja malignidad. ^(5,6,7,16)

Puntúan para su cálculo (1 punto) Estadio de Ann Arbor (III-IV) Edad mayor de 60 años Elevación de LDH Dos o más sitios extraganglionares afectos Estado general (escala ECOG) 2 o superior ^(5,6,7,16) Se definieron 4 grupos según la puntuación obtenida: Riesgo bajo: puntuación 0-1 Riesgo intermedio bajo: puntuación 2 Riesgo intermedio alto: puntuación 3 Riesgo alto: puntuación 4-5 ^(5,6,7,16) **IPI ajustado a la edad** Con posterioridad se ha establecido una modificación para menores de 60 años, en el que puntúan: Estadio de Ann Arbor (I-II frente a III-IV) Elevación de LDH Estado general (escala ECOG) 2 o superior ^(5,6,7,16) Se definieron 4 grupos según la puntuación obtenida: Riesgo bajo: puntuación 0 Riesgo intermedio bajo: puntuación 1 Riesgo intermedio alto: puntuación 2 Riesgo alto puntuación: ^(5,6,7,16) 3

Tratamiento

La estrategia terapéutica global de los LNH dependerá de los factores pronósticos enumerados previamente. El tratamiento de un paciente en concreto se abordará desde una perspectiva individual y multidisciplinaria. ^(5,6,16,17)

Tendencias actuales en el tratamiento de los LNH: ^(5,6,16,17)

- Linfomas de bajo grado de malignidad

En los linfomas foliculares nos encontramos con diferentes posturas, desde no tratar inicialmente hasta la progresión de síntomas, utilizar radioterapia,



monoquimioterapia, poliquimioterapia e inmunoterapia. No existe un consenso general. ^(5,6,16,17)

Los linfomas foliculares en estadios localizados, I y II, constituyen entre el 10%-20% y tienen en el 80% de los casos una supervivencia mediana de 10 años. Un gran número de enfermos alcanzan la curación. En estos estadios se recomienda la radioterapia. Existen algunos trabajos en los que se consiguen mejores resultados al asociar la quimioterapia tipo CVP (ciclofosfamida, vincristina, prednisona) o CHOP a la radioterapia. ^(5,6,16,17)

Los linfomas foliculares en estadios avanzados, III y IV, que constituyen la mayoría, no son curables, los tratamientos son paliativos. Por ello, el objetivo será conseguir que el paciente viva con las menores molestias el mayor tiempo posible. Los pacientes que inicialmente no son tratados recibirían, en el plazo de 2 a 4 años, quimio o radioterapia. Más del 50% serán tratados inicialmente. Los regímenes con adrimicina no han demostrado mejorar la supervivencia. ^(5,6,7,16,17)

El tratamiento con interferón en los linfomas foliculares, sólo o en combinación con quimioterapia, además de inducir respuestas por sí mismo, prolonga la duración de las mismas. También ha demostrado aumentar la supervivencia ^(5,6,7,16,17)

En los últimos años se han desarrollado nuevas estrategias terapéuticas en los linfomas foliculares: ^(5,6,7,16,17)

- Análogos de las purinas: La fludarabina, 2-clorodeoxiadenosina y 2'-deoxicoformicina se han utilizado en los últimos años para el tratamiento de los síndromes linfoproliferativos de bajo grado de malignidad. Las dos primeras parecen tener una mayor actividad en los linfomas foliculares. Los regímenes con fludarabina o 2-clorodeoxiadenosina en monoterapia o en combinación con otros citostáticos (mitoxantrone) obtienen una alta tasa de respuestas, en pacientes



tratados de novo y en previamente tratados. La repercusión de estos agentes en cuanto a la supervivencia no ha sido establecida. ^(5,6,7,16,17)

- Anticuerpos monoclonales: El anticuerpo anti-CD20, sólo o conjugado con toxinas o radioisótopos, parece aumentar la tasa de respuestas, incluso induce un mayor número de respuestas completas moleculares^(5,6,7,16,17)
- Anticuerpos anti-idiotipo y vacunas anti-idiotipo: Para su obtención se deben extraer células del tumor de un paciente, se identifica el idiotipo y se producen los anticuerpos monoclonales en ratones de laboratorio. Es por tanto, un proceso tremendamente complejo y costoso, pues es único y diferente para cada paciente. Los resultados preliminares son alentadores, con altas tasas de respuestas en pacientes en recaída o refractarios^(5,6,7,16,17)
- Tratamiento de altas dosis con rescate hematopoyético de células de sangre periférica (TASPE) : En los linfomas foliculares en recaída parece que este procedimiento puede aumentar el intervalo libre de enfermedad, pero ningún estudio aleatorizado ha demostrado mejorar la supervivencia. El papel del TASPE tras la remisión completa, como consolidación, es controvertido dado la larga supervivencia, la existencia de tratamientos eficaces alternativos y el riesgo de desarrollar otros procesos linfoproliferativos secundarios. ^(5,6,7,16,17)

Linfomas agresivos

El tratamiento estándar es la poliquimioterapia que contenga adriamicina. En estadios localizados, I y II, sin factores pronósticos adversos, IPI 0-1, el tratamiento combinado con quimioterapia (3 ciclos de CHOP) seguido de radioterapia de campos afectos es superior a quimioterapia sola (8 ciclos de CHOP). ^(5,6,7,16,17)



En estadios avanzados o con factores pronósticos adversos, IPI >1, el tratamiento estándar es la quimioterapia tipo CHOP, seguido o no de radioterapia en las localizaciones voluminosas o con masa residual. Hasta el momento, no hay evidencia que los regímenes de segunda y tercera generación sean mejores que el esquema de quimioterapia CHOP. (5,6,7,16,17)

El tratamiento a altas dosis con rescate autólogo o con células periféricas parece obtener mejores resultados en pacientes con factores de mal pronóstico y en primera remisión. (5,6,7,16,17)

Linfomas altamente agresivos

El linfoma Burkitt y el linfoblástico constituyen una urgencia oncológica. En ambos debe incluirse la profilaxis neuromeningea con quimioterapia intratecal. En el linfoma Burkitt los citostáticos más eficaces son la ciclofosfamida y el metrotexate a dosis altas o intermedias. En el linfoma linfoblástico se utilizan esquemas agresivos, de larga duración similares a los empleados en las leucemias agudas. (5,6,7,16,17)

En el linfoma de células del manto los esquemas de quimioterapia convencionales no ofrecen buenos resultados. (5,6,7,16,17)

Los linfomas periféricos T, entre los que se incluyen los NK, responden a la quimioterapia de inducción, pero tienen una alta tasa de recaídas y una supervivencia corta. (7,14,16,17)

En los linfomas MALT gástricos localizados, se ha demostrado la eficacia de la erradicación de la infección por el *Helicobacter pylori* con antibioterapia y antiácidos remitiendo el linfoma en un 80%. En este tipo de localización sigue teniendo un papel la cirugía en caso de fallo a los tratamientos. (5,14,16,17)



Los tratamientos modulando el material genético mediante oligonucleótidos antisentido bcl-2 son capaces de reducir la sobreexpresión del gen alterado, en este caso el bcl-2, produciendo una disminución de la viabilidad celular.⁽¹⁷⁾

Material y Método

ÁREA DE ESTUDIO:

El estudio se realizó en el área de oncología del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón.

TIPO DE ESTUDIO:

Estudio observacional Analítico, de cohorte.

UNIVERSO:



Pacientes con diagnóstico histopatológico de linfoma no hodgkin durante el periodo de estudio. (88 Pacientes).

MUESTRA: 72 pacientes

TÉCNICA DE MUESTREO: Muestreo Probabilístico aleatorio simple.

Al total de la población (88 pacientes) se le aplicó la fórmula para cálculo de la muestra en un estudio probabilístico donde se conoce el total de la población (88), siendo esta:

$$\frac{NZ^2 P (1-P)}{(N-1)E^2 + Z^2P (1-P)}$$

Donde:

Z (índice de confianza 95%)= 1.96

P (proporción verdadera)= 0.5

E (Error aceptable)= 0.05

N (Tamaño de la población)= 88

Tamaño de la muestra calculada: 72 pacientes

Posteriormente la población total que son 88 pacientes, se incluyó en una tómbola con un número asignado del 1 al 88 y se sacaron al azar los 72 números que corresponden a la muestra que será estudiada, de manera que todos tenían la misma probabilidad de ser incluidos en el estudio.

UNIDAD DE ANALISIS:

Cada paciente con diagnóstico histopatológico de linfoma no hodgkin.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:



- Pacientes con diagnóstico de Linfoma no hodking, mediante estudio histopatológico realizado en esta unidad.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Datos incompletos en el expediente clínico (datos generales, examen físico)
- Inconsistencia en el número de expediente del reporte de biopsia con el expediente archivado.

OBTENCION DE LA INFORMACIÓN

FUENTE DE INFORMACIÓN:

Los datos fueron obtenidos mediante fuente secundaria a través de la revisión de:
Libro de registro de biopsias del departamento de patología.
Informes de resultados de biopsias.
Expediente clínico de los pacientes

MECANISMO DE OBTENCIÓN

Los casos fueron obtenidos del libro de registro de biopsias quirúrgicas del departamento de Patología, anotando el número para cada biopsia, luego se buscó el resultado de dicha biopsia en los archivos y posteriormente se revisó el expediente de cada uno, para completar los datos clínicos. Todo con autorización previa de las autoridades correspondientes y bajo toda ética en la manipulación de expedientes y resultados de biopsias.

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS:



Se llenó una ficha de recolección de información por cada paciente cuyos acápite abarcan datos generales, hallazgos al examen físico de ingreso del paciente, diagnóstico histopatológico y estado actual del paciente. (Ver anexo)

VARIABLES

Variables del primer objetivo:

Edad

Sexo

Procedencia

Variables del segundo objetivo:

Tiempo de evolución de los síntomas y signos.

Presencia de síntomas B

Estadio clínico según clasificación Ann Arbor

Variables del tercer objetivo

Clasificación morfológica

Variables del cuarto objetivo

Evolución de los pacientes a 5 años del diagnóstico.

Tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el evento de interés.

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Concepto	Indicador	Valor
-----------------	-----------------	------------------	--------------



**Evolución del Linfoma no hodgkin. Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón,
Enero 2008 a Diciembre 2010.**

Edad	Tiempo que ha vivido una persona contando desde su nacimiento hasta el momento del diagnóstico	Historia clínica	<20 años 20-40 41-60 >60
Sexo	Conjunto de peculiaridades que caracterizan a los individuos de una especie.	Examen Físico	Femenino Masculino
Procedencia	Lugar de origen	Historia clínica	Urbano Rural
Tiempo de evolución	Tiempo transcurrido en meses desde la presentación de síntomas y signos hasta el diagnóstico del paciente.	Historia Clínica	<6 meses 6-12 meses 13-24 meses
Síntomas B	Síntomas de mal estado general que no son explicables por otras causas. (fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso superior al 10% del peso corporal en los seis meses previos.)	Examen Físico	Sin síntomas B Con síntomas B
			Linfoma difuso de células



Clasificación morfológica	Tipo de linfoma no hodgkin con el que fue diagnosticado según hallazgos morfológicos del patólogo especializado ya que no se cuenta con estudios de inmunohistoquímica para clasificarlo.	Lectura de biopsia realizada por el especialista.	grandes Linfoma difuso de células pequeñas Linfoma folicular G1 Linfoma folicular G2 Linfoma folicular G3 Linfoma de células pequeñas y grandes)
Evolución	Condición actual en la que se encuentra el paciente con respecto a su enfermedad después de 5 años de ser diagnosticado.	Historia clínica	Libre de enfermedad Enfermedad recurrente Fallecido por la



**Evolución del Linfoma no hodgkin. Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón,
Enero 2008 a Diciembre 2010.**

			enfermedad Fallecido con la enfermedad
Tiempo de supervivencia	Tiempo transcurrido en meses desde el diagnóstico hasta el fallecimiento, recaída o abandono.	Historia Clínica	0-12 13-24 25-36 37-48 49-60 61-72 >72

PLAN DE ANÁLISIS

En las características sociodemográficas, las variables cualitativas de los pacientes serán presentados en tablas de frecuencia y porcentajes y las cuantitativas mediante la media y desviación estándar.

Se realizaron los cruces de variables:

Sexo / Evolución de los pacientes

Estadio clínico / Evolución de los pacientes

Clasificación morfológica / Evolución de los pacientes.



- A los que se les aplicó Chi cuadrado para establecer asociación entre las mismas. Con un valor de probabilidad P para la significación del chi cuadrado:

Si $P < 0.05$, el resultado es significativo y rechazamos la hipótesis nula de independencia, por lo tanto concluimos que ambas variables son dependientes.

Si $P > 0.05$ el resultado no es significativo y aceptamos la hipótesis nula de independencia, por lo tanto concluimos que ambas variables son independientes, y no existe relación entre ellas.

Para el análisis de supervivencia se realizó la tabla de vida definiendo:

El tiempo de supervivencia: Período de tiempo en meses, transcurrido entre la fecha de entrada y la fecha de la última observación (paciente que abandonó, que falleció o que presentó recaída)

El estado inicial: corresponde a la fecha de diagnóstico.

El acontecimiento: Fallecimiento del paciente por la enfermedad (LNH), y recaída.

Censurados: Pacientes que abandonaron tratamiento y que se desconoce su estado actual.

Los resultados de esta tabla se presentan en grafica de tiempo de sobrevida por intervalos.

RESULTADOS

1. De los 72 pacientes estudiados predominó el sexo masculino con 39 casos (54.2%) y 33 correspondían al sexo femenino (45.8%). En cuanto a la edad, el grupo etáreo que prevaleció con 30 pacientes correspondió al



de 41 a 60 años (41.6%), seguido de 19 pacientes mayores de 60 años (26.3%), posteriormente los de 20 a 40 años con 16 pacientes (22.2%) y por último los menores de 20 años que solo fueron 7 pacientes (9.7%). Se encontró además que la edad mínima correspondió a 16 años, la máxima fue de 80 años, con un promedio de 51 años en general. La mayoría de los pacientes eran procedentes de áreas rurales de nuestro país, 40 pacientes (55.6%) y 32 eran del área urbana (44.4%) **Ver tabla 1**

2. 43 de los pacientes no presentaban síntomas B al momento de ser ingresados por primera vez correspondiendo esto a la mayoría con un 59.7%, y solo 29 de ellos si referían síntomas constitucionales lo que corresponde a 40.3%. **Ver gráfico 1**
3. El tiempo de evolución de la sintomatología referida por los pacientes predominante fue menor de 6 meses con 43 pacientes (59.7%), seguido de un periodo de 6 a 12 meses con 25 pacientes (34.7%) y en menor cantidad los de 12 a 24 meses con 4 pacientes (5.5%). **Ver gráfico 2**
4. Según la clasificación de Ann Arbor para el estadiaje de pacientes con linfoma no hodgkin el estadio que predominó fue el III con 30 pacientes (41.7%), seguido del Estadio II con 22 pacientes (30.6%), luego el Estadio I con 14 pacientes (19.4%) y por último el estadio IV con 6 pacientes que corresponden a 8.3%. **ver tabla 2**
5. En cuanto a la clasificación morfológica que se realiza en el departamento de Patología de esta unidad, los linfomas no hodgkin que predominaron fueron los de células grandes con un 41.7%, seguido de los linfomas difusos de células pequeñas con 36.1%, luego los linfomas de células pequeñas y grandes con un 12.5% y una minoría de casos corresponden a los linfomas foliculares Grado 1 con 2.8% y los Grado 2 con 6.9%. **ver tabla 3**



6. De los 72 pacientes solo el 13.9% se encontraba libre de enfermedad a los 5 años del diagnóstico, ya que el 40.3% abandonan la unidad de salud, el 23.6% falleció y un 22.2% presentó recidivas. **Ver tabla 4**
7. En cuanto a la relación entre sexo de los pacientes y evolución a 5 años del diagnóstico, en ambos sexos 5 pacientes están libres de enfermedad, 8 pacientes presentaron recidivas, los fallecidos por la enfermedad fueron 6 del sexo femenino y 5 del sexo masculino, fallecidos con la enfermedad fueron 5 masculinos y 1 femenino, y en cuanto a abandonos se reportaron más en el sexo masculino 16 que en el sexo femenino 13 pacientes. No se encontró asociación entre estas dos variables, por lo que el sexo no influyó en el pronóstico de los pacientes en este estudio. **Ver tabla 5**
8. Relación estadio de la enfermedad con evolución, de 6 pacientes en estadio IV, 4 fallecieron y 2 abandonaron. De los pacientes en estadio III 2 se encontraron libres de enfermedad, 7 recaídas, 8 fallecidos y 13 abandonaron. En el estadio II uno se encuentra libre de enfermedad, 6 recaídas, 4 fallecidos y 11 abandonaron. Y de los del estadio I, 7 se encontraron libres de enfermedad, 3 recaídas, 1 fallecido y 3 abandonaron. Se demostró asociación entre el estadio y la evolución de los pacientes. **Ver tabla 6**
9. Evolución según clasificación morfológica se encontró que en el linfoma difuso de células grandes 3 pacientes se encontraron libre de enfermedad, 3 presentaron recaídas, 7 fallecieron por la enfermedad, 4 fallecieron con la enfermedad, 13 abandonaron. En el linfoma difuso de células pequeñas 4 pacientes estaban libres de enfermedad, 7 presentaron recaída, 2 fallecieron por la enfermedad, no hay fallecidos con la enfermedad, 13 abandonaron. del linfoma folicular Grado 1, 1 paciente estaba libre de enfermedad, 2 recaídas, y no hubieron fallecimientos ni abandonos. Del folicular Grado 2, 2 pacientes presentaron recaídas, 1 fallecido por la enfermedad, y 1 fallecido con la enfermedad, no hubieron abandonos ni



reporte de pacientes libre de enfermedad, y del linfoma no hodgkin de células grandes y pequeñas 2 estaban libres de la enfermedad, 2 recaídas, 1 fallecido por la enfermedad y 1 fallecido con la enfermedad, 3 pacientes abandonaron. No se encontró asociación entre estas dos variables, por lo que en este estudio la clasificación morfológica no influyó en el pronóstico de los pacientes. **Ver tabla 7**

- 10.** En cuanto a la supervivencia a 5 años después del diagnóstico se encontró que a los 10 meses la probabilidad de supervivencia es de 91%, a los 20 meses 77%, a los 40 meses el 62%, **a los 60 meses 31%** y a los 70 meses 10%. El tiempo mínimo de supervivencia fue de 0 meses y el máximo de 72 meses. **Ver tabla 8**



ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

El Linfoma no Hodgkin se presentó con mayor frecuencia en el sexo masculino, el promedio de edad fue de 51 años, esto nos demuestra que en esta unidad de salud las características sociodemográficas de los pacientes son similares a los demás países, ya que este dato coincide con la literatura internacional la cual refiere que el sexo predominante es el masculino y se presenta entre las edades de 45 a 55 años.^(1,5,6)

La mayoría de pacientes eran originarios de áreas rurales de nuestro país pero a pesar de eso, los meses de evolución de la enfermedad predominantemente fue menor a 6 meses lo que no se corresponde con estudios previamente realizados en esta unidad que refieren que la mayoría de los pacientes tenían desde 2 a 4 años de padecer la enfermedad.⁽⁵⁾

La mayoría de estos pacientes no refirieron síntomas B (59.7%), lo que se corresponde con la literatura ya que refiere que los síntomas B son presentados solo en un 25% de los pacientes⁽⁶⁾, esto nos lleva a analizar que no debemos esperar hasta que el paciente nos refiera síntomas constitucionales para sospechar neoplasias.

El estadio que predominó fue el III con 41.7%, lo que se corresponde con estudios previos ya que en estos también hubo un predominio de pacientes en estadio III al momento del diagnóstico.⁽⁶⁾

Según la clasificación morfológica fueron más frecuentes los LNH de células grandes (41.7%), seguidos de los difusos de células pequeñas (36.1%) y solo un 9.7% eran de tipo folicular, lo que se corresponde con la literatura que refiere que los linfomas foliculares representan el 20% a menos de todo los LNH, y que los linfomas de células B grandes representan del 25 al 30% y que en países en desarrollo como el nuestro y en pacientes mayores de 50 años la incidencia



aumenta. Cabe señalar que en nuestra unidad de salud aunque son linfomas difusos de células grandes **no** podemos afirmar que todos estos son del tipo B debido a que no se cuenta con inmunohistoquímica ni citogenética para clasificar el linaje celular.^(1,3)

Un elemento importante es que un número de pacientes del presente estudio abandonaron tratamiento(40.3%), por lo que su evolución no es de nuestro conocimiento, esto quizás influye en que se obtuvo un 22% de recidivas, un 23.6% de pacientes fallecidos y solo el 13.9% estaban libres de enfermedad a los 5 años, a pesar de ello este dato se corresponde con dos estudios previamente realizados en esta unidad de salud en donde se encontró una respuesta completa de 8% y 12% respectivamente , aunque cabe mencionar que estos pacientes fueron evaluados a las 18 semanas de tratamiento^(5,6)

En relación al sexo del paciente con la evolución se encontró que no hubo diferencia en cuanto a la cantidad de pacientes libres de enfermedad y las recaídas, que es mayor la cantidad de mujeres fallecidas por el enfermedad (8.3%), que los hombres(6.9%) lo que no se corresponde con la literatura internacional que refieren menores tasas de mortalidad en mujeres que en hombres, además que este estudio se observó que el sexo no influyó en la evolución del paciente, este dato podría deberse a que hay mayor cantidad de pacientes del sexo masculino que abandonaron su tratamiento por lo que se desconoce su evolución.^(1,3)

El estadio clínico de ingreso de los pacientes es determinante en su evolución esto se demuestra ya que se encontró que hubo mayor porcentaje de pacientes libres de enfermedad en el estadio I; en los estadios II y III hubo mayores recaídas y en el estadio IV hay mayor porcentaje de fallecidos, lo que se corresponde con la literatura internacional y con los estudios previamente realizados en esta unidad de salud, donde se encuentra mejores respuestas a tratamiento en estadios



tempranos (hasta 40% de respuesta completa). Además se encontró que 3 pacientes del estadio I abandonaron tratamiento lo que es preocupante ya que como se analizó pudieron haber tenido un buen pronóstico^(1,5,6,12)

En cuanto a la evolución en relación con la clasificación morfológica los pacientes con linfomas difuso de células grandes presentan mayor porcentaje de fallecidos, y en menor proporción los linfomas difusos de células pequeñas y los foliculares, en este estudio no se demostró asociación entre clasificación morfológica y evolución de los pacientes, esto quizás se deba a que en esta unidad el diagnóstico patológico es meramente morfológico y no se adapta a las clasificaciones actuales de la OMS que se usan en otros países y que están basadas tanto en la morfología, como en la citogenética, inmunohistoquímica y biología molecular y que son adecuadas a cada tipo de paciente para un abordaje individualizado^(1,3,5)

En general y contando con las líneas actuales de tratamiento, las tasas de supervivencia a los cinco años son aproximadamente del 50-60%^(3,6,7), pero en este estudio se encontró que a los cinco años hay una probabilidad de supervivencia del 31%, probablemente esto es debido a que los pacientes abandonan tratamiento, porque la mayoría son de áreas rurales de nuestro país, o porque no se están tomando en cuenta los factores dependientes del tumor (tipo histológico, inmunofenotipo, actividad proliferativa, carga tumoral) porque no se cuentan con estos medios, factores dependientes del paciente y factores dependientes del tratamiento .



CONCLUSIONES

- La edad de diagnóstico que predominó fue de 41 a 60 años, más frecuente en el sexo masculino y la mayoría de pacientes eran procedentes de áreas rurales de nuestro país.
- La mayoría de pacientes no refirieron síntomas B al momento del diagnóstico, y el estadio que predominó según clasificación de Ann Arbor fue el estadio III, la clasificación morfológica que predominó fue los linfomas no hodgkin difuso de células grandes.
- El estadio clínico de ingreso es determinante en el pronóstico de los pacientes.
- La clasificación morfológica y el sexo de los pacientes no influyó en el pronóstico de los mismos.
- Existe un alto porcentaje de abandonos 40.3%, y un 23% de fallecimientos.
- A medida que transcurre el tiempo posterior al diagnóstico de los pacientes, la probabilidad de supervivencia va disminuyendo, siendo en este estudio la sobrevivida a 5 años después del diagnóstico de 31%.



RECOMENDACIONES

- Realizar consejería a los médicos y pacientes en todos los niveles de atención en pro de conocer las manifestaciones clínicas del linfoma y de esta manera captarlo en estadio tempranos.
- Gestionar panel básico de inmunohistoquímica en este hospital (CD45, CD20, CD3) a fin de ofrecer a los pacientes una mejor clasificación histopatológica de su enfermedad y mejorar así la sobrevida y disminuir las recaídas.
- Promover apoyo psicológico a los pacientes, sobre todo a aquellos que son diagnosticados en estadios tempranos a fin de que se apeguen al tratamiento y disminuya la cantidad de abandonos y mejore la supervivencia.



BIBLIOGRAFIA

1. Labardini Méndez JR, Cervera Ceballos E. et al. Oncoguía Linfoma no hodgkin. Mexico, DF. INCAN. 2012
2. Rosai and Ackerman's. Surgical Pathology, 10th Edition. 2011
3. World Health Organization (WHO). Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th Edition. 2008.
4. Robins y Cotran. Patología estructural y funcional. 8° edición. Editorial ELSEVIER. 2010.
5. Bermúdez R. Características clínicas y epidemiológicas del linfoma no hodgkin en el servicio de hematooncología del Hospital escuela Dr. Roberto Calderón. UNAN- Managua. 2006.
6. Cisneros D. Respuesta clínica a quimioterapia estándar CHOP mas rituximab comparada con quimioterapia estándar CHOP en pacientes con linfoma no hodgkin agresivos atendidos en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón de enero 2005 a diciembre 2010. UNAN- Managua. 2010.
7. Salas A. Supervivencia de pacientes con linfoma difuso de células B grandes. Monterrey: Instituto mexicano del seguro social. 2011.
8. Vasconcelos Elizondo L C, Muñío Perurena J E, et al. Evolución de los linfomas no Hodgkin de células grandes según el Índice Pronóstico Internacional. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". Cuba. 2010.
9. Llanos Muñoz, M. Linfomas no hodgkin en la provincia de santa cruz de Tenerife. Universidad de la Laguna. España. 2008
10. Cozar Santiago M. Estudio clínico del linfoma no hodgkin con 18F-FDG PET. Universidad de Valencia. España. 2011.



11. Russel J, Donnelly A. Cohen S. et al. A predictive model for aggressive Non-Hodgkin Lymphoma. NEJM 2008.
12. Areces F, Rodriguez D. Linfomas no hodgkinianos agresivos: ¿Después del CHOP sólo el CHOP? Rev Cubana 2003;42(1):79-88.
13. Fisher RI. Autologous Bone Marrow Transplantation for Aggressive NonHodgkin's Lymphoma. J Natl Cancer Inst. 2003;93:4-5.
14. Dreiherr J, Shpilberg O, Raamami P. The MACOP-B and VACOD-B combination chemotherapy for young patients with intermediate grade non-Hodgkin's lymphoma. Leuk Res. 2002;22:997-1002.
15. Leon B. surgical Pathology of the head and neck. Third edition. Pittsbiurgh. 2009.
16. Henry-Amar M, Joly F. Late complications after Hodgkin's disease. Annals of Oncology 1996
17. Gómez Codina J. Definición. En: Linfomas B y T. Biología, clínica y tratamiento. Madrid: IDEPSA 1997; 19-20.



ANEXOS



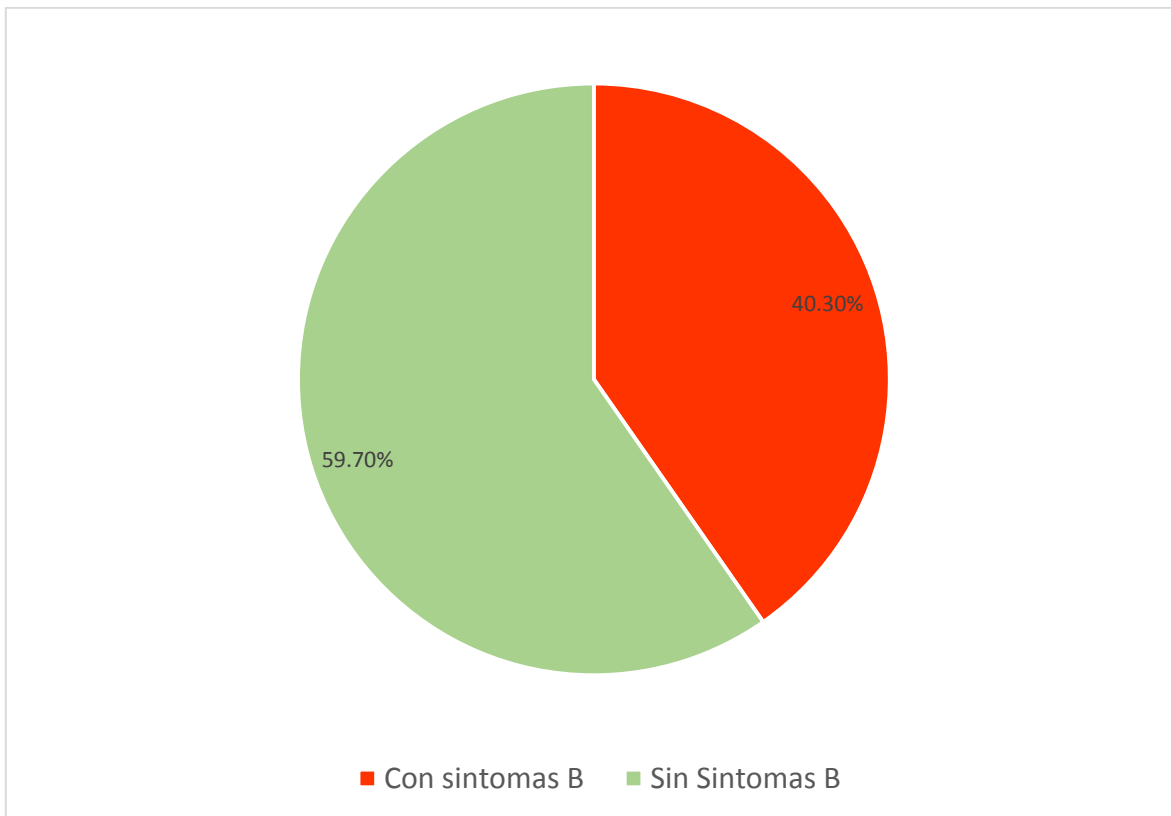
Tabla 1. Características sociodemográficas de los pacientes con LNH diagnosticados en el HERCG . Enero 2008- Diciembre 2010.

Características	N°	Porcentaje (%)
EDAD		
<20	7	9.7
20-40	16	22.2
41-60	30	41.6
>60	19	26.3
Total	72	100
SEXO		
Masculino	39	54.2
Femenino	33	45.8
Total	72	100
PROCEDENCIA		
Urbano	32	44.4
Rural	40	55.6
Total	72	100

Fuente: Secundaria.



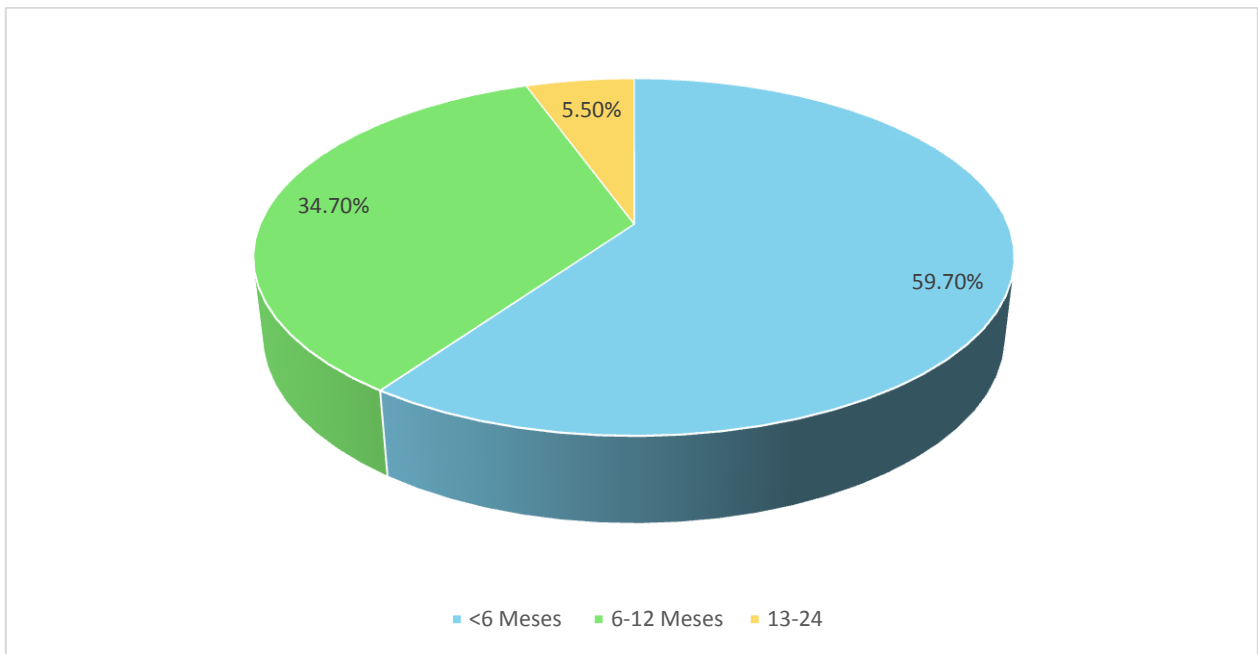
Gráfico 1. Características clínicas al momento del diagnóstico de los pacientes diagnosticados con Linfoma no Hodgkin. Enero 2008- Diciembre 2010.



Fuente: Expediente clínico



Gráfico 2. Tiempo de evolución de la sintomatología presentada por los pacientes diagnosticados con Linfoma no Hodgkin. Enero 2008- Diciembre 2010.



Fuente: Expediente clínico



Tabla 2. Estadío clínico según clasificación de Ann Arbor de los pacientes con LNH diagnosticados en el HERCG . Enero 2008- Diciembre 2010.

Estadio clínico según clasificación de Ann Arbor		
	N°	%
Estadio I	14	19.4
Estadio II	22	30.6
Estadio III	30	41.7
Estadio IV	6	8.3
Total	72	100

Fuente: Expediente clínico

Tabla 3. Clasificación morfológica del tipo de LNH diagnosticado en el HERCG. Enero 2008- Diciembre 2010.

Clasificación	N°	Porcentaje (%)
Linfoma no hodgkin difuso de células grandes	30	41.7
Linfoma no hodgkin difuso de células pequeñas	26	36.1
Linfoma Folicular Grado 1	3	2.8
Linfoma Folicular Grado 2	4	6.9
Linfoma Folicular Grado 3	0	0
Linfoma de células grandes y pequeñas	9	12.5



**Evolución del Linfoma no hodgkin. Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón,
Enero 2008 a Diciembre 2010.**

Total	72	100
--------------	-----------	------------

Fuente: Expediente clínico

Tabla 4. Evolución del linfoma no hodgkin a 5 años del diagnóstico. HERCG. Enero 2008- Diciembre 2010.

Estado actual	N°	%
Libre de enfermedad	10	13.9
Recidiva	16	22.2
Fallecido por la enfermedad	11	15.3
Fallecido con la enfermedad	6	8.3
Abandono	29	40.3
Total	72	100

Fuente: Expediente clínico

Tabla 5: Evolución de los pacientes según Sexo. HERCG. Enero 2008- Diciembre 2010.

		Evolución del Paciente a los 5 años										Total	
		Libre de enf		Recidiva		Fallecido por la enf		Fallecido con la enf		Abandono			
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Sexo	M	5	6.94	8	11	5	6.9	5	6.944	16	22.22	39	54.17
	F	5	6.94	8	11	6	8.3	1	1.389	13	18.06	33	45.83
Total		10	13.9	16	22	11	15	6	8.333	29	40.28	72	100



**Evolución del Linfoma no hodgkin. Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón,
Enero 2008 a Diciembre 2010.**

	Valor	Significancia
Chi-cuadrado Pearson	2.586 ^a	.629
N de Casos	72	

Fuente: Expediente clínico

**Tabla 6: Evolución según estadio clínico de ingreso. HERCG. Enero 2008-
Diciembre 2010.**

Estadío	Evolución del paciente a los 5 años											
	Libre enf.		Recidiva		Fallec por la enfermedad		Fallecido con la enf		Abandono		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Estadío I	7	9.7	3	4.1	1	1.3	0	0	3	4.1	14	19.4
Estadío II	1	1.3	6	8.3	3	4.1	1	1.3	11	15.2	22	30.5
Estadío III	2	2.7	7	9.7	5	6.9	3	4.1	13	18	30	41.6
Estadío IV	0	0	0	0	2	2.7	2	2.7	2	2.7	6	8.3
Total	10	13.8	16	22.2	11	15.2	6	8.3	29	40.2	72	100

	Valor	Significancia
--	-------	---------------



**Evolución del Linfoma no hodgkin. Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón,
Enero 2008 a Diciembre 2010.**

Chi-cuadrado	28.095 ^a	.005
Pearson		
N Casos	72	

Fuente: Expediente clínico

Tabla 7: Evolución según clasificación morfológica. HERCG. Enero 2008-Diciembre 2010.

	Evolución del paciente a los 5 años											
	Libre enf		Recidiva		Fallec por la enf		Fallec con la enf		Abandono		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
LNH células grandes	3	4.17	3	4.17	7	9.72	4	5.556	13	18.06	30	41.67
LNH difuso cel pequeñas	4	5.56	7	9.72	2	2.78	0	0	13	18.06	26	36.11
Linfoma folicular Grado 1	1	1.39	2	2.78	0	0	0	0	0	0	3	4.167
Linfoma folicular Grado 2	0	0	2	2.78	1	1.39	1	1.389	0	0	4	5.556
Linfoma de cels pequeñas y grandes	2	2.78	2	2.78	1	1.39	1	1.389	3	4.167	9	12.5



**Evolución del Linfoma no hodgkin. Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón,
Enero 2008 a Diciembre 2010.**

Total	10	13.9	16	22.2	11	15.3	6	8.333	29	40.28	72	100
-------	----	------	----	------	----	------	---	-------	----	-------	----	-----

Intervalo (Meses)	N° Pacientes	N° pacientes con el evento de interés	Probabilidad de fallecer	Probabilidad de sobrevivir	Proporción acumulada de sobrevida
-------------------	--------------	---------------------------------------	--------------------------	----------------------------	-----------------------------------

	Valor	Significancia
Chi-cuadrado Pearson	19.923 ^a	.224
N Casos	72	

Fuente: Expediente clínico

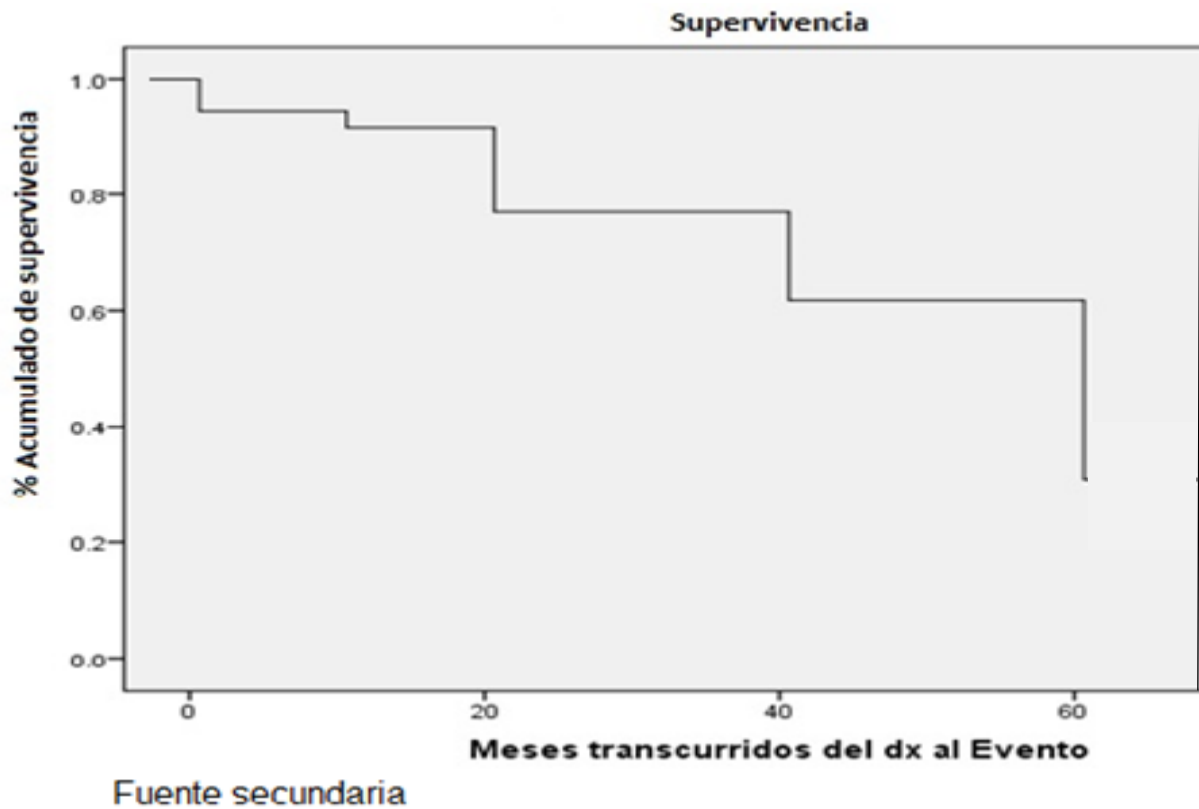
Tabla 8. Sobrevida a 5 años de pacientes diagnosticados con linfoma no hodgkin. HERCG. Enero 2008- Diciembre 2010.



**Evolución del Linfoma no hodgkin. Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón,
Enero 2008 a Diciembre 2010.**

0	72	2	.06	.94	94%
10	33	1	.03	.97	91%
20	29	4	.16	.84	77%
30	18	0	0.00	1.00	77%
40	11	2	20	.80	62%
50	7	0	0.00	1.00	62%
60	7	2	.50	.50	31%

Grafico de supervivencia de los pacientes con LNH. HERCG. Enero 2008 a Diciembre 2010.



INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Evolución del Linfoma no hodgkin. Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón,
Enero 2008 a Diciembre 2010.

Ficha N° _____



1- Datos Generales

- a) N° de Expediente _____
b) Edad: _____
c) Sexo: ___F ___M
d) Procedencia: ___Urbano ___Rural

2- Historia clínica de ingreso

A-Sintomas que presenta el paciente: (marque con una X)

- ___ fiebre,
___ sudoración nocturna,
___ pérdida de peso (>10% del peso corporal en los 6 meses previos)
___ Astenia
___ Anorexia
___ Otros. Especifique: _____

B-Cuántos meses pasaron desde el inicio de los síntomas hasta que se emitió el diagnóstico del paciente? _____ meses

C- Hallazgo al examen físico o al realizarle estudios de imágenes ya sea por RM, TAC o USG:

- Afectación de una única región ganglionar o de un único sitio u órgano extraganglionar: _____ Localización _____
- Afectación de dos o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma (II) o afectación localizada de un sitio: _____ Localización: _____
- Afectación de regiones ganglionares a ambos lados del diafragma, que pueden estar acompañadas por afectación localizada de un sitio u órgano extraganglionar. - _____ solo esplénica _____ ambas _____
- Afectación difusa o diseminada de uno o más órganos extraganglionares distantes: _____ localización: _____ con afectación asociada de los ganglios linfáticos. _____ Sin afectación asociada de los ganglios linfáticos. _____

3. Clasificación morfológica:

- a) Lugar donde se realizó la lectura de la biopsia?



En este hospital_____

En otro Hospital_____

b) Si el diagnóstico fue emitido en otro centro, se realizó relectura en esta
unidad? Si_____ No_____

c) Cómo se hizo el diagnóstico? Morfológico_____ IHQ_____ambos_____

d) Según el reporte de biopsia, cuál fue el diagnóstico final del paciente?

4. Evolución del paciente

a. Cuál es el estado en el que se encuentra el paciente después de 5 años desde
el momento del diagnóstico?

Vivo_____ Fallecido____ Abandono

c. Si se encuentra vivo especifique:

Libre de enfermedad:_____

Enfermedad recurrente:_____

Si fallecio especifique?

Fallecido por la enfermedad_____

Fallecido con la enfermedad_____

b) Tiempo de evolución en meses desde el momento del diagnóstico hasta que el
paciente fallece, abandona o presenta enfermedad recurrente?