PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
POSGRADO DE MEDICINA INTERNA

CARACTERIZACIÓN Y SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON LINFOMA HODGKIN EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "CARLOS ANDRADE MARÍN" EN EL PERIODO 2013- 2019

DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

Autor: Fanny Viviana Quinte Guaiña

Director de tesis: Dra. Rosa Nohemí Terán Terán

Director metodológico: Dr. Rommel Espinoza de los Monteros

Quito, 2021

CARTA DE ACEPTACIÓN DEL TEMA

Pontificia Universidad Católica del Ecuador
Facultad de Medicina

PUCE

SUBCOMITÉ DE BIOÉTICA

Quito, 20 de agosto de 2020

SB-CEISH-POS-514

Doctora
Fanny Viviana Quinte Guaiña
Estudiantes del Posgrado de Medicina Interna de la Facultad de Medicina de la PUCE
Presente. -

De nuestra consideración:

Por medio de la presente, el Subcomité de Bioética de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, resuelve **Aprobar** el proyecto titulado: **"CARACTERIZACIÓN Y SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON LINFOMA HODGKIN EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CARLOS ANDRADE MARÍN EN EL PERIODO 2015- 2019".**

Por disposición del Consejo de Facultad, usted tiene a partir de esta fecha (20 de agosto de 2020) 12 semanas (12 de noviembre de 2020) para presentar borradores de la disertación en la Secretaría de la Facultad de Medicina.

Atentamente,

Dr. Carlos Acurio Velasco
Subcomité de Bioética
Facultad de Medicina PUCE

AUTORÍA DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Los criterios emitidos en el trabajo de investigación, así como los contenidos, análisis y conclusiones son de responsabilidad del autor.

Quito, abril del 2021.

EL AUTOR

Md. Fanny Viviana Quinte Guaiña

CI: 1722933312

AGRADECIMIENTO

Lo primero de todo, agradezco a Dios por su infinita bondad, ya que ello me ha permitido llegar hasta aquí.

A mis padres, Pedro y Olga, a mis hermanos Andrés, Jessy y Graciela por su incesante motivación.

Gracias a mi segundo hogar llamado Hospital Dr. Enrique Garcés, que me ha formado en lo académico, pero también en lo personal.

A la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, por la oportunidad de crecer en sus aulas y permitirme alcanzar mi meta: Ser Internista.

A la Dra. Rosa Terán y Dr. Rommel Espinoza de los Monteros por su estímulo y apoyo en ésta tesis.

Expresarle mi gratitud a la Dra. Mery Caza y al Dr. Nelson Cevallos por su exigencia, dedicación, ánimo, crítica y sobre todo buen ejemplo en estos años de posgrado.

Finalmente agradecer a Consu, José y Ale por su lealtad incondicional.

Viviana Quinte

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a mis padres por su amor y apoyo incondicional.

A mis hermanas porque con su alegría me fortalecen cada día

A mi hermano Andrés por enseñarme a persistir en mis sueños

A Verito, porque ha sido cómplice de mis desvelos.

Y a los pacientes quienes inspiran mis días.

Viviana Quinte

ÍNDICE GENERAL

CARTA DE ACEPTACIÓN DEL TEMA II
AUTORÍA DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN III
AGRADECIMIENTO IV
DEDICATORIA V
ÍNDICE GENERAL VI
ÍNDICE DE TABLAS IX
ÍNDICE DE GRÁFICOS X
GLOSARIO DE TÉRMINOS XI
RESUMEN XIII
ABSTRACT XIV
CAPÍTULO I 1
1.1. INTRODUCCIÓN 1
CAPÍTULO II 3
2.1 MARCO TEÓRICO 3
2.1.1 Epidemiología 3
2.1.2 Factores de riesgo 5
2.1.3 Patogénesis 5
2.1.4 Clasificación 7
2.1.4.1 Linfoma Hodgkin clásico 7
2.1.4.2 Predominante de linfocitos nodulares 9
2.1.5 Diagnóstico 9
2.1.5.1 Manifestaciones clínicas 9
2.1.5.2 Diagnóstico histopatológico 10
2.1.5.3 Exámenes de laboratorio 10
2.1.5.4 Pruebas de imagen 10
2.1.5.5 Otras pruebas 12
2.1.6 Estadificación 12
2.1.7 Factores pronósticos 14
2.1.7.1 Factores de riesgo no favorables en la enfermedad temprana 14

2.1.7.2 Factores de riesgo desfavorable en estadio avanzado (índice de Hasenclever)...14
2.1.8 Tipo de respuesta 14
2.1.9 Tratamiento....15
2.1.9.1 Tratamiento en estadios localizados....16
2.1.9.2 Tratamiento en estadios avanzados 16
2.1.9.3 Opciones terapéuticas....17
2.1.9.4 Radioterapia complementaria 17
2.1.9.5 Terapia de rescate después de la recaída o refractariedad 18
2.1.9.6 Tratamiento para LH con predominio linfocitico nodular....18
CAPÍTULO III....20
3.1 MATERIALES Y MÉTODOS....20
3.1.1 Justificación....20
3.2 Problema de investigación....21
3.3 Pregunta de investigación....21
3.4 Objetivos 22
3.4.1 Objetivo General....22
3.4.2 Objetivos Específicos....22
3.5 Hipótesis....22
3.6 Operacionalización de variables 23
3.7 Tipo de diseño e investigación 29
3.8 Población de estudio 29
3.9 Muestra....30
3.10 Criterios de inclusión 30
3.11 Criterios de exclusión....30
3.12 Técnicas e instrumentos de recolección de muestra 31
3.12.1 Recolección y organización de datos....31
3.12.2 Procedimientos de diagnóstico e intervención 31
3.12.3 Plan de análisis de datos....31
3.12.4 Estadística descriptiva.... **¡Error! Marcador no definido.**
3.12.5 Estadística inferencial 31
3.13 Aspectos bioéticos 31

3.14 Propósito....31
3.15 Procedimiento....32
3.16 Confidencialidad de la información....32
3.17 Consentimiento informado....32
CAPÍTULO IV....33
4. RESULTADOS....33
4.1.1 Análisis univariado....33
4.1.1.1 Caracterización epidemiológica y clínica de la población de estudio....33
4.1.2 Análisis bivariado....37
4.1.2.1 Relación entre las variables sociodemográficas con la mortalidad....37
4.1.2.2 Relación entre las características clínicas con la mortalidad....38
4.1.2.3 Relación entre la variante histológica con la mortalidad....39
4.1.2.4 Relación entre la etapa de la enfermedad con la mortalidad....40
4.1.2.5 Relación entre el tratamiento y la mortalidad....41
4.1.3 Análisis de supervivencia....42
....47
CAPÍTULO V....53
5.1 Discusión....53
CAPÍTULO VI....62
6.1 Conclusiones....62
6.2 Recomendaciones....64
6.3 Limitaciones....64
BIBLIOGRAFIA....66
ANEXOS....72

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Escala de Deauville.....11
Tabla 2. Estadiaje de Ann Arbor.....12
Tabla 3. Clasificación estadio localizado 15
Tabla 4. Definición de estadio avanzado.....17
Tabla 5. Varibles 23
Tabla 6. Caracterización sociodemográfica.....33
Tabla 7. Antecedentes patológicos personales, familiares 34
Tabla 8. Manifestaciones clínicas y hallazgos de imagen 35
Tabla 9. Análisis de medias de parámetros de laboratorio 36
Tabla 10. Relación entre las variables sociodemográficas con la mortalidad 37
Tabla 11. Relación entre las variables clínicas con la mortalidad 38
Tabla 12. Relación entre el tipo histológico con la mortalidad 39
Tabla 13. Relación entre sexo y la variante histológica 40
Tabla 14. Relación entre el estadio de la enfermedad con la mortalidad.....40
Tabla 15. Relación entre el tratamiento recibido y la mortalidad.....41
Tabla 16. Medias de supervivencia 49
Tabla 17. Factores asociados a mortalidad.....51

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Análisis de supervivencia en función de la edad.....43
Gráfico 2. Análisis de supervivencia en función del sexo.....44
Gráfico 3. Análisis de supervivencia en función a la presencia de síntomas B.....45
Gráfico 4. Análisis de supervivencia en función al estadio de la enfermedad 46
Gráfico 5. Análisis de supervivencia en función a la respuesta al tratamiento de primera línea .47
Gráfico 6. Análisis de supervivencia en función al uso de radioterapia 48

GLOSARIO DE TÉRMINOS

LH: Linfoma Hodgkin.

VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana.

VEB: Virus Epstein Baar.

AR: Artritis reumatoide.

LES: Lupus eritematoso sistémico.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

VSG: Velocidad de sedimentación globular.

LDH: Lactato Deshidrogenasa.

VHB: Virus de la Hepatitis B.

VHC: Virus de la hepatitis C.

PET/TC: Tomografía por emisión de positrones.

18-FDG: 18 fluorodesixoglucosa.

NCCN: Red Nacional Integral de Cáncer.

IPS: Índice Pronostico Internacional.

SLP: Sobrevida libre de progresión.

QT: Quimioterapia.

RT: Radioterapia.

ABVD: Adriamicina, sulfato de bleomicina, sulfato de vincristina, dacarbazina.

Gy: Greys.

BEACOPP: Bleomicina, etopósido, doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazina y prednisona.

DHAP: Cisplatino, citarabina, dexametasona.

ICE: ifosfamida, carboplatino y etopósido.

TAPH: Trasplante autólogo de células madre.

SG: Sobrevida general.

OR: Odds ratio.

GHSG: Grupo Alemán para el estudio del Linfoma de Hodgkin.

NCIC: Instituto Nacional de Cáncer de Canadá.

ECOG: Grupo Cooperativo del Este de Oncología.

RESUMEN

Se realizó un estudio de tipo descriptivo de corte transversal en el Hospital de Especialidades "Carlos Andrade Marín", en el periodo enero 2013 a diciembre del 2019. Se incluyeron 73 pacientes con diagnóstico de Linfoma Hodgkin. Se obtuvo una media de supervivencia de 52,8 meses. El 83,6% de los pacientes recibieron Adriamicina, Bleomicina, Vincristina y Doxorrubicina como primera línea de tratamiento, con lo cual se alcanzó remisión completa en el 61,7% de los casos. El estadio IV de Ann Arbor incremento significativamente la mortalidad (HR: 3.474, IC95%: 1.202 – 6.112, p= 0.036). Pacientes con la variante de depleción linfocitaria tuvieron mayor probabilidad de fallecimiento (HR: 4.975, IC95%: 1.313 – 9.472, p= 0.041). Los valores medios de hemoglobina < 10.5 g/dL (HR: 2.395, IC95%: 1.466 – 5.941, p= 0.029), albúmina < 4 g/dL (HR: 4.020, IC95%: 1.936 – 7.257, p= 0.011) y linfocitos < 600 células/µL (HR: 4.572, IC95%: 1.853 – 11.282, p= 0.001) también incrementó el riesgo de mortalidad.

Palabras clave: Hodgkin, supervivencia, tratamiento.

ABSTRACT

A descriptive, cross-sectional study was conducted at the Carlos Andrade Marin Specialty Hospital in the period January 2013 to December 2019. 73 patients with a diagnosis of Hodgkin's Lymphoma were included. A mean survival of 52.8 months was obtained. 83.6% of the patients received Adriamycin, Bleomycin, Vincristine and Doxorubicin as the first line of treatment, with which complete remission was achieved in 61.7% of the cases. Ann Arbor stage IV significantly increased mortality (HR: 3.474, 95% CI: 1.202 - 6.112, p = 0.036). Patients with the lymphocyte depletion variant had a higher probability of death (HR: 4.975, 95% CI: 1.313 - 9.472, p = 0.041). <10.5 g / dL (HR: 2.395, 95% CI: 1.466 - 5.941, p = 0.029), albumin <4 g / dL (HR: 4.020, 95% CI: 1.936 - 7.257, p = 0.011) and lymphocytes <600 cells / µL (HR: 4.572, 95% CI: 1.853 - 11.282, p = 0.001) also increased the risk of mortality.

Key words: Hodgkin, survival, treatment.

CAPÍTULO I

1.1. INTRODUCCIÓN

El Linfoma de Hodgkin (LH) es una neoplasia hematológica poco frecuente, donde las células neoplásicas forman una minoría del tumor y están rodeados por un medio inflamatorio reactivo que incluye linfocitos, eosinófilos, neutrófilos, histiocitos y células plasmáticas (Shanbhag & Ambinder, 2018).

Su distribución es bimodal, el primer pico a los 20 años y el segundo en mayores de 55 años. No se conoce la etiología exacta, pero se han encontrado factores asociados como la infección por virus Epstein Barr (VEB), antecedentes familiares de LH e inmunosupresión. (Ansell, 2015).

La incidencia de LH se incrementa, después de trasplante de órganos sólidos, historia artritis reumatoide (AR), lupus eritematoso sistémico (LES) y sarcoidosis (Shanbhag & Ambinder, 2018).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce dos tipos principales de LH: el clásico y el predominio linfocítico nodular (PLN). El LH clásico representa más del 90% de los casos e incluye las variantes de esclerosis nodular (EN), celularidad mixta (CM), rico en linfocitos (RL) y depleción linfocitaria (DL). La variante PLN constituye aproximadamente el 5% de los casos (Hodgkin et al., 2020).

El LH se puede manifestar clínicamente como una linfadenopatía indolora, del 50 a 80% de los pacientes tienen una masa en el mediastino, otros presentan disnea, tos u obstrucción de la vena cava superior. Los síntomas sistémicos se presentan en más del 25% de los pacientes, como: fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso (disminución de más del 10% del peso corporal de forma no intencionada durante 6 meses) (Wang et al., 2019).

Por orden de frecuencia, los pacientes presentan linfadenopatías supra-diafragmáticas, seguidas de retroperitoneales e inguinales. Otros sitios, también pueden estar afectados como el bazo, hígado, pulmones, y médula ósea. El diagnóstico definitivo es histopatológico, en el cual es necesario identificar las células Reed-Sternberg (RS) (Ansell, 2015).

El objetivo general de este estudio fue realizar la caracterización epidemiológica, clínica y análisis de supervivencia de pacientes con LH, evaluados en un hospital de especialidades en un periodo de 7 años. Inmediatamente, se describirá un corto resumen de los capítulos de este trabajo.

En el primer capítulo, se realiza una introducción breve del tema.

En el segundo capítulo, se describe la epidemiología, los factores de riesgo, los aspectos patogénicos, las manifestaciones clínicas y el tratamiento actual. El tercer capítulo da a conocer los materiales y métodos aplicados para el proceso de ésta investigación. El cuarto capítulo plantea los principales desenlaces de la investigación, haciendo hincapié en las curvas de supervivencia y factores implicados en la mortalidad.

El quinto capítulo está dedicado a la discusión, en el cual se contrasta los resultados de la investigación con los estudios hechos en otros países de la región y a escala mundial.

En el último capítulo puntualizamos las conclusiones y recomendaciones que estimamos podrían ser de utilidad en el manejo de esta neoplasia.

Conforme a los resultados de nuestro estudio, podemos concluir que el LH constituye un reto para el sistema de salud del Ecuador, tanto en su diagnóstico como en el manejo.

CAPÍTULO II

2.1 MARCO TEÓRICO

Los linfomas representan un gran grupo de neoplasias malignas, que pueden derivarse de células B y T. Se denomina LH, al que se deriva de células B, en principio fue descrito por el Dr. Thomas Hodgkin en 1832, pero no fue hasta 1865, que el Dr. Samuel Wilk lo llamó enfermedad de Hodgkin, ahora conocida como Linfoma de Hodgkin, y representa el 10% de todos los linfomas (Piris et al., 2019).

2.1.1 *Epidemiología*

La edad media al momento del diagnóstico es de 39 años, y tiene una presentación bimodal, con una variación entre regiones, la primera a los 20 años y la segunda después de los 55-60 años; no obstante, se puede presentar en todo el espectro de edad, desde la niñez hasta la senectud (Shanbhag & Ambinder, 2018).

La tasa de incidencia a nivel mundial es de 0,98 por cada 100 000 habitantes, y es más alta en el sur de Europa con 2,8 casos por cada 100 000, mientras que en América Latina es más baja (1,5 por cada 100 000); sin embargo, la tasa más baja de incidencia a nivel mundial se ubica en Asia Oriental (0,44 por cada 100 000) (Ferlay J et al., 2020).

La tasa más alta de mortalidad a nivel mundial, la tiene Asia Occidental (0,59 por cada 100 000), mientras que la más baja está ubicada en Asia Oriental (0,13 por cada 100 000) (Ferlay J et al., 2020).

En América Latina la tasa de mortalidad es de 0,35 casos por cada 100 000 (Ferlay J et al., 2020).

En países de la región, como Colombia, la tasa de mortalidad en hombres es de 0,44 y en mujeres 0,34, mayor que la mortalidad en Chile (hombres 0,31 y mujeres 0,29) (Kusminsky et al., 2016).

En países desarrollados hay un predominio por el género masculino (proporción hombre: mujer de 1,5: 1); sin embargo, el predominio masculino no se observa en el subtipo de EN (Hodgkin et al., 2020).

En Centro y Sudamérica, las tasas de incidencia son más altas en los hombres (proporción hombre: mujer entre 1,1 - 4,3: 1,0) (Kusminsky et al., 2016).

En todo el mundo, alrededor del 90% de los LH son del tipo clásico y el 10% o menos corresponden a la variante de PLN. Se ha asociado con la infección por el VEB, cuya asociación es variable en diferentes regiones geográficas. Es así que el porcentaje de positividad del VEB es del 30-50% en los Estados Unidos y Europa, pero casi el 100% en Vietnam, Kenia y Honduras. Los estudios han demostrado que la infección aguda por el VEB o mononucleosis infecciosa constituye un factor de riesgo (Piris et al., 2019).

La variante de CM representa el 31%, y la EN el 13% de todos los diagnósticos en Centro y Sudamérica, (Kusminsky et al., 2016).

En los países industrializados occidentales, la tasa máxima de mononucleosis infecciosa ocurre entre los 15 y 19 años. El tiempo medio que transcurre desde la mononucleosis infecciosa e inicio de LH VEB positivo es de 4,1 años en países desarrollados (Piris et al., 2019).

El LH Epstein Barr positivo se observa con mayor frecuencia en la infancia (<10 años) y en los adultos (> 60 años), es más alto en la variante de CM y más baja en el tipo de PLN. La inmunosenescencia fisiológica y un perfil desequilibrado de citocinas Th1 / Th2 pueden explicar la mayor frecuencia de infección por VEB en los pacientes mayores. El patrón bifásico probablemente representa dos fenómenos distintos, uno relacionado con la edad de adquisición del VEB y el otro con la reducción de la función inmunitaria (Piris et al., 2019).

2.1.2 *Factores de riesgo*

El riesgo de desarrollar LH VEB positivo, se incrementa significativamente (hazard ratio) [HR] =4,0; (Intervalo de confianza) [IC] 95%, 3,4 - 4,5, después de un episodio de mononucleosis infecciosa; no obstante, el riesgo absoluto de desarrollar LH después de un episodio de mononucleosis infecciosa sigue siendo pequeño, aproximadamente de 1 en 1000 casos (Shanbhag & Ambinder, 2018).

La positividad del ADN-VEB en plasma, es un predictor independiente de fallo de tratamiento, tanto en el momento del diagnóstico como a los 6 meses de seguimiento de la terapia.

La inmunosupresión es una condición médica que aumenta el riesgo de LH. La incidencia es significativamente superior en personas que viven con VIH (PVV), que en la población general (HR= 14,7). El advenimiento de la terapia antirretroviral altamente activa ha llevado indirectamente al crecimiento de las tasas de LH en las PVV, con un HR que aumentó de 11,7 (1992 - 1995) a 17,9 (2000-2003) (Shanbhag & Ambinder, 2018).

La mayoría de los casos de PVV con LH son positivos para VEB y pueden ocurrir en pacientes que tienen recuentos normales de linfocitos CD4 +, con un fenotipo histológico más agresivo; sin embargo, la supervivencia en el LH asociada al virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH) ha mejorado significativamente en el periodo posterior a la terapia antirretroviral. La incidencia también aumenta después del trasplante de órganos sólidos y por antecedentes de afecciones autoinmunes, como la AR (HR= 2,7), LES (HR= 5,8) y la sarcoidosis (HR= 14,1) (Shanbhag & Ambinder, 2018).

2.1.3 *Patogénesis*

VEB es un virus linfotrópico B transformante, la infección por este virus persiste de forma asintomática en la mayoría de la población adulta, a través de su capacidad de colonizar el sistema de células B. La infección primaria frecuentemente es asintomática, la mayor parte de los casos ocurre temprano en la vida; no obstante, cuando la infección ocurre más tarde, solo una minoría desarrollan los síntomas, lo que resulta en mononucleosis infecciosa (Vrzalikova et al., 2018).

Cuando se cultivan las células B infectadas con VEB, pueden crecer como líneas de células transformadas, denominadas líneas celulares linfoblastoides (LCL). Las LCL también pueden originarse al infectar las células B con VEB in vitro. La transformación de las células B requiere genes del VEB, llamados genes latentes (aquellos presentes cuando no se producen viriones). Otra fase puede acontecer cuando el virus cruza el ciclo de replicación, en el que se fabrican y liberan los viriones, conocidos como genes líticos

"Los genes latentes ensamblan seis antígenos nucleares del VEB (EBNA1, 2, 3A, 3B, 3C, EBNA-LP), proteínas de membrana latente (LMP 1, LMP2A, LMP2B), y dos ARN Epstein – Baar no codificantes (EBER 1 y EBER 2) y ARN viral. Las LCL expresan todos los genes llamados latentes, conocida como latencia III" (Vrzalikova et al., 2018)

El VEB se encuentra en las células RS predominantemente en los casos de LH clásico, CM y DL y con menos frecuencia en los subtipos de EN y RL. En las PVV, el VEB se presenta en las células de RS de la mayoría de los enfermos con LH clásico (Carbone & Gloghini, 2018).

Las células de RS que contienen el VEB, y expresan un patrón de latencia II, que está constituido por el EBNA 1, LMP 1, LMP 2, ARN EBER y transcripciones hacia la derecha de BamHI- A (BART). El microambiente tumoral del LH clásico relacionado con VEB, está formado por las células inmunes o inflamatorias, además los macrófagos CD68+, y CD163+. Los macrófagos pueden cursar dos estadios funcionales. M1 proinflamatorio, que puede promover respuestas Th1 e inducir la muerte de células neoplásicas, y M2 con una actividad promotora de tumores, además partícipe de la reparación y remodelación de tejidos (Carbone & Gloghini, 2018).

El LMP-1 puede ayudar a la persistencia de un microambiente inmunosupresor mediante su capacidad para inducir y/o mejorar la producción de citocinas como IL-6, IL-8 e IL-10. Además, el medio inflamatorio de LH VEB-positivo está provisto de los histiocitos, células dendríticas y células endoteliales (Carbone & Gloghini, 2018).

Las características inmunofenotípicas de las células de RS (CD30+, CD40+, CD15 +, IRF4 / MUM1 +) son similares entre los subtipos histológicos de LH clásico.

En el caso de LH variante de PLN, la célula característica se denomina palomita de maíz (LP), cuya patogenia es tal vez distinta a la de las células RS, pero quizá comparte actividad constitutiva de factor nuclear κB (NF-Kb). Las células neoplásicas LP carecen de los marcadores CD15 y CD30, pero son positivas para CD20 y CD45 (Rosenfeldt et al., 2020).

2.1.4 *Clasificación*

Las células tumorales constituyen la minoría de la población celular y una biopsia inadecuada puede no incluir células malignas en la muestra. Para confirmar el diagnóstico, es necesario identificar la célula maligna RS, dentro del ambiente celular apropiado de linfocitos reactivos normales, eosinófilos e histiocitos. La clasificación de la OMS ha definido dos categorías histológicas: la variante clásica y la variante predominante de linfocitos nodulares. El LH clásico incluye cuatro subtipos: EN, CM, RL y DL, y representa aproximadamente el 95% de todos los casos de LH (Rueda Domínguez et al., 2015).

2.1.4.1 Linfoma Hodgkin clásico

2.1.4.1.1 Esclerosis nodular

Es la variante más frecuente, representando el 60 - 80% de los enfermos. Se presenta en adolescentes y adultos jóvenes, pero podría desarrollarse a cualquier edad. La adenopatía en el mediastino se observa en el 80% de los casos, y los ganglios voluminosos (> 10 cm de diámetro) están presentes en aproximadamente la mitad de los pacientes. La asociación con el VEB es menos frecuente, tiene mejor pronóstico general, que otros tipos de LH clásico (Shanbhag & Ambinder, 2018).

Tiene patrón parcialmente nodular, en el cual consta de bandas fibrosas junto a áreas difusas. La célula que lo distingue es la célula RS, su núcleo tiene algunos lóbulos, con pequeños nucléolos y abundante citoplasma pálido, que se retrae en el tejido fijado en formol y forma un espacio vacío, de tal manera que impresiona ¨una laguna¨. Las células lacunares abundan, y las células RS con son escasas. (Hodgkin et al., 2020).

El subtipo EN se clasifica en 2 grados (grado I y grado II), basado en el número y atipia de las células neoplásicas.

2.1.4.1.2 Celularidad Mixta

Comprende 15- 30% de los casos de LH, se manifiesta a cualquier edad, es más común en PVV y en países en desarrollo. La mayor parte pertenecen al sexo masculino (Shanbhag & Ambinder, 2018).

La afectación mediastínica es rara, es más común el compromiso esplénico y de los ganglios abdominales. Los hallazgos histopatológicos señalan que el infiltrado es difuso, las células neoplásicas son RS clásico, y pueden tener dos o más núcleos con grandes nucléolos, eosinófilos, y guardan semejanza con inclusiones virales. (Hodgkin et al., 2020).

2.1.4.1.3 Rico en Linfocitos

Aproximadamente el 5% de todos los LH clásico pertenecen a esta variante, las muestras histopatológicas tienen células RS dispersas dentro de un fondo celular nodular o difuso de linfocitos pequeños y sin neutrófilos o eosinófilos. Los pacientes tienden a tener una adenopatía periférica, sin afectación mediastínica voluminosa y generalmente se presentan con enfermedad en estadio temprano. Los resultados del tratamiento son excelentes, son raros los fracasos terapéuticos (Shanbhag & Ambinder, 2018).

2.1.4.1.4 Depleción Linfocitaria

Es el subtipo más raro, visto en ancianos y PVV. Es frecuente la presentación retroperitoneal y abdominal. Tiene fibrosis difusa, las células neoplásicas son abundantes y de característica sarcomatoso, mientras el infiltrado no neoplásico es poco, tiene una evolución agresiva (Hodgkin et al., 2020).

Por definición, estos son ricos en células neoplásicas; se ha descrito dos tipos, uno con fibrosis difusa y otro rico en células neoplásicas pleomórficas. La inmunotinción es útil en el

reconocimiento de esta variante, porque el diagnóstico diferencial incluye otros linfomas B y T, los cuales poseen, características morfológicas superpuestas, como el linfoma de células B grandes positivo para VEB o el linfoma anaplásico de células T grandes (Piris et al., 2019).

2.1.4.2 Predominante de linfocitos nodulares

Supone el 5% de todos los casos de LH. Se presenta más en hombres que en mujeres, con una proporción de 3: 1 en caucásicos. Su aparición en adultos se da entre 30 a 35 años. La mayoría de los enfermos debutan con una linfadenopatía periférica localizada, no tienen "síntomas B", la evolución es lenta, y la respuesta al tratamiento es favorable. Se conjeturó que esta variante era análoga a los linfomas de células B de bajo grado. Suele ser negativo para VEB, en menos del 3% pueden progresar a linfoma de células B grandes (Hodgkin et al., 2020).

Es propio la presencia de células denominadas "palomitas de maíz", incrustadas en grandes nódulos de linfocitos B. La inmunotinción es CD20 + y CD30 - (Eichenauer & Engert, 2017).

2.1.5 *Diagnóstico*

2.1.5.1 Manifestaciones clínicas

La mayoría de los pacientes, manifiestan una masa palpable sin síntomas en la región cervical o supraclavicular. Las masas en el mediastino son frecuentes, y a veces se descubren después de la radiografía torácica de rutina. Los pacientes pueden quejarse de molestias en el pecho con tos o sensación de faltar el aire.

Un modo común de presentación es la linfadenopatía indolora, que incrementa progresivamente de tamaño durante meses. Los sitios más comunes de presentación son mediastínica, cervical izquierda y derecha (aproximadamente el 60% de los pacientes). Otros sitios incluyen esplénicos, axilares, abdominales, hiliares o inguinofemorales, en orden de frecuencia.

La enfermedad voluminosa se define por un diámetro transversal de la masa tumoral superior a los 10 cm y confiere un pronóstico peor en la enfermedad en etapa temprana (Shanbhag & Ambinder, 2018).

Los síntomas B (fiebre, escalofríos, diaforesis durante la noche o pérdida de peso inexplicable > 10% del peso) son frecuentes en pacientes con enfermedad avanzada o voluminosa y son factores pronósticos; por lo tanto, están incluidos en el sistema de estadiaje. El prurito severo y persistente en un paciente sin una clara patología cutánea, puede ser una pista precoz de LH clínicamente oculto (Ansell, 2015; Shanbhag & Ambinder, 2018).

La enfermedad extraganglionar puede encontrarse en cualquier órgano, ya sea como una manifestación primaria o metastásica. Y, por consiguiente, manifestar síntomas de acuerdo a la localización.

2.1.5.2 Diagnóstico histopatológico

La aspiración con fina aguja o biopsia con gruesa aguja, frecuentemente muestra hallazgos inespecíficos, dado que se encuentra una baja proporción de células neoplásicas y por la pérdida de datos arquitectónicos. En consecuencia, si la sospecha de LH es elevada, precisa de biopsia por escisión. En el LH clásico es necesario identificar la célula RS, y en el LH de PLN es imprescindible la visualización de células con patrón “palomitas de maíz”.

2.1.5.3 Exámenes de laboratorio

Para el estadiaje del LH se solicitará hemograma, el cual aporta datos como: leucocitosis, linfopenia, y anemia. La velocidad de sedimentación globular (VSG) es útil en el pronóstico en estadios tempranos. Y por último una bioquímica sanguínea que incluye glucosa, función tiroidea, hepática y renal, lactato deshidrogenasa (LDH) y albúmina. No menos importantes serologías virales: virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC), y VIH.

2.1.5.4 Pruebas de imagen

La tomografía axial computarizada de la región cervical, torácica, abdominal y pélvica proporciona dos dimensiones de todas las lesiones que superan los 1,5 cm.

En los estudios tomográficos pueden mostrarse como una extensión directa de ganglios hiliares, o nódulos periféricos pequeños, en algunos casos tienen cavitaciones, otros patrones incluyen masas, consolidaciones masivas y engrosamiento intersticial (Botz & Weerakkody, 2021).

Puede afectar a cualquier hueso, no obstante, los sitios comúnmente afectados son la columna, pelvis, costillas, fémur, y esternón; un hallazgo clásico, es la erosión de la cara anterolateral o anterior de los cuerpos de las vértebras, la cual es provocada por el aumento de tamaño de los ganglios paravertebrales. La vértebra de marfil en adultos sugiere LH, sin embargo, puede producirse por otras causas; otras características son lesiones osteolíticas y expansibles (Rasuli & JQ, 2021)

La tomografía por emisión de positrones (PET/TC) con 18 fluorodesixoglucosa (18-FDG) detecta con precisión la extensión del LH, sobre todo cuando hay afectación extralinfática. En la investigación de Hutchings et al., con 99 participantes, se reportó una sensibilidad que alcanzó el 92,2% para la estadificación ganglionar y el 72,7% para la estadificación extraganglionar, y su especificidad fue el 99%. Además, es útil en la evaluación de la respuesta terapéutica, se ha sugerido PET/TC al final de la primera línea de tratamiento y una provisional durante el tratamiento que generalmente es realizada posterior a los dos primeros ciclos (Kanoun et al., 2018).

Los hallazgos mediante PET/TC se categorizan mediante la escala de Deauville (Tabla 1).

Tabla 1. Escala de Deauville

PUNTAJE	***DESCRIPCIÓN***
1	Sin lesiones hipermetabólicas
2	Lesiones hipermetabólicas con SUV menor al del pool mediastinal
3	Lesiones hipermetabólicas con SUV mayor al del pool mediastinal y menor al hepático
4	Lesiones hipermetabólicas con SUV mayor al hepático

5	Lesiones hipermetabólicas con nuevas o con considerable captación mayor al SUV (2-3 veces mayor al hepático)
X	Lesiones hipermetabólicas nuevas sin relación al linfoma de base.

Tomado y adaptado de: Guía Argentina de Linfomas, 2017.

Elaborado por: Quinte F. (2020)

2.1.5.5 Otras pruebas

La biopsia de médula ósea, no es necesario de forma rutinaria, solo debe ser realizado para aclarar las citopenias o las lesiones dudosas.

La biopsia de hígado tiene rendimiento escaso, que varía entre el 5% y el 10%, por ello no debe solicitarse de forma rutinaria. El estudio histopatológico muestra una inflamación portal y agregados histiocíticos atípicos, pero se requieren de células de RS o de Hodgkin para su diagnóstico (Kohli et al., 2018).

La evaluación cardiológica con electrocardiograma y ecocardiograma es necesaria para el inicio de tratamiento, así como test de embarazo y espirometría.

2.1.6 *Estadificación*

El estadiaje está basado en la clasificación de "Ann Arbor, revisión de Costwolds y criterios actuales de Cheson 2014" (Tabla 2).

Tabla 2. Estadiaje de Ann Arbor

ESTADIO	***DESCRIPCIÓN***
I	Afectación de una única región ganglionar o estructura linfoide (bazo, timo, Waldeyer) con o sin extensión extranodal (E) adyacente.
II	Afectación de dos o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma con o sin extensión al área adyacente extra nodal (E). El mediastino es un solo sitio, los hilios se consideran un

	sitio de cada lado. El número de sitios se indica con un sufijo (ejemplo: II 3)	
III	Afectación de regiones linfáticas o estructuras linfáticas a ambos lados del diafragma	
	III 1	Abdomen superior (esplénico, celíaco, portal)
	III 2	Abdomen inferior (para-aórtico, mesentérico)
IV	Afectación de sitios extra nodales más allá de los indicados como E. Afectación visceral.	

Tomado y adaptado de: Guía Argentina de Linfomas, 2017
Elaborado por: Quinte F. (2020)

"Se consideran 18 regiones ganglionares totales: anillo de Waldeyer (1), supraclavicular derecha (2) e izquierda (3); infraclavicular derecha (4) e izquierda (5); axilar derecha (6) e izquierda (7); hilio pulmonar derecho (8) e izquierdo (9); mediastino (10); hilio hepático (11), Bazo (12); paraaórtica (13); mesenterio (14); ilíaca derecha (15) e izquierda (16), femoral derecha (17) e izquierda (18). Pero se consideran 11 áreas ganglionares totales: 1) cervical derecha, 2) cervical izquierda, 3) axilar derecha, 4) axilar izquierda, 5) mediastínica, 6) abdominal superior, 7) abdominal inferior, 8) ilíaca derecha, 9) ilíaca izquierda, 10) femoral derecha y 11) femoral izquierda" (Madisson, 2017, p109).

Cada estadio de Ann Arbor se divide en: estadio A y B, dependiendo de si presenta "síntomas B". Se otorga la denominación E cuando hay afectación de un solo sitio extra linfático contiguo o cercano a la localización linfática conocida (Alfonso et al., 2017).

De acuerdo a la etapa se clasifican en tres grupos, etapa temprana favorable (estadio I-II sin factores no favorables), etapa temprana no favorable (estadio I-II con cualquier factor desfavorable) y etapa avanzada (estadio III-IV) (Pérez-zúñiga et al., 2019).

2.1.7 *Factores pronósticos*

2.1.7.1 Factores de riesgo no favorables en la enfermedad temprana

La clasificación de riesgo de la Red Nacional Integral de Cáncer (NCCN) cataloga como desfavorable si presentan alguno de los siguientes: masa mediastinal que ocupa más de 1/3 del diámetro del tórax, VSG mayor a 50 mm, "síntomas B", tres o más áreas ganglionares (Alfonso et al., 2017)

2.1.7.2 Factores de riesgo no favorable en enfermedad avanzada (índice de Hasenclever)

En los estadios avanzados los factores de riesgo, permiten clasificar a pacientes con bajo riesgo de fracaso terapéutico, de los de alto riesgo, los que se beneficiarían de tratamientos más intensivos. El International Prognostic Score (IPS) consta de 7 variables independientes de mal pronóstico otorgándole un punto a cada variable: "albúmina menor a 4 g/dL, hemoglobina menos de 10,5 g/dL, sexo masculino, edad igual o mayor de 45 años, estadio IV, leucocitosis igual o mayor de 15 000/mm3, linfocitopenia (menos de 8% de los leucocitos en el recuento diferencial, o menos de 600/mm3 en valores absolutos)"Con un puntaje de 0, la sobrevida libre de progresión (SLP) a 5 años es del 84%, con 5 factores de riesgo la SLP es del 42% (Alfonso et al., 2017).

2.1.8 *Tipo de respuesta*

Se considera respuesta metabólica completa con puntaje 1, 2 y 3 de Deauville en sitios linfáticos o extra linfáticos con o sin masa residual. La respuesta metabólica es parcial cuando las lesiones metabólicas tienen menor metabolismo en comparación con el primer estudio. Los puntajes 4 y 5 de Deauville son considerados sin respuesta metabólica tanto en la PET/TC interin como al final del tratamiento. En el caso de una puntación 4 y 5 de Deaville en el que la captación aumenta respecto al PET/TC basal, interin, como al terminar el tratamiento se considera enfermedad metabólica progresiva (Alfonso et al., 2017).

2.1.9 *Tratamiento*

Los enfermos con LH en estadios localizados pueden estratificarse en dos grupos, favorable y no favorable, de acuerdo a factores pronósticos que inciden en su desenlace.

Tabla 3. Clasificación estadio localizado

	EORT	**GHSG**	**NCIC/ECOG**	**NCCN 2017**
Factores de riesgo	-Masa mediastínica >1/3 del diámetro torácico -Edad ≥50 años -VSG ≥50 sin síntomas B o ≥30 con síntomas B	a) Masa mediastínica >1/3 del diámetro torácico b) Enfermedad extraganglionar c) VSG ≥50 sin síntomas B o ≥30 con síntomas B d) ≥3 áreas ganglionares	-Histología diferente a PL/EN -Edad ≥40 años -VSG ≥50 - ≥4 áreas ganglionares	-Masa mediastínica >1/3del diámetro torácico o cualquier masa 10 cm de >diámetro -VSG ≥50 o cualquier síntoma B - >3 áreas ganglionares - >1 afectación extraganglionar
Favorable	Estadios I-II supra diafragmáticos sin factores de riesgo	Estadios I-II sin factores de riesgo	Estadios I-II sin factores de riesgo	Estadios I-II sin factores de riesgo
Desfavorable	Estadios I-II supra diafragmáticos con ≥1factor de riesgo	Estadios I o IIA con ≥1factor de riesgo Estadio IIB con c) o d) pero sin a) y b)	Estadios I-II con ≥1 factor de riesgo	Estadios I-II con ≥1 factor de riesgo (diferenciando entre enfermedad voluminosa y otros factores de riesgo)

(*) unidades de VSG en mm/1h

Tomado y adaptado de: Guía de Práctica Clínica de GELTAMO, 2019.

Elaborado por: Quinte F (2020)

2.1.9.1 Tratamiento en estadios localizados

Numerosos estudios han demostrado que la quimioterapia (QT) + radioterapia (RT) es más eficiente que solo la RT. Se recomienda dos ciclos de Adriamicina, Sulfato de Bleomicina, Sulfato de Vincristina, Dacarbazina (ABVD) seguidos de 20 Greys (Gy) de RT del campo afectado. Con este esquema se alcanza una supervivencia 96,6% a los 5 años y 94% a los 10 años. La RT podría evitarse en los pacientes que tienen riesgo alto de neoplasia sólida secundaria, y que han alcanzado una PET/TC indicativa de respuesta completa, después de tres a cuatro ciclos de ABVD (Bröckelmann et al., 2018).

Si la PET/TC interim tiene score de Deauville 3-5, se recomienda cuatro ciclos de ABVD + 30 Gy de RT del campo afectado.

El ensayo HD14 del German Hodgkin Study Group, alcanzó una tasa mayor de control de la enfermedad con dos ciclos de "Bleomicina, Etopósido, Doxorrubicina, Ciclofosfamida, Vincristina, Procarbazina y Prednisona (BEACOPP) escalonado", seguidos de dos ciclos de ABVD, la SLP a los 5 años fue el 95,3% versus 89,3%; supervivencia global a 5 años fue 97,2% versus 96,8%, con toxicidad aguda comparable. Si existe contraindicación para uso de BEACOPP escalonado, una alternativa es cuatro ciclos de ABVD (Bröckelmann et al., 2018).

2.1.9.2 Tratamiento en estadios avanzados

En pacientes < 60 años se recomienda dos ciclos de BEACOPP escalonado, seguido de 30 Gy de RT en el campo afectado, al terminar los dos ciclos realizar PET/TC, si existe respuesta metabólica se recomienda completar cuatro ciclos de BEACOPP, en el caso que no se logre la remisión, en total 6 ciclos de BEACOPP.

Los pacientes > 60 años tienen un riesgo alto de toxicidad por lo que se sugiere dos ciclos de ABVD seguido de cuatro a seis ciclos de AVD.

Tabla 4. Definición de estadio avanzado

	EORTC/GELA	**GHSG**	**NCIC/ECOG**
Estadios avanzados	Estadios clínicos III- IV	Estadios clínicos IIB con masa mediastínica o voluminosa o con enfermedad extranodal Estadios clínicos III-IV	Estadios clínicos I-II con enfermedad voluminosa Estadios clínicos III-IV

Tomado y adaptado de: Guía de Práctica Clínica de GELTAMO, 2019.

Elaborado por: Quinte F (2020)

2.1.9.3 Opciones terapéuticas

Los esquemas terapéuticos son: ABVD, BEACOPP (estándar y escalado) y Stanford V. El esquema de tratamiento más utilizado es ABVD durante seis ciclos en virtud de su menor toxicidad aguda y tardía. El esquema de tratamiento BEACOPP/BEACOPP escalado por seis ciclos y evaluación con tomografía por emisión de positrones.

2.1.9.4 Radioterapia complementaria

Los pacientes en fase avanzada y sin masa voluminosa que logran remisión completa tras ABVD o BEACOPP no requieren RT complementaria. En los casos de "bulky" al diagnóstico o de enfermedad residual >2,5 cm según PET/TC, la RT puede considerarse como una opción terapéutica adicional (GELTAMO, 2019, p.28).

2.10 Valoración de la respuesta

Para la evaluación de la respuesta se recomienda realizar PET/TC a las 3 a 4 semanas después de la última QT y hasta 3 meses después de la RT.

El control médico debe incluir el examen físico minucioso y laboratorio cada 4 meses en los 2 años iniciales, semestralmente hasta el quinto año y cada año para controlar la toxicidad tardía. Los estudios de imagen serán solicitados de acuerdo al criterio del clínico. La tomografía no debe ser solicitada de forma rutinaria, pretendiendo disminuir la exposición inútil de radiación.

Los pacientes que hayan recibido la RT cervical deben ser sometidos a control anual de la función tiroidea.

En aquellos que hayan sido tratados con la RT mediastinal se recomienda mamografía anual y evaluación cardiaca (Alfonso et al., 2017).

2.1.9.5 Terapia de rescate después de la recaída o refractariedad

Un 20-40% de los pacientes no mejoran con el tratamiento inicial o sufren recaída. La ausencia de respuesta es menos del 10% en estadios localizados, y puede llegar al 20-25% en los estadios avanzados con ABVD, frente al 10% cuando se emplean protocolos intensivos como BEACOPP escalonado (GELTAMO, 2019).

La mayor parte de los pacientes con enfermedad refractaria o primera recaída se tratan con QT intensiva con Cisplatino, Citarabina, Dexametasona (DHAP), Ifosfamida, Carboplatino y Etopósido (ICE) terapia combinada con Gemcitacina, seguido de trasplante autólogo de células madre (TAPH). En pacientes que no son elegibles para TAPH, se sugiere QT de rescate con o sin RT.

En la segunda recaída se recomienda Brentuximab Vendotin, la tercera recaída debe ser tratada con Pembrolizumab.

Si existe recaída posterior a TAPH se sugiere Brentuximab Vendotin o Pembrolizumab o Nivolumab (van Hende et al., 2018).

2.1.9.6 Tratamiento para LH con predominio linfocitico nodular

Los pacientes en estadio IA y sin factores de riesgo tratados con RT sola han mostrado buena respuesta, con una SLP a 8 años de 91,9% y sobrevida general (SG) a 8 años de 99%.

Los pacientes con LH de PLN, que se acompañen de factores de riesgo o que no estén en estadio IA, deben tratarse como LH clásico.

Las recidivas confirmadas histológicamente, se tratarán con la terapia estándar para LH clásico, seguido de TAPH (Bröckelmann et al., 2018).

CAPÍTULO III

3.1 MATERIALES Y MÉTODOS

3.1.1 *Justificación*

El LH es una neoplasia hematológica, que se presenta con poca frecuencia. La SLP a los 5 años depende del número de factores de riesgo que presentan los pacientes, incluso con los avances en tratamiento, la SLP con 5 factores de riesgo es menor al 50%, por lo tanto, es necesario para el contexto epidemiológico la caracterización de este grupo de pacientes, con el propósito de determinar tendencias, que permitan anticipar desenlaces y toma de decisiones que prolonguen la sobrevida.

El objetivo de este estudio, no es determinar la efectividad de los tratamientos, ni fiabilidad de métodos diagnósticos por ende no serán descritos.

Este estudio contribuirá a determinar tópicos relativos a la presentación clínica, factores de riesgo, valores medios de datos laboratoriales, estadiaje de la enfermedad, clasificación histopatológica, con lo que se conformará una base de caracterización de la población del HECAM, la cual no está vigente.

De manera similar, permitirá describir el tiempo de supervivencia de acuerdo a las variables epidemiológicas, modificación de confusores y cruce de estadios de la enfermedad y los esquemas de tratamientos utilizados, precisando de tal modo un modelo multivariado que permita predecir pronósticos.

Hoy por hoy, los escasos estudios realizados en el Ecuador sobre LH indican la caracterización clínica, epidemiológica, determinación del tiempo transcurrido desde la admisión hasta el diagnostico e inicio de tratamiento, no obstante, no se han realizado estudios epidemiológicos de caracterización mixta o análisis de supervivencia.

Se realizará una descripción epidemiológica multivariada de las variables cualitativas y cuantitativas en pacientes con LH, y se diseñará un modelo de Kaplan –Meier ajustado, lo que posibilita estimar y analizar la supervivencia de los pacientes.

3.2 Problema de investigación

El LH representa un 10% de todos linfomas, de acuerdo a datos del Centro Americano de Cáncer hasta el 2018 se registró 2,6 casos por cada 100 000 habitantes año, y en el 2019 se diagnosticaron 8110 nuevos casos y causó alrededor de 1000 muertes (Cáncer, 2019). Es más frecuente en varones que en mujeres, y no se ha evidenciado que exista asociación de antecedentes familiares y socioeconómicos con la presentación de la enfermedad.

En Europa, la incidencia es de 2,5 a 3 casos por cada 100 000 habitantes, en Estados Unidos de acuerdo a datos de Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) en el periodo 2009-2013 representó el 0,5% de todos los cánceres, 2,6 casos nuevos por año por cada 100 000 habitantes, la supervivencia a los 5 años fue del 86%, con una supervivencia del 91-93% para los estadios precoces.

En Ecuador, de acuerdo a las estadísticas presentadas por el Registro Nacional de Tumores, la tasa de casos nuevos es de 2,9 por cada 100 000 habitantes, y mortalidad del 0, 8% en mujeres y 1, 1% en varones.

Sin embargo, el registro Nacional de canceres no considera factores de riesgo anexos ni curvas de supervivencia que permita describir integralmente esta patología, por lo que es imprescindible la caracterización de éstos pacientes.

3.3 Pregunta de investigación

¿Cuáles son las características epidemiológicas, clínicas, laboratoriales, y de supervivencia de los pacientes con LH atendidos en el HECAM en el periodo 2013-2019?

3.4 Objetivos

3.4.1 *Objetivo General*

Describir las principales características epidemiológicas, clínicas, histopatológicas, de laboratorio y supervivencia de los pacientes con LH atendidos en el HECAM en el periodo enero 2013-diciembre 2019.

3.4.2 *Objetivos Específicos*

- Determinar las características demográficas y epidemiológicas de los pacientes diagnosticados con LH en el HECAM.

- Identificar las características clínicas y valores de laboratorio al momento de diagnóstico de los pacientes con LH en el HECAM.

- Detallar los subtipos histológicos y estadíos clínicos de los pacientes con LH en el HECAM.

- Categorizar a los pacientes con LH de acuerdo a la respuesta de tratamiento en remisión parcial, remisión completa, progresión.

- Analizar mediante un modelo predictivo con ajuste de variables confusoras, la supervivencia de los pacientes con LH tratados con diferentes esquemas terapéuticos en el HECAM.

3.5 Hipótesis

Este estudio no determina relación causa – efecto, sino la descripción epidemiológica y supervivencia de los pacientes con LH, por tanto, no se determinará hipótesis.

3.6 Operacionalización de variables

Tabla 5*. Variables*

Variable	Definición conceptual	Indicador definición operacional	Naturaleza de la variable	Escala de medidas
Edad	Periodo comprendido entre la fecha de nacimiento del paciente (cédula de identidad) y el tiempo actual.	1. 18 a 30 años 2. 31 a 40 años 3. 41 a 50 años 4. 51 a 60 años 5. 61 a 70 años 6. 71 a 80 años 7. >81 años	Cuantitativa	Media, mediana, moda, desviación estándar
Género	Fenotipo biológico documentado en la cédula de identidad del paciente	1.Femenino 2.Masculino	Cualitativa dicotómica	Frecuencia absoluta y relativa (proporción)
Etnia	Características físicas distintivas de una población especifica.	1.Mestizo 2.Afroecuatoriano 3. Indígena 4. Blanco 5. Otros	Cualitativa nominal policotómica	Frecuencia absoluta y relativa (porcentaje)
Lugar de procedencia	Lugar donde se encuentra establecido	1. Costa 2. Sierra	Cualitativa nominal policotómica	Frecuencia absoluta y relativa (porcentaje)

		3. Oriente 4. Región insular		
Comorbilidades previas	Patologías o condiciones clínicas que presenta el paciente previo a diagnóstico de Linfoma Hodgkin	1. Artritis Reumatoidea 2. Lupus eritematoso sistémico 3.Sarcoidosis 4. Otras.	Cualitativa nominal policotómica	Frecuencia absoluta y relativa (porcentaje)
Tratamiento inmunosupresor	Tratamiento utilizado para comorbilidad autoinmune	1. Si 2.No	Cualitativo nominal dicotómica	Frecuencia absoluta y relativa (porcentaje)
Antecedentes familiares de Neoplasias	Familiares con Linfoma Hodgkin	1. Si 2. No	Cualitativo nominal dicotómica	Frecuencia absoluta y relativa (porcentaje)
Síntomas B	Fiebre, pérdida de peso y diaforesis	**1.** Si **2.** No	Cualitativo nominal dicotómica	Frecuencia absoluta y relativa (porcentaje)

Sintomatología de debut	Referencia subjetiva que da un enfermo de la percepción que reconoce como anómala o causada por un estado patológico o una enfermedad, y hallazgos al examen físico realizado por el médico	**1.** Síntomas B **2.** Prurito **3.** Dolor abdominal **4.** Dolor lumbar **5.** Hepatomegalia **6.** Esplenomegalia **7.** Dolor óseo **8.** Adenomegalia **9.** Fatiga	Cualitativo nominal policotómica	Frecuencia absoluta y relativa (porcentaje)
Leucocitos	Grupo de célula sanguínea que se origina en la médula ósea y que reide en la sangre y los tejidos linfáticos	Valor normal: 4,5 - 10 K/µL	Cuantitativa continua	Proporción media mediana moda
Linfocitos T	un tipo de glóbulo blanco constituye del sistema inmunitario	Valor normal 1,0-4,0 K/µL	Cuantitativa continua	Proporción media mediana moda
Hemoglobina	Proteína del interior de los eritrocitos que transporta oxígeno desde los pulmones a los tejidos y órganos.	Valor normal Hombres: 13.3- 18 g/dL Mujeres: 11,7 - 15,7 g/dl	Cuantitativa continua	Proporción media mediana moda
Plaquetas	Fragmentos citoplasmáticos, irregulares, carentes de núcleo que intervienen en la cascada de coagulación. precursoras, los megacariocitos	Valor normal 130 - 400 K/µL	Cuantitativa continua	Proporción media mediana moda
Albumina	Proteína animal y vegetal, forma parte del plasma	Valor normal 3,4-5,4 g/Dl	Cuantitativa continua	Proporción media mediana moda
Creatinina	Producto de desecho que se origina en los músculos	Valor normal 0,6- 1,0 mg/Dl	Cuantitati-va continua	Proporción media mediana moda

Clasificación:	Categorización de acuerdo Ann Arbor	1.”Afectación de una única región ganglionar o estructura linfoide (ej: bazo, timo, anillo Waldeyer)” 2. “Afectación de dos o más regiones en el mismo lado del diafragma” 3. “Afectación de regiones linfáticas o estructuras linfáticas a ambos lados del diafragma” 4. “Afectación de sitios extranodales”	Cualitativo nominal policotomica	Frecuencia absoluta y relativa (porcentaje)
Enfermedad voluminosa	Más de 1/3 de la masa del tórax	1. Si 2. No	Cualitativo nominal dicotómica	Frecuencia absoluta y relativa (porcentaje)
Clasificación REAL/OMS	Clasificación histológica	1. LH nodular de predominio linfocitico 2. Rico en linfocitos 3. Esclerosis nodular 4. Celularidad mixta 5. Depleción linfocitaria	Cualitativo nominal policotómica	Frecuencia absoluta y relativa (porcentaje)
Tratamiento de	Fármacos empleados para aliviar la enfermedad	**1.** ABVD (adriamicina,	Cualitativo ordinal	Media, mediana, moda, desviación estándar

primera línea		bleomicina, vinblastina, dacarbazina) **2.** Otros		
Respuesta al tratamiento de primera línea	Desaparición, regresión o progresión de lesiones tumorales de acuerdo a criterios de Lugano	1.Remisión completa 2. Remisión parcial 3. Progresión	Cualitativo nominal policotómica	Frecuencia absoluta y relativa (porcentaje)
Recibió tratamiento de segunda línea	Alternativa de tratamiento si hay remisión parcial o progresión de la enfermedad con el tratamiento de primera línea	**1.** Si **2.** No	Cualitativo nominal dicotómica	Frecuencia absoluta y relativa (porcentaje)

Tratamiento de segunda línea	Segundo grupo de fármacos empleados para aliviar la enfermedad	**1.** ICE(Ifosfamida, carboplatino, etoposido) **2.** DHAP (citarabina, cisplatino, dexametasona) **3.** ESHAP (Etopósido, metilpresnisolona, citarabina, cisplatino) **4.** Otros	Cualitativo nominal policotómica	Frecuencia absoluta y relativa (porcentaje)
Respuesta a tratamiento de segunda línea	Desaparición, regresión o progresión de lesiones tumorales de acuerdo a criterios de Lugano	1.Remisión completa 2. Remisión parcial 3. Progresión	Cualitativo nominal policotómica	Frecuencia absoluta y relativa (porcentaje)
Recibió tratamiento de tercera línea	Alternativa de tratamiento si hay remisión parcial o progresión de la enfermedad con el tratamiento de segunda línea	**1.** Si **2.** No	Cualitativo nominal dicotómica	Frecuencia absoluta y relativa (porcentaje)
Tratamiento de tercera línea	Tercer grupo de fármacos empleados para aliviar la enferme dad	**1.** Brentuximab **2.** Otros	Cualitativo nominal dicotómica	Frecuencia absoluta y relativa (porcentaje)
Respuesta a tratamien to de tercera línea	Desaparición, regresión o progresión de lesiones tumorales de acuerdo a criterios de Lugano	1.Remisión completa 2. Remisión parcial 3. Progresión	Cualitativo nominal policotómica	Frecuencia absoluta y relativa (porcentaje)

Radioterapia	Tratamiento adyuvante a la quimioterapia	**1.** Si **2.** No	Cualitativo nominal dicotómico	Frecuencia absoluta y relativa (porcentaje)
Condición	Estado vital de paciente al terminar el periodo de estudio	1. Vivo 2. Muerto	Cualitativo dicotómico	Frecuencia absoluta y relativa (porcentaje)
Antecedente de VIH	Infección por VIH	1. Si 2. No	Cualitativo nominal dicotómico	Frecuencia absoluta y relativa (porcentaje)
Fecha de diagnóstico	Fecha en la cual se detecto por primera vez la enfermedad	Dia-mes-año	Cuantitati-va discreta	Proporción media mediana moda
Fecha de última valoración	Fecha de ultimo control de la enfermedad	Dia-mes-año	Cuantitati-va discreta	Proporción media mediana moda
Fecha de muerte	Fecha de deceso	Dia-mes-año	Cuantitativa discreta	Proporción media mediana moda

Elaborado por: Quinte F. (2020)

3.7 Tipo de diseño e investigación

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, de corte transversal.

3.8 Población de estudio

Los pacientes que se incluyeron en el estudio fueron varones y mujeres mayores de 18 años con el diagnóstico LH, que acudieron al HECAM, de la ciudad de Quito, desde enero del 2013 hasta diciembre 2019, de acuerdo al registro de estadística del Hospital existen 110 pacientes.

3.9 Muestra

La muestra se formó por 73 pacientes, en los que se utilizó un muestreo no probabilístico por conveniencia, de los pacientes que cumplieron criterios de inclusión para el estudio.

3.10 Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico histopatológico de LH atendidos en el HECAM, que sean mayores de 18 años.
- Pacientes diagnosticados con LH desde enero 2013 hasta diciembre del 2019.
- Pacientes con diagnóstico de LH que recibieron tratamiento.

3.11 Criterios de exclusión

- Menores de 18 años
- Pacientes con Linfomas No Hodgkin
- Pacientes que carezcan de datos útiles para el estudio
- Pacientes que recibieron tratamiento en otras instituciones de salud.
- Pacientes que fueron diagnosticados en otras casas de salud.

3.12 Técnicas e instrumentos de recolección de muestra

3.12.1 *Recolección y organización de datos*

Se solicitó acceso a las historias clínicas al Centro de Enseñanza e Investigación del HECAM, posterior a lo cual se hizo revisión de las fichas clínicas electrónicas de los pacientes con LH, que fueron atendidos por el servicio de Hematología y Oncología clínica. Se revisó 10 historias clínicas por día, desde las 10h00 a 16h00. Los datos fueron ingresados en Excel.

3.12.2 *Procedimientos de diagnóstico e intervención*

Éste estudio no requirió estudios diagnósticos ni terapéuticos, ya que se basó en la revisión de historias clínicas electrónicas.

3.12.3 *Plan de análisis de datos*

Los datos obtenidos para cada variable fueron analizados por estadística descriptiva e inferencial.

3.12.4 *Estadística inferencial*

En el análisis bivariado para comparar las proporciones de variables cualitativas se utilizaron tablas de 2 x 2. Para la interpretación estadística se empleó la prueba de Chi-cuadrado y el odds ratio (OR). El valor de p como medidas de significancia fue menor de 0,05, y para el análisis de supervivencia se empleó el método de Kaplan – Mier.

3.13 Aspectos bioéticos

En el presente estudio no se realizó ninguna participación experimental con los pacientes.

3.14 Propósito

Determinar las características más prevalentes de los pacientes con LH, atendidos en el servicio de Hematología – Oncología del HECAM.

3.15 Procedimiento

Los datos como nombres, edad, género, manifestaciones clínicas, estudios de laboratorio y de imagen, se recolectaron de las historias clínicas de cada uno de los sujetos, lo que se manejó únicamente por los investigadores, para evitar violar los derechos de cada paciente, cuyos nombres fueron codificados.

3.16 Confidencialidad de la información

Con el objetivo de proteger la confidencialidad de los datos recolectados de las historias clínicas, se omitió datos personales identificables o cualquier información que pudiese traducirse en la identificación de las mismas. Además, los datos fueron ingresados mediante codificación.

3.17 Consentimiento informado

El presente estudio es retrospectivo por ende no requiere consentimiento informado

CAPÍTULO IV

4. RESULTADOS

En el presente estudio se incluyó a 73 pacientes con diagnóstico de LH, que fueron examinados y tratados en el HECAM, los cuales, tenían historias clínicas con datos de interés para el estudio.

4.1.1 *Análisis univariado*

4.1.1.1 Caracterización epidemiológica y clínica de la población de estudio

Se incluyeron un total de 73 pacientes con diagnóstico de LH de los cuales el 58,9% fueron del género masculino. La moda de edad de los participantes fue de 34 años, y el 26% de los participantes tuvieron edad entre 61-70 años.

El 93,2% se auto identificaron como mestizos, el 89% residían en la región Sierra, de los cuales la mayoría corresponde a Pichincha (Tabla 6).

Tabla 6. Caracterización sociodemográfica de pacientes con Linfoma de Hodgkin

Variable	**N**	**%**
Sexo		
Femenino	30	41,1%
Masculino	43	58,9%
Edad		
18 a 30 años	12	16,4%
31 a 40 años	17	23,2%
41 a 50 años	6	8,2%
51 a 60 años	6	8,2%
61 a 70 años	19	26,0%

71 a 80 años	10	13,6%
>81 años	3	4,1%
Etnia		
Mestizo	68	93,2%
Afroecuatoriano	3	4,1%
Indígena	1	1,4%
Blanco	1	1,4%
Lugar de residencia		
Costa	7	9,6%
Sierra	65	89,0%
Oriente	1	1,4%

Fuente: Sistema AS400 (Hospital Carlos Andrade Marín)

Elaborado por: Quinte F. (2020)

El 75,3% de los participantes no presentaron enfermedades previas al diagnóstico de LH. El 75,3% de los pacientes fueron realizados tamizaje para VIH y el 4,1% tuvieron reactivas para éste virus. El 9,6% recibían tratamiento con inmunosupresores. El 9,6% presentaron antecedentes familiares de Neoplasias (Tabla 7).

Tabla 7. Antecedentes patológicos personales, familiares de pacientes con Linfoma de Hodgkin

Variable	**N**	**%**
Comorbilidades previas		
Enfermedades autoinmunes	2	2,8%
Virus de Inmunodeficiencia Adquirida	3	4,1%
Diabetes mellitus	4	5,4%
Hipertensión arterial	3	4,1%
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	2	2,7%
Neoplasias	4	5,4%
Ninguno	55	75,3%

Tratamiento con inmunosupresores		
Si	7	9,6%
No	66	90,4%
Antecedente familiar de Neoplasias		
Si	7	9,6%
No	66	90,4%

Fuente: Sistema AS400 (Hospital Carlos Andrade Marín)

Elaborado por: Quinte, F. (2020)

Al momento del diagnóstico el 67,1% de los pacientes manifestaron síntomas B, el 20,5% adenomegalias. El 6,8% mostró masa Bulky (Tabla 8).

Tabla 8. Manifestaciones clínicas y hallazgos de imagen de los pacientes con Linfoma de Hodgkin

Variable	**N**	**%**
Presencia de Síntomas B*		
Si	49	67,1%
No	24	32,9%
Manifestaciones clínicas al debut		
Síntomas B	49	67,1%
Prurito	1	1,4%
Dolor abdominal	2	2,7%
Dolor lumbar	1	1,4%
Hepatomegalia	0	0,0%
Esplenomegalia	0	0,0%
Dolor óseo	1	1,4%
Adenomegalia	15	20,5%
Fatiga	4	5,4%
Presencia de "bulky"		
Si	5	6,8%

No	68	93,2%

Fuente: Sistema AS400 (Hospital Carlos Andrade Marín)

Elaborado por: Quinte, F. (2020)

En cuanto a los parámetros de laboratorio, el promedio de conteo de leucocitos fue de 6,690 células/µL, sus rangos estuvieron entre 3,650 a 9,730 células/µL. El promedio de linfocitos fue de 1,537 células/µL, con rangos entre 0,660 – 2,40 células/µL (Tabla 9).

La media de hemoglobina fue de 13,10 g/dL, donde el mínimo fue 10,61 g/dL y el máximo 15,89 g/dL. En los participantes que sobrevivieron, la media de hemoglobina fue de 13,61 g/dL y 11,94 g/dL en los fallecidos, evidenciándose diferencias significativas entre ambas medias (p=0,008). El conteo general de plaquetas fue de 354,191 células/µL, con un contaje mínimo de 300,53 células/µL y máximo de 407,85 células/µL (Tabla 9).

El valor promedio de albúmina sérica fue de 3,53 g/dL, con rangos entre 2,7 y 4,3 g/dL. En los sobrevivientes la media de albúmina fue de 3,70 g/dL (rangos entre 2,91- 4,49 g/dL) y de 3,16 g/dL (rangos entre 2,33 - 3,99 g/dL) en los fallecidos, encontrándose diferencias significativas en las medias en ambos grupos (p=0,010). (Tabla 9).

Tabla 9. Análisis de medias de parámetros de laboratorio en pacientes con Linfoma de Hodgkin

Parámetro	**Estado**	**Media**	**DE±**	**t***	**p***
Leucocitos (células/µL x 10^3)	Vivo	6,77	3,03	0,320	0,750
	Muerto	6,52	3,16		
Linfocitos (células/µL x 10^3)	Vivo	1,64	0,79	1,508	0,136
	Muerto	1,31	1,01		
Hemoglobina (g/dL)	Vivo	13,61	2,39	2,747	0,008
	Muerto	11,94	2,38		
Plaquetas (células/µL x 10^3)	Vivo	403,55	630,78	1,200	0,234
	Muerto	239,77	143,22		
Albúmina (g/dL)	Vivo	3,70	0,79	2,636	0,010

	Muerto	3,16	0,83		
Creatinina (mg/dL)	Vivo	1,05	1,14	-0,703	0,484
	Muerto	1,27	1,50		

**T de Student para muestras independientes*
Fuente: Sistema AS400 (Hospital Carlos Andrade Marín)
Elaborado por: Quinte, F. (2020)

4.1.2 *Análisis bivariado*

4.1.2.1 Relación entre las variables sociodemográficas con la mortalidad

El 38,3% de los pacientes fallecidos tuvieron una edad entre 61 -70 años, mientras que, los sobrevivientes tuvieron un rango de edad entre 31 a 40 años, lo cual correspondió al 28,8%; no obstante, no se evidencia asociación estadísticamente significativa entre la edad y la mortalidad (p=0,111) (Tabla 10).

El 63,6% y 36,4 % de los fallecidos en el seguimiento fueron del sexo masculino y femenino respectivamente, sin encontrarse asociación estadísticamente significativa entre el sexo y la mortalidad (p=0,11) (Tabla 10).

Tabla 10. Relación entre las variables sociodemográficas con la mortalidad

Variable	**Estado**				**χ^2**	**p***
	Vivo		**Muerto**			
	n	**%**	**N**	**%**		
Edad						
18 a 30años	11	21,5%	1	4,7%		
31 a 40 años	15	28,8%	2	9,5%		
41 a 50 años	4	7,6%	2	9,5%	4,405	0,111
51 a 60 años	3	5,7%	3	14,2%		
61 a 70 años	11	21,5%	8	38,3%		
71 a 80 años	6	11,5%	4	19,7%		

Mayor a 81 años	2	3,8%	1	4,7%		
Sexo						
Femenino	22	43,1%	8	36,4%	0,291	0,589
Masculino	29	56,9%	14	63,6%		
Antecedente familiares de neoplasias						
Si	6	11,8%	1	4,5%	0,924	0,336
No	45	88,2%	21	95,5%		
Comorbilidades						
Con comorbilidades	11	21,6%	7	31,8%	2,485	0,478
Sin comorbilidades	40	78,4%	15	68,2%		
Tratamiento con inmunosupresores						
Si	6	11,8%	1	4,5%	0,924	0,336
No	45	88,2%	21	95,5%		

**Chi Cuadrado de Pearson*
Fuente: Sistema AS400 (Hospital Carlos Andrade Marín)
Elaborado por: Quinte, F. (2020)

4.1.2.2 Relación entre las características clínicas con la mortalidad

El 77,3% de los participantes fallecidos tenían síntomas B, y el 62,7% de los sobrevivientes también manifestaron estos síntomas, sin hallarse relación con la mortalidad (p=0,225). El 7,8% de los sobrevivientes y el 4,5% de los fallecidos presentaron la denominada masa Bulky, sin encontrarse asociación con la mortalidad (p=0,609) (Tabla 11).

Tabla 11. *Relación entre las variables clínicas con la mortalidad*

Variable	**Estado**				**χ^2**	**p***
	Vivo		**Muerto**			
	N	**%**	**N**	**%**		
Síntomas B						
Sí	32	62,7%	17	77,3%	1,47	0,225

No	19	37,3%	5	22,7%		
Bulky						
Si	4	7,8%	1	4,5%	0,262	0,609
No	47	92,2%	21	95,5%		

**Chi Cuadrado de Pearson*
Fuente: Sistema AS400, Hospital Carlos Andrade Marín
Elaborado por: Quinte, F. (2020)

4.1.2.3 Relación entre la variante histológica con la mortalidad

El tipo histológico más frecuente fue la CM representando 43,8%, seguido de la variante EN 28,7%. Los pacientes que más fallecieron presentaron las variantes histológicas de CM, seguido de depleción linfocitaria (50% y 27,3% respectivamente). Los participantes que más sobrevivieron, fueron los tipos histológicos de CM y EN (41,2% en ambos casos), sin encontrarse asociación estadísticamente significativa entre el tipo histológico y la mortalidad general (p=0,460) (Tabla 12).

Tabla 12. Relación entre el tipo histológico con la mortalidad en pacientes con Linfoma de Hodgkin

Variable	**Estado**				**χ^2**	**p***
	Vivo		**Muerto**			
	n	**%**	**N**	**%**		
Clasificación histológica						
Nodular de predominio linfocítico	5	9,8%	4	18,2%	3,620	0,460
Rico en linfocitos	1	2,0%	1	4,5%		
Esclerosis nodular	21	41,2%	6	27,4%		
Celularidad mixta	21	41,2%	11	50,0%		
Depleción linfocitaria	3	5,9%	0	0,0%		

**Chi Cuadrado de Pearson*
Fuente: Sistema AS400 (Hospital Carlos Andrade Marín)
Elaborado por: Quinte, F. (2020)

Al considerar el género de los participantes, se evidencia que la variante de PLN se presentó en el 20,9% del grupo masculino, mientras que, en el 50% de las pacientes mujeres, la variante más frecuente fue la CM, encontrándose una diferencia significativa en las frecuencias de variantes histológicas entre género (p=0.034) (Tabla 13).

Tabla 13. *Relación entre sexo y la variante histológica en pacientes con Linfoma de Hodgkin*

Variable	**Sexo**				**χ^2***	**p***
	Femenino		**Masculino**			
	N	**%**	**n**	**%**		
Clasificación Histológica						
Nodular de predominio linfocítico	0	0,0%	9	20,9%	10,399	0,034
Rico en linfocitos	2	6,7%	0	0,0%		
Esclerosis nodular	11	36,7%	16	37,2%		
Celularidad mixta	15	50,0%	17	39,5%		
Depleción linfocitaria	2	6,7%	1	2,3%		

**Chi Cuadrado de Pearson*
Fuente: Sistema AS400 (Hospital Carlos Andrade Marín)
Elaborado por: Quinte, F. (2020))

4.1.2.4 Relación entre la etapa de la enfermedad con la mortalidad

El 35,6% de los pacientes presentó estadio II, y el 28,7% estadio III. La mayoría de los pacientes sobrevivientes tuvieron estadio II y III (39.2% y 29.4% respectivamente), mientras que, los pacientes fallecidos presentaron con mayor frecuencia el estadio IV enfermedad (40.9%), sin una relación estadísticamente significativa entre el estadio con la mortalidad general (Tabla 14).

Tabla 14. *Relación entre el estadio de la enfermedad con la mortalidad*

Variable	**Estado**		**χ^2**	**p***
	Vivo	**Muerto**		

	n	%	N	%		
Clasificación Ann-Arbor						
Estadio I	5	9,8%	1	4,5%	3,255	0,354
Estadio II	20	39,2%	6	27,3%		
Estadio III	15	29,4%	6	27,3%		
Estadio IV	11	21,6%	9	40,9%		

**Chi Cuadrado de Pearson*
Fuente: Sistema AS400 (Hospital Carlos Andrade Marín)
Elaborado por: Quinte, F. (2020)

4.1.2.5 Relación entre el tratamiento y la mortalidad

El 83,6% de los pacientes fueron tratados con ABVD como primera línea de tratamiento. El 96,1% de los sobrevivientes recibieron ABVD, mientras que el 45, 5% de los fallecidos tuvo otro tratamiento como: medidas paliativas, medicina alternativa, lo cual se relaciona de forma significativa con la mortalidad (p=0,001). Con el tratamiento de primera línea el 9,8% presentó progresión de la enfermedad, al contraste con el 81,8% de los que fallecieron, mostrando una relación significativa entre la respuesta al tratamiento de primera línea y la mortalidad general (p=0.003) (Tabla 15).

En el 9,5% de los pacientes se utilizó tratamiento de segunda línea, sin relacionarse con la mortalidad general. El 5,4 % y 4,1% fueron tratados con ESHAP e ICE respectivamente. El 30,1% recibieron además radioterapia, sin evidenciarse relación con la mortalidad general (p=0.726) (Tabla 15).

Tabla 15. Relación entre el tratamiento recibido y la mortalidad en pacientes con Linfoma de Hodgkin

Variable	**Estado**				**χ^2**	**p*****
	Vivo		**Muerto**			
	N	**%**	**N**	**%**		
Tratamiento de primera línea						
ABVD*	49	96,1%	12	54,5%	19,301	0,001
Otro	2	3,9%	10	45,5%		

Respuesta a tratamiento de primera línea						
Remisión completa	43	84,3%	2	9,1%		
Remisión parcial	3	5,9%	2	9,1%	39,638	0,003
Progresión	5	9,8%	18	81,8%		
Uso de tratamiento de segunda línea						
Sí	5	9,8%	2	9,1%	0,009	0,924
No	46	90,2%	20	90,9%		
Tratamiento de segunda línea**						
ICE	2	33,3%	1	50,0%		
DHAP	1	16,7%	0	0,0%	0,444	0,801
ESHAP	3	50,0%	1	50,0%		
Respuesta a tratamiento de segunda línea						
Remisión completa	1	20,0%	0	0,0%		
Remisión parcial	2	40,0%	0	0,0%	2,1	0,35
Progresión	2	40,0%	2	100,0%		
Radioterapia						
No	35	68,6%	16	72,7%	0,123	0,726
Si	16	31,4%	6	27,3%		

ABVD: adriamicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina, **ICE: ifosfamida, carboplatino, etopósido, DHAP: citarabina, cisplatino, dexametasona, ESHAP: etopósido, metilprednisolona, citarabina, cisplatino.*Chi Cuadrado de Pearson*

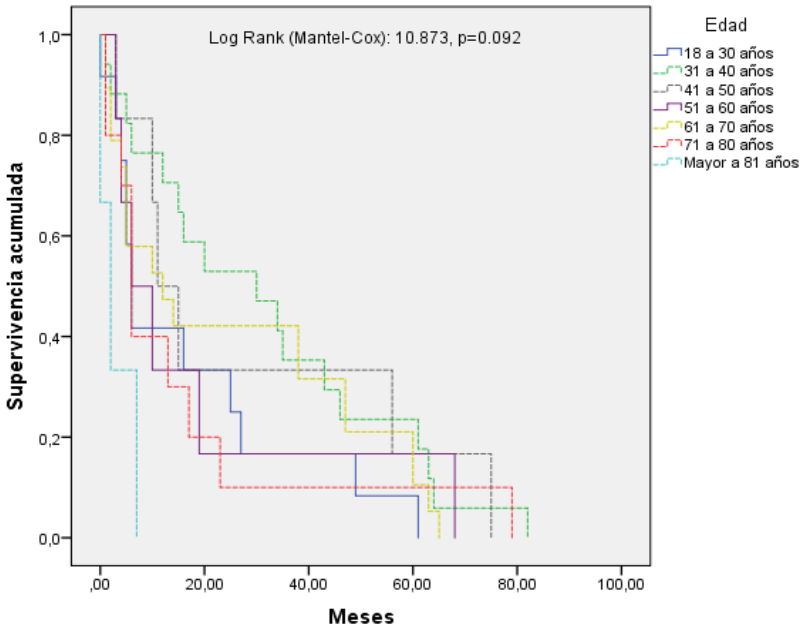
Fuente: Sistema AS 400 (Hospital Carlos Andrade Marín)

Elaborado por: Quinte, F (2020)

4.1.3 *Análisis de supervivencia*

En las curvas de supervivencia, se muestra que al menos el 60% de pacientes mayores a 81 años, han fallecido en los primeros 5 meses de seguimiento. En el grupo de pacientes entre los 31 a 40 años, el 60% falleció en un lapso de 40 meses de seguimiento, mientras que, entre el 70 a 74% de pacientes entre los 41 a 60 años falleció en los 30 meses de seguimiento. Al analizar los estratos, no se evidencia una asociación clara entre la edad y la tasa final de supervivencia (p=0.092) (Gráfico 1).

Gráfico 1. Análisis de supervivencia en función de la edad

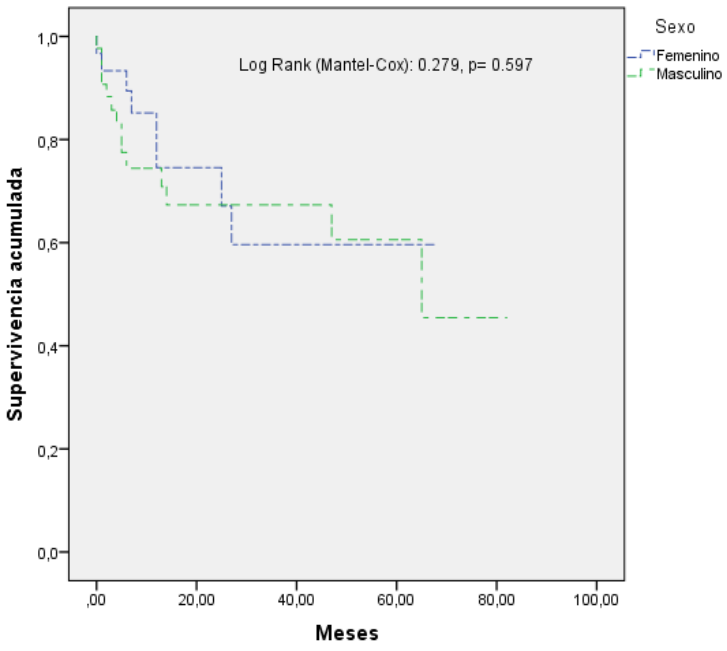


Fuente: Sistema AS400 (Hospital Carlos Andrade Marín)

Elaborado por: Quinte, F. (2020)

En las curvas de supervivencia, se muestra una relación paralela de supervivencia acumulada hasta 45 meses de seguimiento, en la que al menos el 60% de los pacientes tanto del género masculino como femenino han sobrevivido. Sin embargo, hacia el mes 60 de seguimiento, hay un incremento en la mortalidad del 16,7% en las pacientes de género femenino. Dada la relación en función de las medias de supervivencia y de la evolución hacia los 60 meses de seguimiento, no se evidencia una relación significativa entre el sexo y la tasa de supervivencia final (Gráfico 2).

Gráfico 2. Análisis de supervivencia en función del sexo

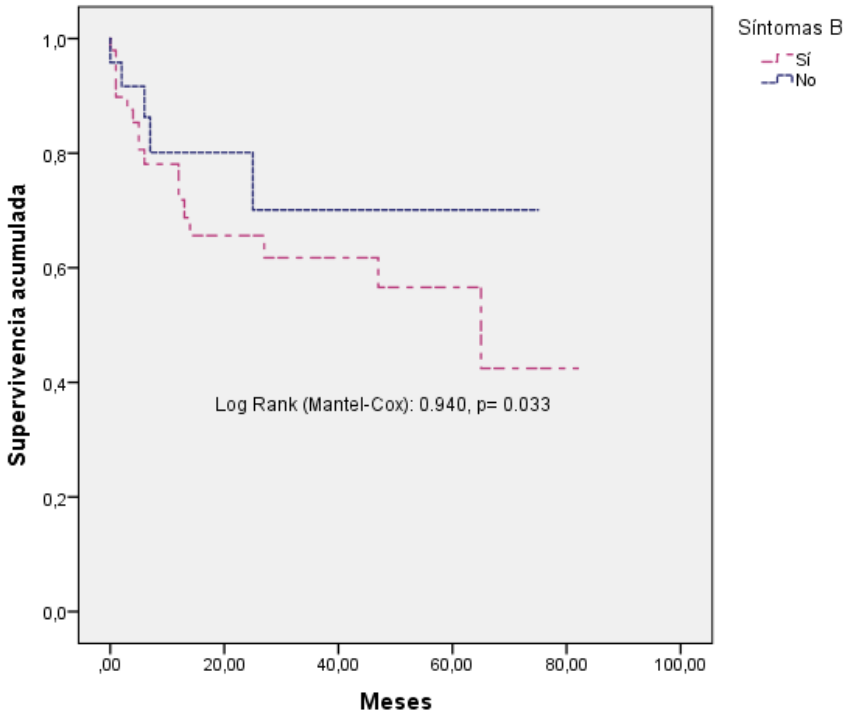


Fuente: Sistema AS400 (Hospital Carlos Andrade Marín)

Elaborado por: Quinte, F. (2020)

En el caso de la relación con los síntomas B, las curvas de supervivencia fueron equidistantes hasta los 18 meses de seguimiento, pues a partir de dicho mes se evidencia un incremento de la mortalidad en los pacientes con esta sintomatología en un 20,1%. Hacia los 30 meses de seguimiento, el 60% de pacientes con síntomas B ha sobrevivido, en tanto que, el 72% de los pacientes sin síntomas B han sobrevivido. Hacia los 80 meses de seguimiento, solo el 40% de pacientes con síntomas B ha sobrevivido, mientras que, el 71% de aquellos que no tenían síntomas B sobrevivieron. Se evidencia una relación significativa entre la presencia de síntomas B y la supervivencia final en pacientes con LH (p=0.033) (Gráfico 3).

Gráfico 3. Análisis de supervivencia en función a la presencia de síntomas B

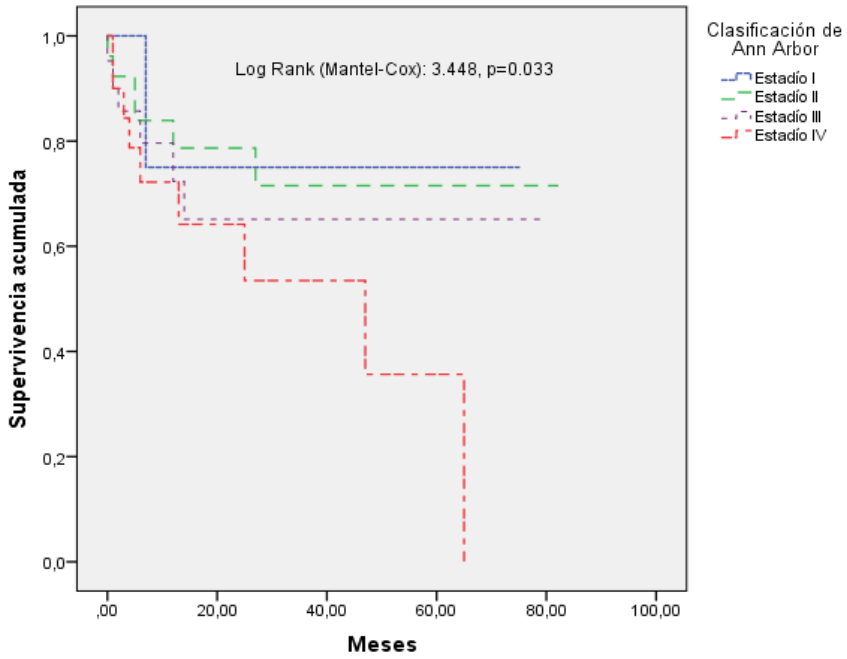


Fuente: Sistema AS400 (Hospital Carlos Andrade Marín)

Elaborado por: Quinte, F. (2020)

La evolución de la tasa de supervivencia, entre los diversos estadios tiende a ser similar hasta los 15 meses de seguimiento, en el que se evidencia un rango de sobrevida entre 75 a 83,4%. Hacia los 20 meses, los pacientes con el estadio III y IV muestran un incremento en la mortalidad en un 19,4% y 19,8% respectivamente; sin embargo, hacia los 40 meses de seguimiento, el incremento en la mortalidad se acrecienta en pacientes con el estadio IV alcanzando una mortalidad del 47,9%. Hacia los 60 meses de seguimiento un 38,9% de pacientes con el estadio IV ha sobrevivido. Hay una relación significativa entre el estadio y la media final de supervivencia (p=0.033) (Gráfico 4).

Gráfico 4. Análisis de supervivencia en función al estadio de la enfermedad

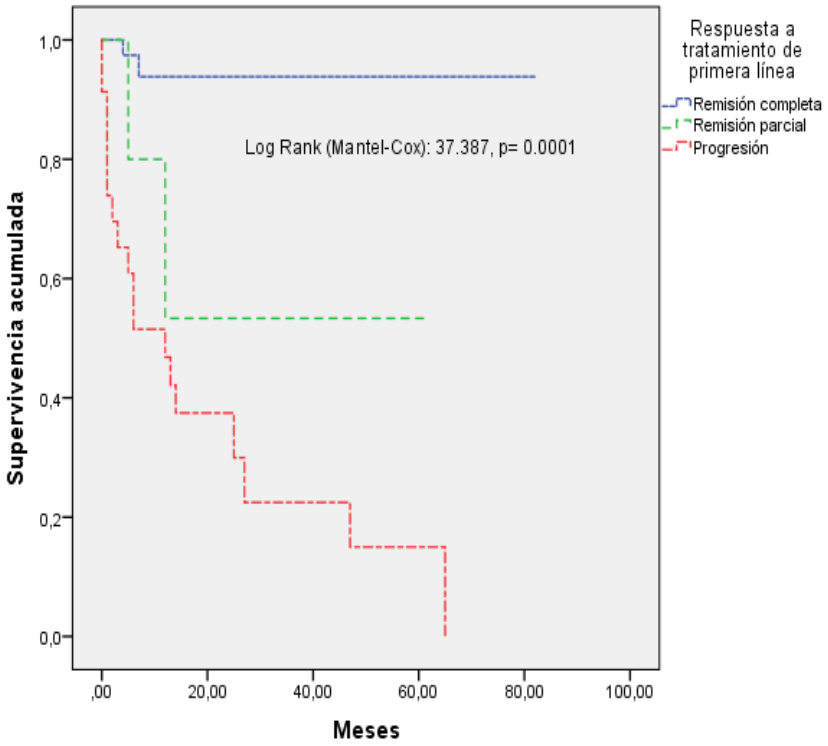


Fuente: Sistema AS400 (Hospital Carlos Andrade Marín)

Elaborado por: Quinte, F. (2020)

Las curvas de supervivencia muestran diferencias incluso desde el inicio del seguimiento. Hacia los primeros 5 meses de seguimiento al menos el 30% de los pacientes con progresión de la enfermedad falleció, mientras que el 20% de los pacientes con remisión parcial falleció en este periodo. En el grupo de remisión completa, solo el 10% de pacientes falleció, cuya tendencia se mantiene hasta el final del seguimiento. Hacia los 40 meses de seguimiento, solo el 20% de pacientes con progresión de la enfermedad ha sobrevivido, en tanto que, el 52,2% de pacientes con remisión parcial ha sobrevivido. Hay una relación directa y significativa entre la respuesta al tratamiento de primera línea y la SG (p=0.0001) (Gráfico 5).

Gráfico 5. Análisis de supervivencia en función a la respuesta al tratamiento de primera línea

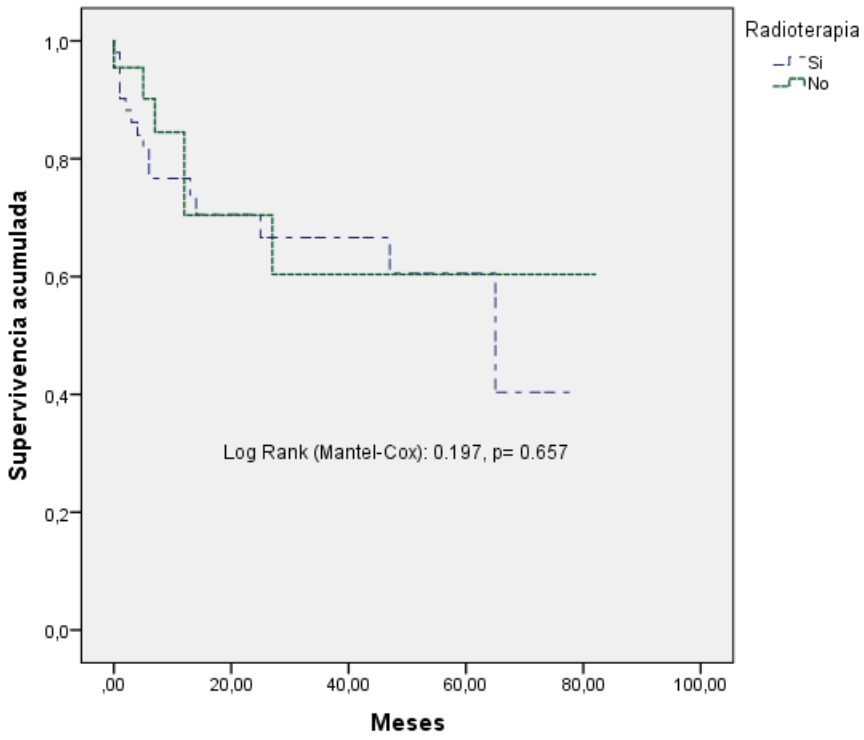


Fuente: Sistema AS400 (Hospital Carlos Andrade Marín)

Elaborado por: Quinte, F. (2020)

Las curvas de supervivencia son bastante semejantes tanto en pacientes sometidos a radioterapia como aquellos no beneficiarios. Hacia los 20 meses de seguimiento, la sobrevida en ambos casos es de alrededor del 70%, misma que se reduce hacia los 50 meses de seguimiento hasta el 60%. No se evidencia una relación entre el uso de radioterapia en el tratamiento y la sobrevida final de los pacientes con LH (p=0.657) (Gráfico 6).

Gráfico 6. Análisis de supervivencia en función al uso de radioterapia



Fuente: Sistema AS400 (Hospital Carlos Andrade Marín)

Elaborado por: Quinte, F. (2020)

Al analizar la supervivencia de los pacientes, se obtuvo una media general de 52,8 meses (IC95%: 43,11 – 62,56). Tomando en cuenta a la edad, se evidencia una media de sobrevivencia de 31,5 meses (IC95%: 19,6 – 43,4) en pacientes entre los 31 a 40 años, 28,3 meses (IC95%: 4,6 – 52,1) en el grupo de 41 a 50 años, 25,2 meses (IC95%: 14 – 36,4) en pacientes entre 61 a 70 años y de 3 meses (IC95%: 0 – 7,1) en mayores de 81 años (Tabla 16).

Los pacientes que presentaron síntomas B al momento del diagnóstico tuvieron una media de supervivencia de 49,7 meses (IC95%: 38,1 – 61,3), mientras que los pacientes sin dicha sintomatología tuvieron una media de sobrevida de 55,9 meses (IC95%: 41,2 – 70,6) (Tabla 16).

Considerando la clasificación de la enfermedad según el sistema Ann Arbor, los pacientes con el estadio IV tuvieron una media de supervivencia de 36,2 meses (IC95%: 21,3 – 51,0), el grupo de estadio III de 53,8 meses (IC95%: 37,2 – 70,5) (Tabla 16).

Al considerar la respuesta al tratamiento de primera línea, los pacientes con remisión completa mostraron una media de supervivencia de 77,3 meses (IC95%: 70,9 – 83,7), en tanto que los pacientes con remisión parcial tuvieron una media de 36,7 meses (IC95%: 11,6 – 61,8) y aquellos con progresión de 20,2 meses (IC95%: 9,7 – 30,6) (Tabla 16).

Los pacientes que no recibieron RT tuvieron una media de supervivencia de 50,3 meses (IC95%: 39,4 – 61,3), mientras que los que fueron tratados con RT tuvieron una media de supervivencia de 54,6 meses (IC95%: 36,8 – 72,4) (Tabla 16).

Tabla 16. Medias de supervivencia en pacientes con Linfoma de Hodgkin

Variable	**Media (meses)**	**IC 95%**	
		Límite inferior	**Límite superior**
Factores sociodemográficos			
Edad			
18 a 30 años	17,3	6,1	28,4
31 a 40 años	31,5	19,6	43,4
41 a 50 años	28,3	4,6	52,1
51 a 60 años	18,3	0,0	38,4
61 a 70 años	25,2	14,0	36,4
71 a 80 años	15,6	1,1	30,1
Mayor a 81 años	3,0	0,0	7,1
Sexo			
Femenino	46,3	34,1	58,5
Masculino	52,0	39,8	64,2
Síntomas B			

Sí	49,7	38,1	61,3
No	55,9	41,2	70,6
Pronóstico y tratamiento			
Clasificación de Ann Arbor			
Estadio I	58,0	29,1	86,9
Estadio II	61,7	47,6	75,8
Estadio III	53,8	37,2	70,5
Estadio IV	36,2	21,3	51,0
Respuesta a tratamiento de primera línea			
Remisión completa	77,3	70,9	83,7
Remisión parcial	36,7	11,6	61,8
Progresión	20,2	9,7	30,6
Radioterapia			
No	50,3	39,4	61,3
Si	54,6	36,8	72,4

Fuente: Sistema AS400 (Hospital Carlos Andrade Marín)

Elaborado por: Quinte, F. (2020)

Finalmente, se han establecido los factores relacionados con mortalidad a través de Regresión Cox. En relación a los factores relacionados a antecedentes y presentación clínica de los pacientes con LH, se encuentra que el tratamiento previo con inmunosupresores incrementa la probabilidad de muerte en el seguimiento con un HR: 1,594 (IC95%: 1,112 – 4,006, p= 0,045), así también los antecedentes familiares de Linfoma (HR: 3,379, IC95%: 1,451 – 5,291, p= 0,024) y la presencia de síntomas B al momento del diagnóstico (HR: 1,615, IC95%: 1,027 – 3,671, p= 0,034) (Tabla 17).

En relación a la clasificación Ann Arbor, los enfermos en estadio IV de la enfermedad muestran un incremento significativo de la probabilidad de mortalidad durante el seguimiento (HR: 3,474, IC95%: 1,202 – 6,112, p= 0,036). Además, los pacientes con el tipo histológico de

DL muestran también un incremento significativo de la probabilidad de muerte en el seguimiento (HR: 4,975, IC95%: 1,313 – 9,472, p= 0,041) (Tabla 17).

Los parámetros de laboratorio con asociación a mortalidad en los pacientes con LH fueron: hemoglobina < 10,5 g/dL (HR: 2,395, IC95%: 1,466 – 5,941, p= 0,029), albúmina < 4 g/dL (HR: 4,020, IC95%: 1,936 – 7,257, p= 0,011) y linfocitos < 600 células/µL (HR: 4,572, IC95%: 1,853 – 11,282, p= 0,001) (Tabla 17).

La remisión parcial con la primera línea de tratamiento incrementó la mortalidad con un HR: 9,331 (IC95%: 1,306 – 16,683, p= 0,026) y la progresión de la enfermedad con un HR: 23,299 (IC95%: 5,384 – 44,826, p=0,002) (Tabla 17).

Tabla 17. Factores asociados a mortalidad en pacientes con Linfoma de Hodgkin

		IC 95%		
Factor de riesgo	**HR**	**Límite Inferior**	**Límite Superior**	**p**
Sociodemográficos, antecedentes y presentación clínica				
Sexo Masculino	1,263	0,527	3,027	0,601
Tratamiento con inmunosupresores	1,594	1,112	4,006	0,045
Antecedente familiar de Linfoma de Hodgkin	3,379	1,451	5,291	0,024
Presencia de Síntomas B	1,615	1,027	3,671	0,034
Clasificación Ann Arbor				
Estadio I	1,682	0,223	12,659	0,614
Estadio II	1,737	0,678	4,448	0,250
Estadio III	1,942	0,368	3,408	0,100
Estadio IV	3,474	1,202	6,112	0,036

Tipo histológico				
Nodular de predominio linfocítico	2,096	0,698	6,296	0,187
Rico en linfocitos	1,654	0,220	12,410	0,625
Esclerosis nodular	1,265	0,493	3,244	0,425
Celularidad mixta	1,754	0,455	2,444	0,302
Depleción linfocitoria	4,975	1,313	9,472	0,041
Parámetros de laboratorio				
Hemoglobina < 10.5 g/Dl	2,395	1,466	5,941	0,029
Albúmina < 4 g/Dl	4,020	1,936	7,257	0,011
Leucocitos > 15000 células/µL	2,885	0,446	11,648	0,057
Linfocitos < 600 células/µL	4,572	1,853	11,282	0,001
Respuesta a tratamiento de primera línea y otros tratamiento				
Remisión parcial	9,331	1,306	16,683	0,026
Progresión	23,299	5,384	44,826	0,002
Radioterapia	1,235	0,482	3,161	0,660

HR: Hazard Ratio, IC: Intervalo de confianza
Fuente: Sistema AS400 (Hospital Carlos Andrade Marín)
Elaborado por: Quinte, F. (2020)

CAPÍTULO V

5.1 Discusión

En este estudio, se realizó la descripción de las características epidemiológicas, clínicas, laboratoriales y de imagen de 73 pacientes con LH; además se elaboró un análisis de supervivencia.

La mayoría de nuestros participantes fueron de sexo masculino (58,9%), lo cual es similar a lo observado en una cohorte española dirigido por Solans et al., 2017, con 459 pacientes, donde 61,2% fueron varones, y coherente con lo encontrado en una investigación latinoamericana ejecutada por Zambrano, Molina & Fernández, 2019, con 6800 casos (55% varones).

Claramente se ha descrito el LH como una enfermedad con predominio en varones, según SEER, el riesgo de por vida de desarrollar la enfermedad, es 0,26% en hombres y 0,22% en mujeres.

De acuerdo al estudio estadounidense de Borchmann, Müller, & Engert, 2017, con 41,405 casos, se evidenció mayor predominio entre 20-29 años (23,8%), seguido de 30-39 años (19%), lo cual difiere de nuestro análisis, donde los más afectados fueron de 61-70 años (26%), seguido de 31-40 años (23,2%), en contraste con nuestros hallazgos, en una cohorte latinoamericana dirigida por Quintero et al., 2019, con 75 pacientes, en el cual el grupo más afectado tuvo entre 18-38 años (68%).

Es conocido que en países industrializados la presentación es bimodal, en tanto que en los países en desarrollo la incidencia es alta en la infancia y disminuye con la edad, lo cual difiere notablemente de nuestro estudio.

Un factor importante que es necesario resaltar es el hecho que en el Hospital Carlos Andrade Marín se atiende a gran parte de pacientes jubilados de la tercera edad, lo cual explicaría una presentación más elevada en este grupo poblacional.

En nuestro estudio el 93,2% de pacientes se auto identificaron como mestizos, lo cual guarda relación con datos del registro del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos, 2015, donde se estableció que el 71,9% de la población ecuatoriana es mestiza.

En nuestro estudio el 89% de los pacientes refirieron como lugar de residencia la región sierra, la mayoría residían en Quito, lo cual se debe a que el Hospital Carlos Andrade Marín es el área de influencia.

En relación a comorbilidades previas al diagnóstico de LH, en nuestro estudio resaltaron, hipertensión arterial, y diabetes mellitus 2 (5,4 y 2,7% respectivamente), cuya frecuencia es próxima a lo encontrado en la cohorte de Quintero et al., 2019, donde se encontró un 5,4% de hipertensos y 2,7% diabéticos, pero diferente de lo evidenciado en una población inglesa, dirigida por Fowler et al., 2020, con 7420 pacientes, en el que al menos un 5% tuvieron hipertensión arterial y 15% diabetes como condiciones comórbidas

Al menos 9,3% de la población ecuatoriana padece hipertensión arterial y 7,6% diabetes, lo cual explica nuestros resultados.

El 75,3 % contaban con una prueba de VIH, y el 4,1% de los pacientes tuvieron Infección por este virus, lo cual concuerda con el estudio descriptivo estadounidense, ejecutado por Shiels et al., 2014, con 22,355 casos de los cuales 3,79% fueron PVV; en contraste, una investigación africana dirigida por Swart et al., 2018, con 219 enfermos con LH, reveló que el 17% fueron VIH seropositivos, seguramente guarda relación con la prevalencia general de VIH en esa población

La frecuencia de PVV en pacientes con LH, dista entre lugares de alta y baja prevalencia de VIH, lo cual explica nuestros resultados, ya que en el Ecuador la prevalencia es menor que en países africanos, de acuerdo a la ONUSIDA, 2019, la prevalencia de PVV en Eswatini es 27,1%, y el 17,3% en Sudáfrica.

En nuestra investigación, el 4% de los pacientes presentaron enfermedades autoinmunes, distinguiéndose AR y LES, de acuerdo al registro Sueco con 12,656 casos de AR, entre 2000 -

2010, la prevalencia de LH fue 16%, lo que deja en evidencia su asociación, no obstante, en nuestro caso debido al reducido número de pacientes no se puede afirmar que exista esta relación.

Varios estudios han demostrado que el uso de inmunosupresores promueve el aparecimiento de neoplasias, sobre todo en los periodos tardíos, de acuerdo a la revisión sistemática: *Autoimmune diseases and hematological malignancies: Exploring the underlying mechanisms from epidemiological* evidence se indica que el uso de inmunosupresores está relacionado con un mayor riesgo de cáncer, así mismo un estudio Sueco con 12,656 casos de AR, revela el riesgo de linfoma en relación con el uso de corticoides (HR 0,5 [IC del 95%: 0,3–0,8]) y el uso de metotrexato (HR 0.9 [95% CI 0.9–1.0]) (Hellgren et al, 2017).

Nuestra investigación mostró que el 9,5% de pacientes recibieron inmunosupresores; sin embargo, este hallazgo no es sólido debido a que el periodo de exposición a inmunosupresores fue corto, y en virtud de nuestro número de pacientes

El LH familiar representa el 4,5% de todos los casos, en los adolescentes y adultos jóvenes existe un riesgo 99 veces mayor entre los gemelos monocigóticos y 7 veces mayor entre hermanos. En nuestra cohorte se obtuvo un porcentaje inferior (2,7%); un estudio descriptivo Nórdico que involucró a 57,475 familiares de primer grado de 13,922 pacientes con LH, han informado un aumento de 5,4 a 5,8 veces en el riesgo de LH en familiares de primer y segundo grado, respectivamente. Esta diferencia puede deberse a que los resultados con los que comparamos fueron obtenidos de una base de datos, por ende, no son confiables (Kharazmi et al, 2015).

Al menos dos tercios de los enfermos tuvieron síntomas B, estos hallazgos son consistentes con el estudio latinoamericano, llevado a cabo por Cabrera et al., 2019, con 915 enfermos, de los cuales el 65% tuvo síntomas B, diferente a lo encontrado por Solans et al., 2017, donde se apreció síntomas B en el 26,6% de los casos, se ha citado este estudio para mostrar que el porcentaje de pacientes que presentan síntomas B en países desarrollados es inferior a países de nuestra región, ya que se realiza un diagnóstico en estadios más tempranos (la frecuencia de síntomas B es inferior).

Una explicación tentativa para este resultado puede ser que la mayor parte de los pacientes de nuestro estudio fueron mayores de 60 años, en los cuales es conocido el predominio de síntomas B como presentación atípica.

Un 20,5% de los enfermos debutaron con adenomegalias, lo cual difiere notablemente del estudio mexicano ejecutado por Rivas et al., 2019, con 2278 pacientes, donde 71,4% presentó linfadenopatías, y es distinto a lo indicado en un estudio epidemiológico en una población irakí, realizada por Shamoon, Ali & Shabila, 2018, con 103 casos, donde la frecuencia fue 71,4%.

Una explicación tentativa podría ser porque en nuestro medio, las adenopatías al ser indoloras no son una manifestación por la que usualmente consultan los pacientes.

Otras manifestaciones clínicas se presentan en menos del 5% como lo son prurito, dolor abdominal, dolor lumbar, dolor óseo, lo cual es concordante con nuestro estudio.

Estos resultados es importante recalcar, para tomarlos en cuenta como diagnóstico diferencial.

La masa bulky tiene influencia pronóstica y en la planificación del tratamiento, según algunos reportes presentándose hasta 30-50% de los enfermos, en un estudio multicéntrico de pacientes norteamericanos, chinos, israelíes, italianos y canadienses, dirigida por Qi et al., 2020, con 683 casos, el 20% presentaron enfermedad voluminosa, en latinoamérica de acuerdo al estudio de Quintero et al., 2019, la frecuencia de masa Bulky, fue 36%, éstos resultados, mostraron una frecuencia muy superior a lo que visto nuestra investigación (7,8% tuvieron masa bulky).

Éste resultado podría haber sido influenciado por el número pequeño de participantes del estudio, por lo tanto, debe ser interpretado con cautela.

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, el 95% de los casos son LH clásico y el 5% son LHPLN, en el primer grupo se incluye a EN (70% de los casos), CM(20% de los

casos), rico en linfocitos (5% de los casos), depleción linfocitaria (5% de los casos), en nuestro análisis, los tipos histológicos más frecuentes fueron CM representando 43,8%, seguido de la variante EN 28,7%, lo cual difiere de un estudio chino dirigido por Yu et al., 2016, con 150 pacientes, en el cual CM fue 51% y EN 36%, de igual modo dista de la investigación en pacientes chilenos, llevado a cabo por Cabrera et al., 2019, en el cual CM y EN representaron el 45 % y 44% de los casos respectivamente .

Es de conocimiento que la incidencia puede variar entre diferentes áreas geográficas.

La variante más frecuente tanto en hombres como en mujeres, fue CM, en el 50 y 39,5% respectivamente, mientras que la variante EN que de acuerdo a la literatura se indica que es la única que tiene predominio en mujeres, en nuestra muestra no fue representativa en este género, debemos indicar que este resultado podría estar influenciado por el tamaño pequeño de la muestra, es necesario se lleven más adelante estudios multicéntricos para determinar si esta relación existe, además la proporción de hombres afectados con aumenta con la edad (Juntikka et al., 2020).

En nuestro estudio el 35,6% fue clasificado como estadio II, y el 28,7% estadio III, lo cual es cercano a lo citado por Cabrera et al, 2019, quienes describen que el estadio II se presentó en 36% y el estadio III en el 28%, pero es diferente a lo encontrado por Solans et., 2017, en el que el 27,7% se clasifico como estadio II, y el 14,8% como estadio III.

Es inquietante que el diagnostico en la mayor parte de casos se realice en estadio tardíos, lo cual aleja la posibilidad de ofertar un oportuno tratamiento.

Haciendo alusión a parámetros laboratoriales, nuestro estudio encontró que el promedio de hemoglobina 12,77 g/dL y linfocitos 1,537 µL x 10, plaquetas 321,000 µL, albúmina 3,5 g/dL, promedios cercanos han sido reportados en el metanálisis: “Valor pronóstico de la relación linfocitos-monocitos en el momento del diagnóstico en el linfoma de Hodgkin”, que incluyo 8 estudios de cohorte retrospectivos con 3319 pacientes (Lee et al, 2019).

En el HECAM, el esquema de tratamiento de primera línea para el estadio I es ABVD por 2 o 3 ciclos, seguido de radioterapia, o sólo radioterapia, en progresión de la enfermedad 4 ciclos de ABVD + 30 Gy de radioterapia, en estadios avanzados ABVD 6-8 ciclos; otros esquemas de tratamiento que se ofertan de acuerdo a disponibilidad son ICE, DHAP, ESHAP como terapia de segunda línea, y brentuximab como tercera línea de tratamiento. Éste tratamiento está acorde con lo descrito en guías de manejo internacionales (GELTAMO, 2020). En nuestro análisis, el 83,6% de los pacientes fueron tratados con ABVD como primera línea de tratamiento, algo cercano a lo reportado en una cohorte mexicana, dirigida por Jaime et al., 2017, con 128 individuos, de los cuales 87,5% recibió éste esquema de tratamiento, no obstante, es mayor a lo determinado por Huilai et al., 2018, con 412 pacientes, en el que el 72% fue tratado con ABVD.

Según datos de la literatura vigente, con el esquema ABVD se logra la remisión completa en al menos 90% de los enfermos, muy superior a lo encontrado en nuestro análisis, donde el 61,6 % de los pacientes, alcanzó respuesta completa, pero es similar a lo encontrado por Jaime et al., 2017, en el que el 57% alcanzó la remisión.

Es necesario acotar que, en el HECAM, los fármacos quimioterápicos no siempre están disponibles, por lo que en ocasiones los tratamientos se retrasan.

Nuestro resultado, se explicaría porque el diagnóstico se lo realizó en estadios avanzados, y en algunos casos el tratamiento de los pacientes no fue regular, lo cual interfiere negativamente en la respuesta.

El 30,1% de los pacientes además de la quimioterapia fueron tratados con radioterapia, éste hallazgo es diferente al descrito por Ebiet et al., 2017, en el que se indica que el 45,05% recibió también radioterapia, de la misma manera difiere de los resultados de Rivas et al., 2019, en el que el 22,7% fueron tratados con radioterapia.

Creemos fundamental, resaltar nuestro resultado dado que la radioterapia incrementa el riesgo de neoplasia secundaria, tal como se menciona en el metaanálisis: “Neoplasias malignas secundarias, supervivencia libre de progresión y supervivencia global en pacientes tratados por

Linfoma de Hodgkin: una revisión sistemática y metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados", que incluyó 498 pacientes tratados en 16 ensayos clínicos aleatorizados, después de una mediana de seguimiento de 7,4 años, la tasa general de neoplasias secundarias fue del 4,6% en aquellos pacientes que recibieron terapia combinada (QT + RT) vs los que recibieron QT sola, por lo comentado su uso debe limitarse en los pacientes que tiene riesgo de neoplasia secundaria.

Hacia el mes 45 de seguimiento, la supervivencia en hombres y mujeres, fue de al menos 60%, lo cual dista notablemente de lo encontrado en un estudio poblacional, que incluyo nueve registros de cáncer SEER (16,488 casos), en el cual la supervivencia fue de al menos 80% en ambos géneros (Mukhtar et al., 2018).

Es necesario indicar que la menor supervivencia en nuestro grupo puede deberse a retraso en el inicio de tratamiento e irregularidad del mismo.

En el estudio Mukhtar et al., 2018, la supervivencia en mujeres, a los 60 meses, fue 83%, lo cual es sorprendentemente superior a lo encontrado en nuestro estudio (43,3%), sin embargo, no existió una relación significativa entre el sexo y la supervivencia final.

Hacia el mes 60 de seguimiento, el 71% de los pacientes sin síntomas B sobrevivieron, estos resultados se alejan, de lo descrito en investigaciones en países en desarrollo, donde se alcanzó una supervivencia de hasta 94% (Boo et al., 2019).

De acuerdo al registro SEER del Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos, la supervivencia a 5 años fue en estadio I: 84,5%; estadio II: 90,8%; estadio III: 76,2% y estadio IV 67,7%, lo cual es muy superior a nuestros resultados (en estadio I: 78%; estadio II: 76%, estadio III: 65%, y estadio IV 38,9%) (Koshy et al., 2016).

La supervivencia de los pacientes que alcanzaron remisión completa con el tratamiento de primera línea fue 90%, lo cual es similar a lo descrito por Jaime-Perez et al., 2017, donde la supervivencia varío entre 73,8-89,2%.

La supervivencia fue igual tanto en los grupos que recibieron radioterapia como en los que no recibieron (60%), lo cual es inferior a lo descrito en Europea de Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC), donde se indicó una supervivencia de 85% cuando se trataron con radiación en comparación con el 82% cuando no recibieron radioterapia.

El tiempo de supervivencia general alcanzado fue 52,8 meses, siendo inferior a lo precisado por Ebiet et al., 2017, cuya media de supervivencia fue entre 61- 63 meses, pero superior a lo descrito por Jaime et al., 2017, donde se establece una media de supervivencia de 46,1 meses.

Es importante tener en cuenta que el cálculo de supervivencia se realizó calculando la mediana de supervivencia de los 73 pacientes considerando el intervalo entre la fecha del diagnóstico y la última fecha de registro en el sistema AS 400 de cada paciente. No se valoró un plazo fijo de tiempo para el grupo estudiado.

Finalmente, en relación a los factores involucrados en el incremento de mortalidad el estudio de Yu et al., 2017, determina que la presencia de síntomas B incrementa el riesgo de mortalidad con un HR 2,13; p = 0,029, que es algo inferior a lo encontrado en nuestro estudio donde los síntomas B, incrementan el riesgo de muerte con un HR 1.615, IC95%: 1.027 – 3.671; p= 0,034), en contraste con ello, Jaime et al., 2017, describió un incremento de mortalidad con un HR 0.38; p = 0,22.

El incremento de riesgo de mortalidad podría deberse a que la mayoría de los pacientes con síntomas B, también tiene edad mayor a 45 años, lo cual constituye un factor pronostico desfavorable adicional.

El estadio avanzado de Ann Arbor incrementa el riesgo de muerte con un HR 3,474, IC95%: 1,202 – 6,112; p= 0,036), el cual es cercano a lo encontrado en el estudio realizado por Biasoli et al., 2016, con 674 casos, donde el estadio avanzado se asoció a aumento de riesgo de mortalidad con un HR: 2,6; IC del 95%: 1,26-5,51; p = 0,01, Ebied et al., 2017, encontró los estadios avanzados incrementaron la probabilidad de muerte con HR 1,98, IC95%: 1,68–2,34; p <0,0001

Además, los pacientes con el tipo histológico de depleción linfocitaria muestran también un incremento significativo de la probabilidad de muerte en el seguimiento (HR 4,975, IC95%: 1,313 – 9,472; p= 0,041), el riesgo es mayor al indicado por Solans et al., 2017, donde la probabilidad de muerte tuvo HR 3,39 IC95%: 1.49–7.71; p 0,01.

El tratamiento previo con inmunosupresores incrementó la probabilidad de muerte en el seguimiento con un HR 1,594 (IC95%: 1,112 – 4,006, p= 0,045), lo cual es, similar a lo determinado, por MRCGP et al., 2019, con un HR 1,89 (IC95%, 1,33-2,68; p <0,001).

Es prudente subrayar que el incremento de riesgo de mortalidad, está relacionado también con el tiempo de uso de fármacos inmunosupresores, en nuestro estudio no se tomó en cuenta el tiempo de exposición, por lo cual estos datos no pueden ser extrapolados a nuestra población.

CAPÍTULO VI

6.1 Conclusiones

- La prevalencia de LH fue ligeramente mayor en hombres que en mujeres, con una relación de 1.1: 1, similar a lo encontrado en cohortes latinoamericanas.

- La incidencia por edad en nuestro estudio tuvo dos picos, entre 31-40 años y entre 61-70 años, no sigue patrón bimodal como en países desarrollados.

- Entre las comorbilidades previas al diagnóstico de LH, la diabetes e hipertensión fueron las más frecuentes, al igual que lo reportado en estudios en población latinoamericana.

- Solo el 75,3% de nuestros pacientes fue tamizado para el VIH, la infección por VIH, tuvo una frecuencia similar a lo descrito en pacientes de países de baja prevalencia de infección por VIH.

- La sintomatología más frecuente fueron los síntomas B cercano a lo encontrado en estudios de pacientes latinoamericanos.

- La segunda manifestación clínica más frecuente fue adenomegalias, pero su frecuencia fue muy inferior a lo descrito en investigaciones de pacientes latinoamericanos.

- Masa bulky se describió en menos del 10% de los participantes, diferente a lo encontrado en países desarrollados y en desarrollo.

- Los tipos histológicos más comunes fueron CM y EN similar a países de la región.

- Los estadios II y III (Ann Arbor) fueron los más frecuentes, diferente a lo encontrado en países desarrollados, en los cuales fue común el diagnostico en estadios tempranos.

- El promedio de Hemoglobina fue menor en los fallecidos, así como la albúmina, lo cual fue estadísticamente significativo.

- Para el tratamiento de primera línea se utilizó ABVD, con lo cual se alcanzó remisión completa en el 61,7% de los casos, la cual similar a la remisión alcanzada en pacientes latinoamericanos.

- La radioterapia se utilizó como terapia complementaria en el 30.1% de los casos, en países de la región la radioterapia se utiliza con menor frecuencia.

- La supervivencia en función del género fue mayor en los varones, lo cual difiere de hallazgos de estudios internacionales.

- La ausencia de síntomas B, se relacionó con una mayor supervivencia, sin embargo, esta supervivencia fue menor a lo encontrado en países con desarrollo similar al nuestro.

- Los estadios avanzados se relacionaron con peor supervivencia, igual a lo descrito en países desarrollados.

- La supervivencia fue mayor en pacientes que obtuvieron remisión completa con la primera línea de tratamiento, similar a lo encontrado en estudios de países desarrollados y en desarrollo.

- La supervivencia no se vio afectada por el uso de radioterapia al igual que lo descrito en países europeos.

- La supervivencia general fue menor a la encontrado en países desarrollados.

6.2 Recomendaciones

- Se recomienda la educación a pacientes, sobre todo en áreas de atención primaria, con énfasis en la sintomatología, para que éstos puedan auto reconocer signos o síntomas potenciales de LH.

- Se recomienda incentivar la educación permanente de médicos de atención primaria y otras especialidades como Medicina Interna, Cirugía, para la identificación de pacientes con LH en estadios tempranos de la enfermedad.

- Se sugiere test de VIH, a todos los pacientes que hayan sido diagnosticados de LH, para lograr una oportuna detección y por ende tratamiento.

- Se aconseja la valoración de velocidad de eritrosedimentación, para la objetiva estatificación de los pacientes, y puedan ser categorizados de manera acertada en un determinado riesgo, con lo cual debe determinarse la intensidad de tratamiento.

- Se sugiere realizar estudios de farmacoeconomía para la implementación de terapias de segunda línea que estén disponibles para el rápido inicio de tratamiento.

- Se sugiere instaurar de forma prioritaria unidad de trasplante de progenitores hematopoyéticos.

6.3 Limitaciones

- El Hospital Carlos Andrade Marín atiende en su mayoría, a pacientes originarios de la Sierra centro y norte lo cual restringe el análisis a este grupo poblacional.

- Algunos pacientes fueron diagnosticados en mencionado Hospital, pero al no contar con quimioterápicos fueron derivados a otras unidades, y por ende se perdieron en el seguimiento.

- En las historias clínicas de algunos pacientes, no se detalló adecuadamente, el examen físico, lo cual dificulto la toma de datos.

- En otros casos los códigos CIE 10, correspondientes a LH, fueron clasificados con otros CIE 10, lo cual demoró la toma de datos.

BIBLIOGRAFIA

Shanbhag, S., & Ambinder, R. F. (2018). Hodgkin lymphoma: A review and update on recent progress. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *68*(2), 116–132. https://doi.org/10.3322/caac.21438

Ansell, S. M. (2015). Hodgkin lymphoma: Diagnosis and treatment. *Mayo Clinic Proceedings*, *90*(11), 1574–1583. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.07.005

Hodgkin, T., Wilks, S., Hodgkin, T., & Society, A. C. (2020). *Hodgkin lymphoma 14*. 217–225. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814964-5.00014-0

Wang, H. W., Balakrishna, J. P., Pittaluga, S., & Jaffe, E. S. (2019). Diagnosis of Hodgkin lymphoma in the modern era. *British Journal of Haematology*, *184*(1), 45–59. https://doi.org/10.1111/bjh.15614

Piris, M. A., Medeiros, L. J., & Chang, K.-C. (2019). Hodgkin lymphoma: a review of pathological features and recent advances in pathogenesis. *Pathology*, *xxx*, 1–12. https://doi.org/10.1016/j.pathol.2019.09.005

Vrzalikova, K., Sunmonu, T., Reynolds, G., & Murray, P. (2018). Contribution of Epstein–Barr virus latent proteins to the pathogenesis of classical hodgkin lymphoma. *Pathogens*, *7*(3), 1–17. https://doi.org/10.3390/pathogens7030059

Carbone, A., & Gloghini, A. (2018). Epstein barr virus-associated hodgkin lymphoma. *Cancers*, *10*(6), 1–7. https://doi.org/10.3390/cancers10060163

Rueda Domínguez, A., Alfaro Lizaso, J., de la Cruz Merino, L., Gumá i Padró, J., Quero Blanco, C., Gómez Codina, J., Llanos Muñoz, M., Martinez Banaclocha, N., Rodriguez Abreu, D., &

Provencio Pulla, M. (2015). SEOM clinical guidelines for the treatment of Hodgkin's lymphoma. *Clinical and Translational Oncology*, *17*(12), 1005–1013. https://doi.org/10.1007/s12094-015-1429-1

Kanoun, S., Rossi, C., & Casasnovas, O. (2018). [18F]FDG-PET/CT in hodgkin lymphoma: Current usefulness and perspectives. *Cancers*, *10*(5), 1–11. https://doi.org/10.3390/cancers10050145

Alfonso, G., Ardaiz, M., Basquiera, A., Rios, C., & Miguel De Dios Soler, Marcela Dragosky, M. (2017). Linfomas. Guías de tratamiento y diagnóstico. *Sociedad Argentina de Hematología*, 485–504. http://sah.org.ar/docs/2017/009-Linfomas.pdf

Pérez-zúñiga, J. M., Aguilar-andrade, C., Álvarez-vera, J. L., Augusto-pacheco, M., Báez-islas, E., Bates-martín, R. A., Cervantes-sánchez, I., Espitia-ríos, M. E., Estrada-domínguez, P., Jiménez-alvarado, R., Fermín-caminero, D. J., Socorro, A., Rosas, P. G., Grimaldo-gómez, F. A., Guzmán-mera, P., Martínez-ramírez, M. A., Medina-meza, C., Mena-zepeda, V., Morales-adrián, J. D. J., … Salazar-ramírez, Ó. (2019). *Linfoma de Hodgkin Hodgkin ' s lymphoma* . *20*(2), 124–130.

Bröckelmann, P. J., Eichenauer, D. A., Jakob, T., Follmann, M., Engert, A., & Skoetz, N. (2018). Clinical practice guideline: Hodgkin lymphoma in adults—diagnosis, treatment, and follow-up. *Deutsches Arzteblatt International*, *115*(31–32), 535–540. https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.053

GELTAMO. (2019). *EH geltamo 2019*.

van Hende, V., Verhoef, G., Snauwaert, S., de Wilde, V., de Prijck, B., Janssens, A., & Andre, M. (2018). Hodgkin's lymphoma: Belgian Hematology Society guidelines in diagnosis , treatment and follow-Up. *Belgian Journal of Hematology*, *9*(6), 214–224.

Solans, M., Serra, L., Renart, G., Osca-Gelis, G., Comas, R., Vilardell, L., Gallardo, D., & Marcos-Gragera, R. (2017). Incidence and survival of Hodgkin lymphoma patients in Girona (Spain)

over three decades: a population-based study. *European Journal of Cancer Prevention*, 1–6. https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000383

Zambrano, M. A., Molina-Pimienta, L., & Fernandez-Avila, D. G. (2019). Demographic Characteristics and Prevalence of Hodgkin Lymphoma in Colombia Based Upon Database of Health Care System. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, *19*(September), S309–S310. https://doi.org/10.1016/j.clml.2019.07.276

Garrido, D., Granja, M., & Rojas, J. (2021). Mortality Trend of Hodgkin Lymphoma in Ecuador from 2000 to 2019. *Electronic Journal of General Medicine*, *18*(1), em272. https://doi.org/10.29333/ejgm/9359

Quintero Sierra, Y., Teruel Herrero, A., Hernández Padrón, C., Concepción Fernández, Y., Romero González, A., & Macia Pérez, I. (2019). Caracterización del linfoma de Hodgkin en los pacientes adultos. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, *35*(3), 1–39.

Rafaela, B., Vieira, B., & Costa, I. B. (n.d.). *Hodgkin ' s Lymphoma : Epidemiological Clinical Characteristics in a Reference Hospital in Oncology in the Eastern Amazon* .

Fowler, H., Belot, A., Ellis, L., Maringe, C., Luque-Fernandez, M. A., Njagi, E. N., Navani, N., Sarfati, D., & Rachet, B. (2020). Comorbidity prevalence among cancer patients: A population-based cohort study of four cancers. *BMC Cancer*, *20*(1), 1–15. https://doi.org/10.1186/s12885-019-6472-9

Shiels, M. S., Koritzinsky, E. H., Clarke, C. A., Suneja, G., Morton, L. M., & Engels, E. A. (2014). Prevalence of HIV infection among U.S. hodgkin lymphoma cases. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, *23*(2), 274–281. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-0865

Swart L, Novitzky N, Mohamed Z, Opie J. Hodgkin lymphoma at Groote Schuur Hospital, South Africa: the effect of HIV and bone marrow infiltration. Ann Hematol. 2019 Feb;98(2):381-389. doi: 10.1007/s00277-018-3533-0. Epub 2018 Nov 5. PMID: 30397846.

Andreas C Petropoulos1-3, Alexandros Lagos1, Natalia Tourkantoni1 and Maria Moschovi (2018). *Annals of Blood Cancer Familial Hodgkin Lymphoma: A Case Report and Sort*. *1*(2), 5–8.

Hemminki, K., Huang, W., Sundquist, J., Sundquist, K., & Ji, J. (2020). Autoimmune diseases and hematological malignancies: Exploring the underlying mechanisms from epidemiological evidence. *Seminars in Cancer Biology*, *64*(June), 114–121. https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.06.005

Qi, S., Milgrom, S., Dabaja, B., Tsang, R., Levis, M., Ricardi, U., Lopez-Alonso, R., Dann, E. J., Ng, A., & Yahalom, J. (2020). Two distinct prognostic groups in advanced-stage Hodgkin lymphoma revealed by the presence and site of bulky disease. *Blood Advances*, *4*(9), 2064–2072. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019001265

Cabrera C., M. E., Puga L., B., Torres, V., & Salinas, M. (2019). Evaluación del tratamiento de linfoma de Hodgkin con esquema ABVD en Chile. *Revista Médica de Chile*, *147*(4), 437–443. https://doi.org/10.4067/s0034-98872019000400437

Rivas-Vera, S., Ramírez-Ibarguen, A. F., Figueroa-Acosta, R., & Ledesma-Osorio, Y. de la C. (2019). Hodgkin lymphoma: burden of the disease in Mexico. Construction of a proxy measure with administrative data of the National Health System. *Gaceta Mexicana de Oncologa*, *18*(4), 1–6. https://doi.org/10.24875/j.gamo.m19000188

Shamoon, R. P., Ali, M. D., & Shabila, N. P. (2018). Overview and outcome of Hodgkin's Lymphoma: Experience of a single developing country's oncology centre. *PLoS ONE*, *13*(4), 1–11. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195629

Jaime-Pérez, J. C., Gamboa-Alonso, C. M., Padilla-Medina, J. R., Jiménez-Castillo, R. A., Olguín-Ramírez, L. A., Gutiérrez-Aguirre, C. H., Cantú-Rodríguez, O. G., & Gómez-Almaguer, D. (2017). High frequency of primary refractory disease and low progression-free survival rate of Hodgkin's lymphoma: a decade of experience in a Latin American center. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, *39*(4), 325–330. https://doi.org/10.1016/j.bjhh.2017.08.001

Huilai Zhang, Yuqin Song, Aichun Liu, Haiyan Yang, Xinan Cen, Jun Zhu, Yi Wen; Características basales de 412 pacientes con linfoma de Hodgkin diagnosticados entre julio de 2015 y mayo de 2018: informe del Registro de pacientes con linfoma de China (CLAP). *Blood* 2018; 132 (Suplemento 1): 5362. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-112755

Yu, W. Y., Geng, M., Hao, J., Chen, M., Zhang, S. J., Wang, J., & Mi, J. Q. (2017). Clinical Features and Prognosis Analysis of Hodgkin Lymphoma: A Multicenter Retrospective Study Over a Decade of Patients in China. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, *17*(5), 274–282. https://doi.org/10.1016/j.clml.2017.02.005

Biasoli, I., Castro, N., Delamain, M., Silveira, T., Farley, J., Simões, B. P., Solza, C., Praxedes, M., Baiocchi, O., Gaiolla, R., Franceschi, F., Sola, C. B., Boquimpani, C., Clementino, N., Perini, G., Pagnano, K., Steffenello, G., Tabacof, J., de Freitas Colli, G., … Spector, N. (2018). Treatment outcomes for Hodgkin lymphoma: First report from the Brazilian Prospective Registry. *Hematological Oncology*, *36*(1), 189–195. https://doi.org/10.1002/hon.2450

Ebied, A., Thanh Huan, V., Makram, O. M., Sang, T. K., Ghorab, M., Ngo, H. T., Iraqi, A., Kamel, M. G., Dang, T. N., Vuong, N. L., Hirayama, K., & Huy, N. T. (2018). The role of primary lymph node sites in survival and mortality prediction in Hodgkin lymphoma: a SEER population-based retrospective study. *Cancer Medicine*, *7*(4), 953–965. https://doi.org/10.1002/cam4.1280

Lamb, M. J. E., Roman, E., Howell, D. A., Kane, E., Bagguley, T., Burton, C., Patmore, R., & Smith, A. G. (2019). Hodgkin lymphoma detection and survival: Findings from the

haematological malignancy research network. *BJGP Open*, *3*(4), 1–10. https://doi.org/10.3399/BJGPOPEN19X101668

Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, & Bray F. (2020). Global Cancer Observatory: Cancer Today. *International Agency for Research on Cancer*, *68*(6), 3–4. https://gco.iarc.fr/today

ANEXOS

ANEXO 1. Fotografías



[Fotografía de Fanny Quinte] (Quito.2020)

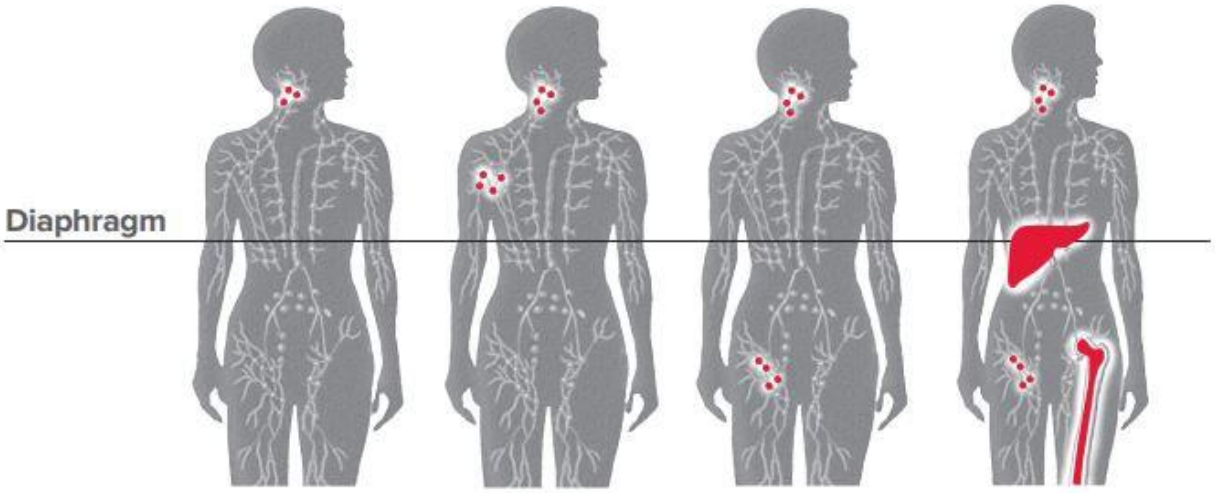
Servicio de Hematología HECAM, Quito. Ecuador



[Fotografía de Viviana Quinte] (Quito.2020)

Recolección base de datos HECAM, Quito. Ecuador

ANEXO 2. Estadios del Linfoma Hodgkin



Stage I
Localized disease; single lymph node region or single organ

Stage II
Two or more lymph node regions on the same side of the diaphragm

Stage III
Two or more lymph node regions above and below the diaphragm

Stage IV
Widespread disease; multiple organs, with or without lymph node involvement