

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR
FACULTAD DE MEDICINA**

POSGRADO DE MEDICINA INTERNA

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICO Y SOCIODEMOGRÁFICA DEL
LINFOMA NO HODGKIN EN EL HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES CARLOS ANDRADE MARÍN EN EL PERÍODO
2016 - 2019**

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

Autor: Md. Juan López Espín

Director de tesis: Dra. Rosa Terán

Director metodológico: Msc. Andrea Manzano

QUITO, 2020

AGRADECIMIENTOS

Agradezco principalmente a Dios que es el que me ha dirigido por el sendero correcto siempre.

A mis padres Juan y Miriam por haberme forjado ser la persona que soy en la actualidad y por ser el soporte incondicional en toda mi vida.

A mi amada esposa Maricela por compartir conmigo los logros y a la vez los momentos difíciles en todo este tiempo a quien le debo el cariño, sustento y la comprensión total para poder culminar mi desarrollo profesional. Gracias mi amor.

A mi hijo Juan Alejandro por ser mi motivación y luz de inspiración en mi camino.

A mis tutores en especial a la Dra. Rosa Terán por guiarme en mi formación como especialista y ser parte en mis éxitos.

A mis maestros por su ayuda fueron parte de mi desarrollo como profesional.

Y a todos mis amigos cercanos en casa y fuera de ella que me han dado una mano de apoyo para no decaer y poder seguir adelante.

Así que no temas, porque yo estoy contigo; no te angusties, porque yo soy tu Dios. Te fortaleceré y te ayudaré; te sostendré con mi diestra victoriosa. (Isaías 41:10)

DEDICATORIA

Este trabajo lo quiero dedicar a mi esposa y mi hijo, a mis padres y hermanos, que me han apoyado y han estado conmigo durante este proceso de formación y son el pilar fundamental de mis éxitos.

Juan

TABLA DE CONTENIDO

Contenido

AGRADECIMIENTOS.....	II
DEDICATORIA.....	III
TABLA DE CONTENIDO.....	IV
ÍNDICE DE TABLAS.....	VI
ÍNDICE DE FIGURAS.....	VII
ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	VIII
GLOSARIO DE TÉRMINOS.....	IX
RESUMEN.....	XI
ABSTRACT.....	XIII
CAPÍTULO I:.....	1
INTRODUCCIÓN.....	1
CAPÍTULO II:.....	5
MARCO TEÓRICO.....	5
2.1. DEFINICIÓN.....	5
2.2. EPIDEMIOLOGÍA.....	5
2.2.1. Mundial.....	6
2.2.2. Latinoamérica.....	6
2.2.3. Ecuador.....	6
2.3. FACTORES DE RIESGO.....	7
2.4. BIOLOGÍA.....	10
2.5. FISIOPATOLOGÍA.....	11
2.6. CLASIFICACIÓN.....	13
2.7. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	15
2.8. DIAGNÓSTICO.....	16
2.8.1. Biopsia.....	16
2.8.2. Estudios de laboratorio.....	17
2.8.3. Estudios de Imagen y otros.....	18
2.9. ESTADIAJE.....	19
2.10. ESTADO FUNCIONAL Y COMORBILIDADES.....	21
2.11. TRATAMIENTO.....	23
2.11.1. Linfomas Indolentes.....	25
2.11.2. Linfomas Agresivos.....	26
2.11.3. Nuevos tratamientos.....	27

2.12.	SUPERVIVENCIA	28
2.12.1.	Pronóstico	28
2.12.2.	Escalas de pronóstico	29
CAPÍTULO III:		31
METODOLOGÍA		31
3.1.	PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	31
3.2.	OBJETIVOS	32
3.2.1.	Objetivo general	32
3.2.2.	Objetivos específicos	32
3.3.	HIPÓTESIS	33
3.4.	OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	33
3.5.	UNIVERSO Y MUESTRA	38
3.6.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	39
3.7.	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	39
3.8.	TIPO DE ESTUDIO	40
3.9.	PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE MUESTRA	40
3.10.	ANÁLISIS DE DATOS	40
3.10.1.	Análisis Univariado	40
3.10.2.	Análisis Bivariado	41
3.11.	ASPECTOS BIOÉTICOS:	41
3.11.1.	Propósito	41
3.11.2.	Procedimiento	41
3.11.3.	Confidencialidad de la información	42
3.11.4.	Consentimiento informado	42
CAPÍTULO IV:		43
RESULTADOS		43
CAPÍTULO V:		57
DISCUSIÓN		57
CAPÍTULO VI:		64
CONCLUSIONES		64
CAPÍTULO VII:		66
RECOMENDACIONES		66
CAPÍTULO VIII:		67
LIMITACIONES		67

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla #1. Clasificación de la OMS 2008 de LNH.....	14
Tabla #2. Clasificación de Ann-Arbor.....	20
Tabla #3. Escalas de funcionalidad	22
Tabla #4. Índice de comorbilidad de Charlson.....	23
Tabla #5. Escala de Índice de Pronóstico Internacional.	30
Tabla #6. LDH y Beta 2 Microglobulina.....	49

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura #1. Origen celular del LNH.....	11
---	----

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico #1. Edad.....	43
Gráfico #2. Género	44
Gráfico #3. Residencia.....	44
Gráfico #4. Escolaridad	45
Gráfico #5. Antecedentes familiares.....	45
Gráfico #6. Signos y síntomas	46
Gráfico #7. Tamaño de adenopatías	46
Gráfico #8. Estadios clínicos según Ann Arbor	47
Gráfico #9. Localización de las adenopatías	47
Gráfico #10. Tipos histopatológicos.....	48
Gráfico #11. Comorbilidades.....	48
Gráfico #12. Prueba de VIH	49
Gráfico #13. LDH.....	50
Gráfico #14. B2 Microglobulina.....	50
Gráfico #15. Estado funcional (ECOG).....	51
Gráfico #16. Índice de pronóstico internacional.....	51
Gráfico #17. Quimioterapia recibida	52
Gráfico #18. Respuesta primera quimioterapia	52
Gráfico #19. Sobrevida.....	53
Gráfico #20. Causas de mortalidad.....	53
Gráfico #21. Supervivencia global	54
Gráfico #22. Supervivencia por genero	54
Gráfico #23. Supervivencia según las comorbilidades.....	55
Gráfico #24. Supervivencia según los niveles de LDH.....	55
Gráfico #25. Supervivencia según B2 Microglobulina	56
Gráfico #26. Supervivencia según el índice de pronóstico internacional.....	56

GLOSARIO DE TÉRMINOS

LNH: Linfoma No Hodgkin

LH: Linfoma Hodgkin

LDCGB: Linfoma Difuso de Células Grandes B

LF: Linfoma Folicular

LCM: Linfoma de Células del Manto

LZM: Linfoma de Zona Marginal

LB: Linfoma de Burkitt

NK: Natural Killer

MW: Macroglobulinemia de Waldestrom

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana

SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida

EB: Epstein Barr

CMV: Citomegalovirus

VHB: Virus de la Hepatitis B

VHC: Virus de la Hepatitis C

HTVL-1: Virus linfotrópico T humano tipo 1

IPI: Índice de Pronóstico Internacional

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

GCO: Global Cáncer Observatory

ADN: Ácido Desoxirribonucleico

OMS: Organización Mundial de Salud

TARGA: Terapia Antirretroviral de Gran Actividad

LDH: Lactato Deshidrogenasa

β2M: β2 Microglobulina

INEC: Instituto Nacional de Estadística y Censos

IESS: Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social

MALT: Linfoma de Tejido Linfoide Asociado a la Mucosa Gástrica

DM 2: Diabetes Mellitus tipo 2

SNC: Sistema Nervioso Central

TAC: Tomografía Axial Computarizada

PET: Tomografía por Emisión de Positrones

FEVI: Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo

PAAF: Punción Aspiración con Aguja Fina

BAG: Biopsia con Aguja Gruesa

RESUMEN

Los linfomas son tumores sólidos del sistema inmune. El linfoma de Hodgkin representa aproximadamente el 10% de todos linfomas, y el 90% restante se conoce como linfoma no Hodgkin (LNH). Los LNH poseen características clínicas y aspectos histológicos, que dificultan el diagnóstico. Sin embargo, los linfomas no se consideran raros, y en la praxis médica, es común encontrar un paciente con linfoma. El diagnóstico oportuno es importante ya que existen terapias efectivas y, a menudo, curativas para muchos subtipos de linfoma (Shankland et al., 2012). Por lo tanto, es relevante identificar y conocer en la realidad ecuatoriana las características clínicas y sociodemográficas del Linfoma No Hodgkin; que permitirá un correcto manejo y tratamiento del mismo.

Objetivo: Describir las principales características clínicas y sociodemográficas del Linfoma No Hodgkin en pacientes atendidos en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín.

Metodología: Estudio observacional, descriptivo, de corte transversal según las variables sociodemográficas y clínicas. Se revisó 201 historias clínicas de cada paciente en el área de Hematología y Oncología del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín acorde a los criterios de inclusión y exclusión.

Resultados: Se analizaron 201 pacientes, donde el 72,6% comprendía entre las edades de 50 a los 99 años, la razón género masculino/femenino fue de 1.1, la etnia mestiza se presentó con el 90.5%, el lugar de residencia en el 70.6% fue Pichincha, el nivel de escolaridad se observó el 36.8% con nivel superior seguido del 31.3% de nivel primario, un tercio de los pacientes presento antecedentes familiares de tumores sólidos, las adenopatías con 38.9% y el dolor con 23.9% fueron los síntomas más frecuentes, el estadio clínico que más se presento fue el IIIB con el 19.9% seguido de IIB, IA e IVA con el 14.4%, la localización ganglionar se presentó con el 70.1%, el tipo histopatológico más comunes fueron el LDCGB CD20+ con el 64.6% seguido el folicular con el 12.4%, el 24.4% tenía enfermedades crónicas no transmisibles como comorbilidad, en más de las dos terceras partes no se realizó la prueba de VIH con screening inicial, el 46.1% presento niveles de LDH mayores a 400 UI/L, el nivel de Beta 2 microglobulina el 40.5% fue mayor de 2500 ng/dl, el ECOG 0 fue en el 68.2% de pacientes, el IPI con riesgo bajo fue del 42.3%, 36.82% bajo-intermedio, 10.95% intermedio-alto, 9.95% alto, la quimioterapia recibida en el 81.5% fue R-CHOP, la respuesta a la quimioterapia fue del

62.7% con remisión completa, la supervivencia a los 5 años fue del 75.6% con el 70.6% para el masculino y 82.1% para el femenino, en pacientes con comorbilidades fue del 63%, con niveles de LDH >480 fue del 65.04%, con niveles de B2 microglobulina >3000 ng/ml fue del 53.85%, según el IPI fue del 91.76%, 71.54%, 59.09% y 34.29% en los grupos bajo, bajo – intermedio, intermedio – alto y alto respectivamente y la primera causa de mortalidad fue la progresión de la enfermedad con el 58.3% en los 60 pacientes que fallecieron.

Conclusiones: En este estudio la edad media fue de 57.7 años, con ligero predominio masculino y este se relacionó con una mayor mortalidad, con estadios clínicos avanzados como el IIIB con predominio de localización ganglionar y a las adenopatías como manifestación clínica más frecuente por lo de la importancia del examen físico completo a todos los pacientes, tipo histológico que predominó fue el LDCGB similar a lo encontrado en otros estudios del país, la quimioterapia de elección fue R-CHOP con remisión completa en la mayoría de pacientes, la supervivencia a los 5 años fue comparable al de los países desarrollados, además se encontró una mayor mortalidad con niveles elevados de LDH y Beta 2 microglobulina, el IPI como herramienta pronóstica en los pacientes presentó una semejanza entre este índice y la mortalidad esperada para cada grupo.

Palabras clave: Linfoma No Hodgkin, Caracterización.

ABSTRACT

Lymphomas are solid tumors of the immune system. Hodgkin's lymphoma accounts for approximately 10% of all lymphomas, and the remaining 90% is known as non-Hodgkin lymphoma (NHL). NHL have clinical characteristics and histological aspects, which make diagnosis difficult. However, lymphomas are not considered rare, and in medical practice, it is common to find a patient with lymphoma. Timely diagnosis is important as there are effective and often curative therapies for many lymphoma subtypes (Shankland et al., 2012). Therefore, it is relevant to identify and know in the Ecuadorian reality the clinical and sociodemographic characteristics of Non-Hodgkin Lymphoma; that will allow proper management and treatment of it.

Objective: To describe the main clinical and sociodemographic characteristics of Non-Hodgkin's Lymphoma in patients treated at Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín.

Methodology: Observational, descriptive, cross-sectional study according to sociodemographic and clinical variables. 201 medical records of each patient in the Hematology and Oncology area of Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín were reviewed according to the inclusion and exclusion criteria.

Results: 201 patients were analyzed, where 72.6% were between the ages of 50 and 99 years, the male / female gender ratio was 1.1, the mestizo ethnic group presented with 90.5%, the place of residence in 70.6% was Pichincha. The level of education, 36.8% were observed with a higher level followed by 31.3% at the primary level. One third of the patients had a family history of solid tumors, adenopathies with 28.9% and pain with 23.9% were the most frequent symptoms, the stage. The most common clinical presentation was IIIB with 19.9% followed by IIB, IA and IVA with 14.4%, the lymph node location was presented with 70.1%, the most common histopathological type was the CD20 + LDCGB with 64.6% followed by the follicular with 12.4%, 24.4% had chronic non-communicable diseases as comorbidity. In more than two thirds of the HIV test with initial screening was not performed, 46.1% presented LDH levels greater than 400 IU / L, the level of Beta 2 microglobulin 40.5% was higher of 2500 ng / dl, the ECOG 0 was in 68.2% of patients, the IPI with low risk was 42.3%, 36.82% low-intermediate, 10.95% intermediate-high, 9.95% high, the chemotherapy received in 81.5% was R-

CHOP, the response to chemotherapy was 62.7% with complete remission , 5-year survival was 75.6% with 70.6% for males and 82.1% for females, in patients with comorbidities it was 63%, with LDH levels > 480 it was 65.04%, with levels of B2 microglobulin > 3000 ng / ml was 53.85%, according to the IPI it was 91.76%, 71.54%, 59.09% and 34.29% in the low, low - intermediate, intermediate - high and high groups respectively and the first cause of mortality was progression of the disease with 58.3% in the 60 patients who died.

Conclusions: In this study, the mean age was 57.7 years, with a slight male predominance, and this was associated with higher mortality, with advanced clinical stages such as IIIB with a predominance of lymph node location and adenopathies as the most frequent clinical manifestation due to the importance of the complete physical examination of all patients, the predominant histological type was DLBCL similar to that found in other studies in the country, the chemotherapy of choice was R-CHOP with complete remission in most patients, survival at 5 years was comparable in addition to that of developed countries, higher mortality was also found with high levels of LDH and Beta 2 microglobulin. The IPI as a prognostic tool in patients showed a similarity between this index and the expected mortality for each group.

Key words: Non-Hodgkin's Lymphoma, Characterization.

CAPÍTULO I:

INTRODUCCIÓN

Los linfomas no Hodgkin (LNH) pertenecen a las neoplasias malignas de los linfocitos B, T y asesinas naturales (NK) que infiltran los tejidos linfoides y hematopoyéticos, pueden extenderse a otros órganos del cuerpo incluyendo a las neoplasias malignas que surgen de células maduras y precursoras (Ansell, 2015).

En Europa, Se estima en España una incidencia de 12.3 por 100 000 varones y 10.8 por 100 000 en el caso de las mujeres, y ocupa el séptimo lugar en incidencia por cáncer en hombres y mujeres manteniéndose en este lugar en los últimos años. La probabilidad de desarrollar un LNH es de 1 de cada 43 hombres y 1 de cada 51 mujeres durante toda su existencia (Pulla, 2020).

Sin embargo, para el 2010 en Norteamérica en los Estados Unidos se diagnosticaron 65.540 casos nuevos de LNH y 20.210 murieron por esta enfermedad, los linfomas de células B representan aproximadamente entre el 80 – 85% de los casos; mientras que los casos de linfomas de células T representan entre el 15 – 20%, en el caso de los linfomas NK son raros. El LNH se encuentra en el sexto puesto de incidencia en cáncer donde el 4% de los casos son nuevos y el otro 4% de muertes están relacionadas al cáncer tanto en hombres y mujeres. No obstante, debido a las mejoras en el tratamiento, a finales de la década de los 90 han mejorado las tasas de sobrevivencia; y en los años 2007 al 2016, la mortalidad disminuyó en el 2% anual (Zelenetz et al., 2011).

La incidencia general varía según los subgrupos histológicos y la edad en el momento del diagnóstico. Es así que, en adolescentes el linfoma de Burkitt y los tipos linfoblásticos son los más frecuentes. En cambio en los adultos la incidencia de los subtipos de células grandes, especialmente el LDCGB son más comunes y aumentan considerablemente en adultos jóvenes (Patte et al., 2007).

En su mayoría los LNH provienen de linfocitos B maduros y con menor porcentaje los linfocitos T o de las asesinas naturales (NK). En este contexto, el linfoma tiene su origen por cambios adquiridos y no heredados que resultan en alteraciones del ADN como: mutación, duplicación o delección de genes y translocación cromosómica (Bowzyk et al., 2018).

En cuanto a la etnia, la incidencia aumentó para todos los grupos en función de la edad. Se ha evidenciado un cambio de la tasa más alta entre los blancos no hispanos y los asiáticos (isleños del Pacífico), mientras que la tasa más alta de LNH entre los afroamericanos se evidenció con altas prevalencias en individuos alrededor de los 20 años de edad. Además, se ha reportado que, los nativos de Alaska en todas las edades, tuvieron la menor incidencia de LNH (Patte et al., 2007).

Por otro lado, los virus son un factor predisponente para el origen de los linfomas. En el caso del virus de EB que se relaciona comúnmente con una serie de linfomas de células B, como en el caso del linfoma de Burkitt. Los LNH surgen en el contexto de inmunosupresión o infección por el VIH, así como otros linfomas que ocurren en pacientes con sistemas inmunes aparentemente normales. Esto se debe a que algunos virus afectan directamente el ADN de los linfocitos y los transforma en células cancerosas (Murray & Young, 2019).

Con respecto a la infección por el VIH, esta se asocia con un riesgo incrementado al desarrollo de LNH, posiblemente por la alteración en los sistemas de supresión y vigilancia en la inmunidad celular, esto condiciona a coinfección de los virus con poder oncogénico, los avances en el tratamiento frente al VIH han logrado disminuir la incidencia del linfoma en esta población (Meijide et al., 2013).

En cuanto, a la presentación del LNH suele ser bimodal con un pico en los primeros años de vida y otro después de la mediana edad. Los pacientes con linfoma suelen presentar síntomas constitucionales como pérdida de peso, fiebre y sudores nocturnos o

por agrandamiento de los ganglios linfáticos. Los síntomas también pueden desarrollarse debido a los efectos de la presión de los ganglios linfáticos en las estructuras circundantes o debido a la participación de sitios extraganglionares como el tracto gastrointestinal, el SNC, el hígado o los huesos, lo que lleva a presentaciones atípicas (Hingorjo & Syed, 2008).

En lo que se refiere a las linfadenopatías en la mayor parte de los pacientes con LNH presentan como persistentes e indoloras, en otros pacientes también se presentan síntomas constitucionales, específicamente sudoración nocturna, fiebre persistente y pérdida de peso inexplicable o afectación de órganos distintos del sistema linfoide y hematopoyético (Ansell, 2015).

La presentación clínica en los linfomas indolentes generalmente se asocia con una enfermedad generalizada y de progresión lenta sin síntomas sistémicos. En cambio, los linfomas agresivos se presentan con adenopatías que se agrandan rápidamente, afectación extranodal y acompañados de síntomas B como: sudoración nocturna, alza térmica mayor a 38 grados C sin un causa infecciosa que justifique, pérdida de peso mayor al 10% en 6 meses (Lambert & Ninkovic, 2017).

En lo que se refiere a la quimioterapia, el régimen R-CHOP es el tratamiento de elección para la mayor parte de subtipos de LNH como el caso del LDCGB, con lo que se ha logrado un aumento en la supervivencia de los pacientes comparado con la quimioterapia tradicional CHOP (Li et al., 2012).

Con respecto al pronóstico, se ha creado escalas como en el caso del índice de pronóstico internacional (IPI) que ha sido la principal herramienta clínica utilizada para estimar la supervivencia en los pacientes con LNH agresivos. Según la cantidad de factores de pronóstico negativos presentes en el momento del diagnóstico, y toma en cuenta a la edad, estadio clínico, niveles de LDH, ECOG y presentación extranodal (Sehn et al., 2007).

En el primer capítulo de esta tesis se encuentra una visión general del Linfoma No Hodgkin, donde se habla de su definición, incidencia, tipos histológicos, presentación clínica, tratamiento y pronóstico.

En el segundo capítulo mediante una extensa revisión bibliográfica sobre el Linfoma No Hodgkin se reporta información relevante partiendo desde su incidencia en todos los escenarios, factores de riesgo, fisiopatología del Linfoma con sus características en la población, clasificación, formas de presentación, herramientas de diagnóstico, tratamiento y pronóstico.

En el tercer capítulo se describe la metodología utilizada para alcanzar los objetivos generales y específicos propuestos en este trabajo de investigación, con la operacionalización de variables, universo, muestra, análisis de datos y demás datos técnicos estadísticos utilizados en este estudio.

En el capítulo cuarto se menciona los resultados de este estudio.

En el capítulo quinto se detalla la discusión del tema de investigación.

En el capítulo sexto, séptimo y octavo se encuentran las conclusiones, recomendaciones y limitaciones respectivamente, por último, se detalla las referencias bibliográficas.

CAPÍTULO II:

MARCO TEÓRICO

2.1. DEFINICIÓN

Los linfomas son tumores malignos que tienen su origen a partir de las células linfoides como resultado de la proliferación maligna de cada una de sus líneas, como por ejemplo linfocitos B o T y NK, por lo que se identifican dos grupos: LH y LNH; se han descrito los primeros reportes de casos de linfomas en el año 1832 (Guerra et al., 2013).

Los linfomas pueden afectar a cualquier órgano del cuerpo y como consecuencia presentan una amplia gama de síntomas. Pueden ser evaluados por médicos de atención primaria y médicos de cualquier especialidad. Sin embargo, el LNH representa un amplio grupo de afecciones que van desde las formas más indolentes hasta las más agresivas (Armitage et al., 2017).

2.2. EPIDEMIOLOGÍA

El LNH es una neoplasia maligna de origen hematológico más común en el mundo. Esta presente con mayor frecuencia en los países de altos ingresos que en países en países de bajos ingresos. La incidencia de los subtipos de LNH también varía según la edad, el origen étnico, el sexo, y la región geográfica (Chihara et al., 2015).

Se ha observado que la prevalencia del LNH incrementa con la edad, siendo más frecuente en varones que en mujeres, y es más frecuente en Europa Occidental, América del Norte y menos frecuente en Asia y el Este de Europa. En las últimas décadas su incidencia se encuentra en aumento en todas las edades para ambos sexos, alcanzando alrededor de 3-5% por año (Guerra et al., 2013).

El linfoma folicular es menos común en Europa y raro en Asia. En Norte América, se identifica un riesgo de aumento de 60 a 100 veces de LNH que resulta de la infección por VIH, sin embargo, en África, las tasas de LNH relacionado con el VIH son cinco veces mayores. El Linfoma Burkitt endémico ocurre casi exclusivamente en África ecuatorial con una distribución similar a la malaria. Mientras que, las neoplasias de células T y NK asociadas al virus EB se observan con mucha más frecuencia en Asia. Esto se debe en parte a las tasas reportadas relativamente bajas de LNH de células B, especialmente los subtipos indolentes (Skrabek et al., 2013).

2.2.1. Mundial

A nivel mundial en el 2020 el número total de casos de LNH reportado fue de 544.352, por lo que se considera la décimo primera causa de incidencia dentro de todos los tipos de cáncer y la décimo primera causa de muerte por cáncer con 259.793 muertes reportadas según el GCO (The Global Cancer Observatory WHO, 2020).

2.2.2. Latinoamérica

En América Central y del Sur, según el GLOBOCAN en el 2020, se diagnosticaron 122.071 nuevos casos con LNH, con una incidencia del 11,9 por 100.000 habitantes comparada con otras regiones con una alta incidencia según la OMS. (The Global Cancer Observatory WHO, 2020).

2.2.3. Ecuador

Se ha calculado que la incidencia de los linfomas incrementa en un 3% cada año a nivel mundial. En el Ecuador el LNH afecta a 5 de cada 100 000 habitantes, su incidencia en Loja es de 6.7 por 100 000 mujeres y en Quito se encuentra con las tasas más altas en esta neoplasia con una incidencia de 8.9 por 100 000 hombres (Tixi, 2016).

Según el reporte del GCO la tasa de incidencia estimada en el 2020 de linfoma no Hodgkin en ambos sexos en Ecuador fue de 8.4 con 1.477 casos y un aproximado de 731 muertes (The Global Cancer Observatory WHO, 2020).

2.3. FACTORES DE RIESGO

Los factores que favorecen el desarrollo del LNH son principalmente los hereditarios, la inmunosupresión farmacológica prolongada y la inmunodeficiencia congénita o adquirida. Se ha visto incremento de la incidencia en la población que presenta padecimientos autoinmunitarios como Sjogren, tiroiditis, enfermedad Celíaca; enfermedades asociadas a infecciones víricas como EB, HTVL-1, VIH; entre las infecciones bacterianas está el *Helicobacter pylori*; así como la exposición a agentes tóxicos (CENETEC, 2009).

Las frecuencias relativas de los diversos subtipos de LNH varían según la edad, el sexo y etnia, con diferencias geográficas significativas, lo que sugiere que múltiples factores de estilo de vida y ambientales, además de la composición genética del huésped, y estos juegan un papel importante en el desarrollo de LNH (Perry et al., 2016).

Además, los hombres tienen una mayor tasa de mortalidad por LNH; por razones inexplicables, existe un predominio masculino en casi todos los subtipos. Esto varía de 1.5: 1 en general a 3: 1 para LB, LCM, leucemia de células pilosas y MW. Las tasas de LF y LZM son similares en ambos sexos. LDCGB es una excepción porque esta entidad predomina en las mujeres (Skrabek et al., 2013).

Los datos sobre desarrollo de LNH por asociaciones profesionales relacionados con pesticidas y organoclorados han generado preocupaciones sobre una exposición más generalizada a través del suelo, el agua, el aire y alimentos; y estos se han ligado a un aumento de incidencia de LNH y su utilización a mediados del siglo XX (Skrabek et al., 2013).

Dos grandes estudios basados en la población con LNH han evaluado específicamente la asociación de linfomas positivos para translocación (14; 18) en la exposición ocupacional a pesticidas. En otros estudios se encontró la asociación de la exposición a pesticidas y el LNH positivo para t (14; 18) además para insecticidas de cultivo, herbicidas y fumigantes (Berz et al., 2011).

Existe mayor riesgo de LNH asociado con antecedentes personales de varias enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, anemia hemolítica, psoriasis, lupus eritematoso discoide y sistémico, esclerosis sistémica, poliarteritis nodosa, sarcoidosis, enfermedad de Crohn, tiroiditis de hashimoto y enfermedad celíaca (Fallah et al., 2014).

La inflamación crónica puede promover la linfogénesis a través de los efectos de las citocinas proinflamatorias en la proliferación y supervivencia de los linfocitos que contribuyen en el LNH. También se sabe que varios trastornos metabólicos, como la DM 2 y la obesidad, se asocian con un estado proinflamatorio sistémico de bajo grado (Chao & Page, 2008).

En el caso de la asociación con los virus, son una causa predisponente para el desarrollo de linfomas. Es así como el virus EB se asocia comúnmente con una serie de linfomas de linfocitos B, incluido el linfoma de Burkitt. Los LNH que surgen en el contexto de inmunosupresión o infección por el VIH, de igual manera otros linfomas que ocurren en pacientes con sistemas inmunes aparentemente normales. Esto se debe a que algunos virus afectan directamente el ADN de los linfocitos y los transforma en células cancerosas (Murray & Young, 2019).

Con respecto a los factores asociados a mal pronóstico en pacientes con VIH y LNH se ha encontrado a la edad mayor a 35 años desde el momento del diagnóstico, al

consumo de drogas intravenosas, los estadios clínicos avanzados y la cuenta de células CD4 menor a 100/L. Estos se han asociado con un pronóstico desfavorable (Somatomayor-Duque G, Colung-Pedraza PR, Colunga Pedraza JE, 2017).

En los pacientes con VIH en su gran mayoría tienen una presentación en etapas avanzadas, estos suelen ser agresivos, son linfomas de fenotipo B de alto grado, asociados con compromiso extraganglionar como primera expresión de esta afección. El VIH aumenta el riesgo en cien a doscientas veces de desarrollar una neoplasia hematológica de tipo linfoide (Corti & Villafane, 2013).

Se ha denotado una gran reducción en la incidencia varios tipos de LNH asociados con la infección de HIV desde la incorporación del TARGA como tratamiento, principalmente en el linfoma primario del SNC y otras neoplasias definitivas de la enfermedad como en el caso del sarcoma de Kaposi, posiblemente debido al restablecimiento de la inmunidad (Corti & Villafane, 2013).

Como ocurre en la malaria y el virus EB en la patogénesis de la LB endémica, es de destacar que se ha demostrado que los extractos de malaria in vitro inducen la proliferación de células B y las translocaciones de inmunoglobulina MYC, lo que respalda la evidencia epidemiológica de larga data de su papel clave en el sub -Ajuste de África sahariana (Cairo & Pinkerton, 2016).

En el caso de otros agentes infecciosos vinculados incluyen el HTVL-1, que se asocia con la linfoma-leucemia de células T adultas; el virus del herpes tipo 8, asociado con el linfoma de efusión primaria; la infección del VHC, asociado con LZM esplénica; la infección por el VHB, asociado con varios subtipos de linfoma y *Helicobacter pylori* asociado con linfoma tipo MALT (Ansell, 2015).

La ascendencia asiática de la población nativa explica la presencia de la enfermedad del HTLV-1 y su relación con el desarrollo del LNH, que también se observa en América Latina y el Caribe, incluidos Perú, Argentina, Chile y México (Santiago, 2017).

Además, el tabaquismo, el exceso de alcohol y la obesidad afectan negativamente la supervivencia de los pacientes con LNH. Factores de riesgo como los estilos de vida son comunes, e incluso las asociaciones débiles podrían traducirse en importantes consecuencias para la salud pública. Adicionalmente, se ha demostrado una relación dosis-respuesta con un aumento del riesgo de LNH en fumadores intensos o de larga duración (Skrabek et al., 2013).

El papel de la ingesta dietética y el riesgo de LNH. Algunos estudios encontraron asociaciones positivas con la ingesta de carne (carne roja), mientras que ninguna asociación fue reportada por otros. El consumo de pescado puede realizarse como factor protector con el desarrollo de LNH, aunque también se informaron resultados nulos (Follansbee, 2015).

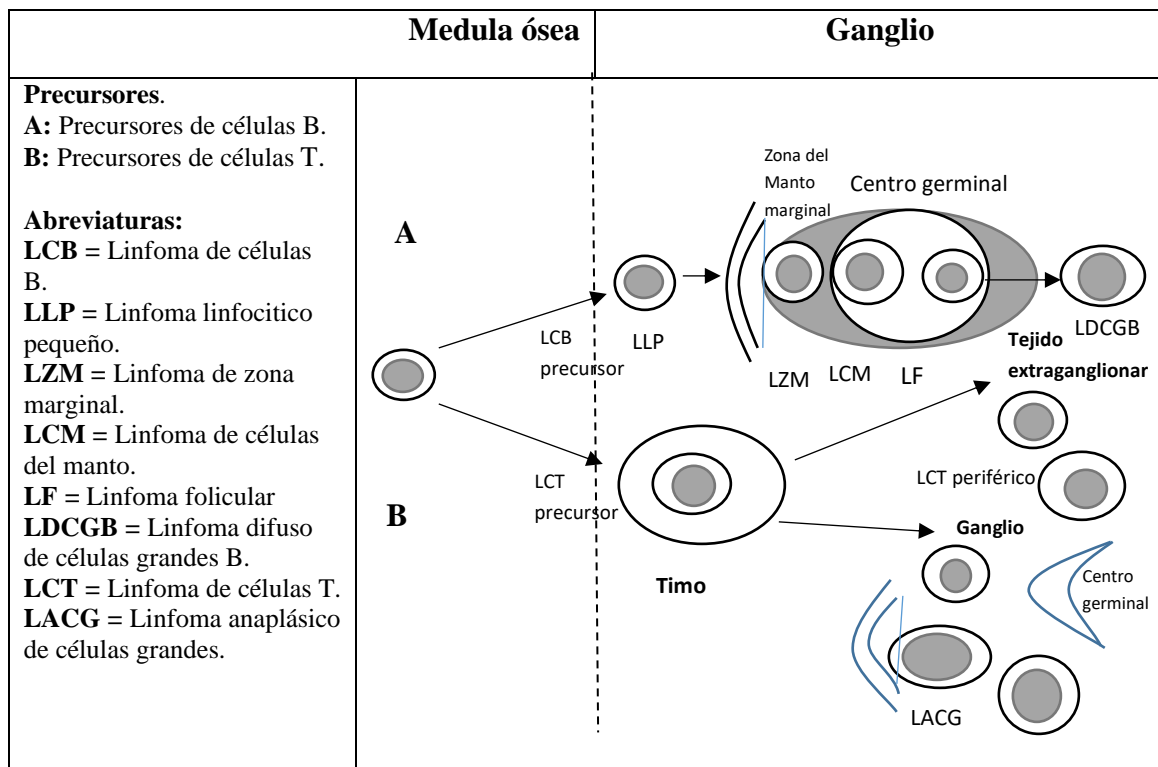
2.4. BIOLOGÍA

El desarrollo de los linfomas malignos se deriva de las diversas etapas de diferenciación en los linfocitos T y B (Figura #1). Por su localización se dividen en dos tipos: en la parte central (timo y médula ósea) y en la periferia (nódulos linfáticos, sangre, bazo y mucosas). Los linfocitos B en sus localizaciones tanto centrales como periféricas en el proceso de diferenciación pueden tener cambios en los mecanismos celulares y estén relacionados con alteraciones en su expresión génica (Guerra et al., 2013).

En este sentido, el mecanismo principal de activación del protooncogén son las translocaciones cromosómicas. Estas se caracterizan por la irregularidad en una categoría

clínico-patológica determinada de LNH y con una expresión clonal en cada neoplasia. Las translocaciones cromosómicas en este trastorno que se han clonado hasta ahora comparten una característica común, es decir, la presencia de un mapeo de protooncogenes en el vecindario del lugar de las recombinaciones génicas (Evans & Hancock, 2003).

Figura #1. Origen celular del LNH



Elaborado por: López J. (2020) Adaptado de: (Guerra et al., 2013)

2.5. FISIOPATOLOGÍA

Durante el reordenamiento normal del ADN del desarrollo de células B, la hipermutación somática y el cambio de clase mejoran la respuesta inmune y el repertorio. La complejidad de este proceso es vulnerable a los errores en la expresión génica. En el contexto de estímulos infecciosos, toxicidad química o un sistema inmune que ha perdido la capacidad de autorregulación, es aún más probable que surja el linfoma. Las aberraciones genéticas que resultan en proliferación celular anormal, como translocación (8; 14) en LB o en la pérdida de apoptosis, como translocación (14; 18) en LF, son una parte sustancial de la patogénesis del linfoma (Skrabek et al., 2013).

Estos procesos genéticos están implicados tanto en las aberraciones cromosómicas a gran escala que conducen a la desregulación de los oncogenes (translocaciones IGH-BCL2) como a las mutaciones somáticas a menor escala y los cambios en el número de copias que conducen a la desregulación dentro de las vías intracelulares en los linfocitos B en desarrollo. Las vías intracelulares que están desreguladas recurrentemente en LNH - B incluyen las vías NF- κ B, BCR, PI3K / AKT / mTOR, regulación epigenética y control del ciclo celular (Blombery et al., 2015).

Los subtipos particulares de linfoma están asociados con anomalías genéticas específicas adquiridas. Por ejemplo, la translocación entre los cromosomas 14 y 18 que provoca la activación del oncogén BCL2 en el linfoma folicular, así como la translocación entre los cromosomas 8 y 14 que cambia el patrón del oncogén MYC en el linfoma de Burkitt (Bowzyk et al., 2018).

Los avances recientes en genética molecular han profundizado significativamente la comprensión de la biología de estas enfermedades. Por lo que, la introducción del perfil de expresión génica especialmente ha llevado al descubrimiento de nuevas vías oncogénicas involucradas en el proceso de transformación maligna. Permitiendo que, se identifiquen nuevos subtipos de linfoma molecular que son indistinguibles histológicamente (Nogai & Do, 2019).

El objetivo principal de las aplicaciones genómicas en el cáncer es identificar nuevas oportunidades terapéuticas. En consecuencia, la heterogeneidad genética de los linfomas agresivos plantea desafíos y oportunidades para la identificación de nuevos tratamientos potenciales (Moffitt & Dave, 2017).

Anualmente, alrededor del 3% de los pacientes diagnosticados inicialmente con linfoma indolente (folicular, linfocítico pequeño, linfoplasmacítico o marginal)

desarrollan un segundo linfoma clínicamente significativo de tipo agresivo, generalmente como el LDCGB, que probablemente tiene su origen en el linfoma indolente y a menudo aparece inicialmente en un sitio localizado (Connors, 2013).

El desarrollo de la transformación histológica casi siempre se anuncia por al menos uno de los siguientes:

- a) Progresión local rápida de los ganglios linfáticos en un sitio discordante con la enfermedad en otros lugares.
- b) Progresión en un sitio extranodal inusual como el SNC, pulmones, huesos o tejidos blandos.
- c) Aumento repentino de LDH.
- d) Hipercalcemia.
- e) Inicio de los síntomas B sin un cambio obvio en la extensión aparente de la enfermedad (Connors, 2013).

2.6. CLASIFICACIÓN

La clasificación de LNH ha experimentado cambios significativos a lo largo de los años a medida que se obtienen nuevos conocimientos sobre citogenética y expresión antigénica. El sistema Rappaport fue probablemente el primer esfuerzo sustancial para clasificar los linfomas y usó patrones de crecimiento (nodular versus difuso) y citología (diferenciado versus indiferenciado) para definir la enfermedad (Pratap & Scordino, 2019).

La clasificación del linfoma no Hodgkin es compleja y está en constante evolución, con más de 50 subtipos diferentes enumerados en la última clasificación de la OMS (Bowzyk et al., 2018).

Según la OMS (Tabla #1) los linfomas según el linaje del que derivan se dividen en células B, T o NK y luego estratifica los subtipos dentro de cada linaje según una composición de características de inmunofenotipo, genéticas, morfológicas y clínicas (Pratap & Scordino, 2019).

Tabla #1. Clasificación de la OMS 2008 de LNH

Linfomas no Hodgkin	Células B	Células T
Células precursoras	Linfoma/leucemia linfoblástico B	Linfoma/leucemia linfoblástico T
Células maduras	Linfoma linfocítico de células pequeñas Leucemia prolinfocítica B Linfoma B esplénico de la zona marginal Leucemia de células peludas Linfoma linfoplasmocítico Linfoma de células del manto Linfoma folicular	Leucemia prolinfocítica T Leucemia de células T grandes granulares Leucemia agresiva de células NK Linfoma extraganglionar NK/T tipo nasal Micosis fungoide/Síndrome de Sezary Desórdenes linfoproliferativos cutáneos de células CD30 Linfoma anaplásico primario cutáneo
Células maduras	Linfoma B de la zona marginal y MALT Linfoma ganglionar de la zona marginal Linfoma B difuso células grandes: no especificado Linfoma B de células grandes mediastínico Linfoma B de células grandes intravascular Linfoma primario de efusiones Linfoma de Burkitt Granulomatosis linfomatoide	Papulosis linfomatoide Linfoma T cutáneo primario de células grandes anaplásico Linfoma T subcutáneo tipo-paniculítico Linfoma T gd hepatoesplénico Linfoma T intestinal asociado a enteropatía Linfoma blástico de células NK Linfoma T angioinmunoblástico Linfoma T periférico no especificado Linfoma/leucemia T del adulto (HTLV-1+) Linfoma anaplásico de célula grande sistémico
Neoplasias de plasmáticas	Mieloma múltiple Plasmocitoma Gamapatía monoclonal	

Elaborado por: López J. (2020) **Adaptado de:** (Ramírez et al., 2011).

2.7.MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En cuanto, a la presentación clínica del LNH tanto en adolescentes y adultos, como en otras clases de edad va a depender de varios factores como la extensión de la enfermedad, el subtipo histológico y el sitio primario de la enfermedad. El linfoma de Burkitt por lo general infradiafragmático (abdominal) y en el anillo de Waldeyer; mientras que el linfoma Linfocítico generalmente surge del timo. El linfoma abdominal de Burkitt generalmente asociado a un masa abdominal grande y de rápido crecimiento en la mayor parte de los pacientes que a menudo se asocian con ascitis y otra afectación intraabdominal o extraabdominal (Patte et al., 2007).

La mayoría de los pacientes con LNH muestran linfadenopatías indoloras persistentes, pero algunos pacientes también presentan síntomas constitucionales, específicamente sudoración nocturna, fiebre persistente y pérdida de peso inexplicable o afectación de órganos distintos del sistema linfoide y hematopoyético) (Ansell, 2015).

Un ganglio linfático agrandado o una masa tumoral pueden dar lugar a síntomas por compresión local. Los síntomas sistémicos, denominados "síntomas B", alza térmica mayor a 38 grados C, sudores nocturnos y pérdida de peso sin otra causa que justifique. Aproximadamente la mitad de las personas con LNH de alto grado describen estos síntomas, pero no son específicos del diagnóstico. Algunos pacientes experimentan prurito generalizado (Bowzyk et al., 2018).

Los linfomas indolentes generalmente se presentan con una enfermedad generalizada y de progresión lenta, generalmente sin síntomas sistémicos. Por el contrario, los linfomas agresivos generalmente se presentan con ganglios linfáticos que

se agrandan rápidamente, a menudo acompañados de síntomas B y afectación extranodal (Lambert & Ninkovic, 2017).

La enfermedad extraganglionar se presenta en aproximadamente en el 25% de los enfermos; los principales lugares de afección son: cabeza, cuello, piel y tracto gastrointestinal, sin embargo, el LNH puede ubicarse en cualquiera de los tejidos u órganos del cuerpo y por esta característica puede presentarse multifocalmente (Guerra et al., 2013).

Los pacientes pueden estar completamente asintomáticos, con ganglios linfáticos agrandados detectados como un hallazgo incidental en el examen clínico o radiológico. En otros casos, los pacientes pueden presentar síntomas que no suscitan sospecha inicial de linfoma pero que conducen a investigaciones radiológicas que revelan la presencia de linfadenopatía intraabdominal o torácica (Bowzyk et al., 2018).

Aunque no hay una presentación característica, la característica crucial que provoca sospechas es casi siempre el hallazgo de linfadenopatía persistente, esplenomegalia o una masa extranodal.(Bowzyk et al., 2018).

2.8. DIAGNÓSTICO

2.8.1. Biopsia

Para establecer el diagnóstico de LNH, el estudio principal es la biopsia. Esta biopsia generalmente es de un ganglio linfático, que debe investigarse con técnicas morfológicas, inmunohistoquímicas y moleculares. Los criterios morfológicos incluyen características citológicas de las células neoplásicas y de las células espectadoras, además del patrón de crecimiento del linfoma (Küppers et al., 2014).

Por lo que, las características genéticas, detectadas mediante citogenética o hibridación fluorescente in situ (FISH), son cada vez más importantes para definir subtipos específicos de LNH. Además, la detección de virus, particularmente el virus EB, virus del herpes humano 8 y el HTVL-1, son necesarios para establecer un diagnóstico específico (Zelenetz et al., 2011).

En el diagnóstico se requiere todo el tejido posible para evitar errores y falsos negativos, esto puede suceder por la punción aspiración por aguja fina o la biopsia central en un entorno de tejido de ganglios linfáticos altamente heterogéneo. El LDCGB puede ubicarse con cierta frecuencia en sitios extranodales, incluidos el cerebro, los riñones, los huesos, las glándulas suprarrenales y otros tejidos blandos (Y. Liu & Barta, 2019).

En el mismo sentido, el diagnóstico histológico siempre se tomará el ganglio completo o la mayor parte. Si esto no es posible se puede tomar por medio de una BAG. La PAAF no se recomienda por la cantidad de falsos negativos ya que el principal inconveniente radica en la dificultad de obtener la mayor cantidad de tejido y su valoración microscópica (Albarran B, Caballero D, Cabezudo M, 2017).

La patología del linfoma es compleja y debe ser supervisada por un especialista histopatólogo linforreticular de preferencia en un centro de referencia de linfoma. El diagnóstico puede requerir iteraciones de tinción inmunohistoquímica y análisis molecular de aberraciones cromosómicas por hibridación fluorescente in situ. Todos los casos nuevos deben discutirse en una reunión multidisciplinaria de linfoma especializado (Bowzyk et al., 2018).

2.8.2. Estudios de laboratorio

Se debe considerar además de un examen físico completo, con mayor énfasis con las áreas ganglionares; determinar el tamaño del hígado y el bazo, síntomas presentes y estado funcional; se deberá realizar estudios de laboratorio, que incluyan biometría

hemática, panel metabólico completo, LDH , pruebas de hepatitis B (Zelenetz et al., 2011).

La enzima LDH se utiliza en una gran variedad de aplicaciones clínicas y su determinación en pacientes con LNH es muy importante ya que nos sirve como un indicador de masa tumoral y su aumento constituye un signo de mal pronóstico (Vega González et al., 2017).

La β 2M una molécula con gran importancia pronóstica en varias neoplasias, en el caso del LDCGB las concentraciones superiores a 3 mg/L confieren un pronóstico adverso cuando se utiliza la quimioterapia con R-CHOP (Guevara et al., 2014).

Son primordiales los siguientes exámenes para el proceso de estadiaje (Nair et al., 2018).

1. Biometría hemática que incluye recuentos diferenciales con frotis de sangre periférica
2. Lactato deshidrogenasa (LDH) y Microglobulina B-2
3. Creatinina, ácido úrico, urea y electrolitos, proteínas S, aspartato transaminasa (AST), bilirrubina, fosfatasa alcalina y calcio
4. Perfil de coagulación completo
5. Prueba de Coombs directa
6. Prueba de embarazo en mujeres en edad fértil
7. VIH, hepatitis B y C, antígeno core de la hepatitis B (HBcAg) deben realizarse antes de iniciar la quimioterapia.
8. Biopsia con trépano y aspirado de médula ósea
9. Serología del virus EB, HTVL-1, H. pylori (linfoma gástrico)

2.8.3. Estudios de Imagen y otros

La TAC torácica, abdominal y pélvica con contraste oral e intravenoso constituye el estudio de imagen inicial en el estadiaje de LNH, además se puede utilizar si está

disponible el PET donde se posible localizar los sitios de la enfermedad con el mayor valor de captación estandarizado (SUV) y posiblemente la enfermedad más agresiva y para notificar el sitio preferido de la biopsia (Y. Liu & Barta, 2019).

Entre otras consideraciones importantes, se recomienda la exploración de adquisición múltiple (MUGA) o la ecocardiografía (ECG) cuando se utilizan regímenes de tratamiento con antraciclina, además, cuando hay sospecha de compromiso extraganglionar se recomienda la endoscopia y ultrasonido endoscópico, tomografía computarizada de la cabeza o resonancia magnética cerebral y punción lumbar (Nair et al., 2018).

En la actualidad, la biopsia líquida es una prueba no invasiva, que, junto a la sensibilidad y especificidad de secuenciación de próxima generación, probablemente revolucionará el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento del cáncer. Se ha demostrado que el ADNc es tan preciso como el genotipado de la biopsia de diagnóstico para detectar mutaciones somáticas en LNH (Coccaro et al., 2020).

2.9. ESTADIAJE

El sistema de estadificación identifica el número de sitios tumorales, específicamente la afectación ganglionar o extraganglionar, la ubicación de la enfermedad y la presencia o ausencia de síntomas constitucionales (Ansell, 2015).

Después de un diagnóstico definitivo, la estadificación debe realizarse una anamnesis y examen físico completos; además de estudios de gabinete para evaluar la función de la médula ósea y de otros órganos; y las concentraciones en sangre de LDH; además de estudios de imagen. Según la clasificación de Lugano, se recomienda PET combinada que es generalmente la modalidad de imagen más útil (Armitage et al., 2017).

La PET-TC se recomienda según el reciente Consenso del Grupo de Trabajo sobre Linfoma de la Conferencia Internacional, en caso de sospecha de transformación histológica, ya que PET puede identificar el sitio óptimo para la biopsia. También es útil en las primeras etapas que se tratarán con radioterapia para confirmar la enfermedad localizada (Provencio Pulla et al., 2015).

Las investigaciones adicionales antes de comenzar la inmunoterapia se centran en evaluar la aptitud del paciente para el tratamiento. En la evaluación clínica y en investigaciones relevantes, por ejemplo, ecocardiografía antes del uso de antraciclina, pruebas de función pulmonar antes de la bleomicina. Adicionalmente, el linfoma se considera importante, ya que puede surgir en pacientes con VIH no diagnosticados previamente; el diagnóstico rápido y el tratamiento del VIH, así como el linfoma, son cruciales para lograr resultados óptimos. Además, la reactivación de la hepatitis B puede ocurrir en portadores crónicos después de la terapia contra el linfoma (Lambert & Ninkovic, 2017).

En el proceso de estadificación clínica según Ann Arbor (Tabla #2), ofrece ayuda en la planificación terapéutica de los pacientes con LNH, además de establecer el pronóstico. Esta toma en cuenta aspectos como la extensión anatómica del LNH y la presencia o no de síntomas B que pueden ensombrecer el pronóstico. Adicionalmente, factores como la edad, sitios extra ganglionares, niveles de LDH y el estado funcional conforman el IPI que nos provee una evaluación pronóstica más certera (Guerra et al., 2013).

Tabla #2. Clasificación de Ann-Arbor

Ann-Arbor

Estadio I	Afectación de una única región ganglionar (I) o de un único sitio u órgano extraganglionar (I-E).
------------------	---

Estadio II	Afectación de dos o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma (II) o afectación localizada de un sitio extraganglionar u órgano (II-E) y una o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma.
Estadio III	Afectación de regiones linfáticas ganglionares a ambos lados del diafragma (III), que pueden estar acompañadas por afectación localizada de un sitio u órgano extraganglionar (III-E) o esplénica (IIIS) o de ambas (III-ES).
Estadio IV	Afectación difusa o diseminada de uno o más órganos extraganglionares distantes, con o sin afectación asociada de los ganglios linfáticos.

Elaborado por: López J. (2020) **Adaptado de:** (Albarran B, Caballero D, Cabezudo M, 2017).

Además de estas pruebas, la resonancia magnética y el examen del líquido cefalorraquídeo (citología, citometría de flujo) son esenciales en ubicación extraganglionar para pacientes con características clínicas de afectación del sistema nervioso central (SNC) (Lambert & Ninkovic, 2017).

2.10. ESTADO FUNCIONAL Y COMORBILIDADES

Antes de la administración de quimioterapia o radioterapia todos los pacientes con LNH deben someterse a pruebas funcionales del corazón, especialmente por el uso de antraciclinas. Además, debe evaluarse el estado funcional en todos los pacientes al inicio, en el transcurso y al final de la terapia. La debe realizar la valoración de la función cardíaca basal (FEVI), para evaluar en la posibilidad recibir terapias con irradiación mediastínica o doxorubicina (Pérez et al., 2018).

En la evaluación del estado funcional del paciente esta nos ayuda a predecir la supervivencia de los pacientes frente al cáncer; además, se puede utilizar en el inicio y

como factor de ajuste en la respuesta al tratamiento frente al LNH. Existen varias escalas para cuantificar el estado de capacidad funcional; entre ellas son el ECOG, el Karnofsky (Tabla #3) y el Índice de comorbilidad (Tabla #4) (Pérez et al., 2018).

Tabla #3. Escalas de funcionalidad

ECOG	Karnofsky
0: Completamente activo, capaz de realizar actividad preenfermedad sin restricción	100%: Normal; sin evidencia de enfermedad
1: Restringido en actividad extenuante pero ambulatorio, capaz de realizar trabajo de naturaleza sedentaria. Ejemplo: oficinista	90%: Capaz de realizar actividad normal, con mínimos síntomas de enfermedad 80%: Actividad normal con esfuerzo, algunos síntomas de enfermedad 70%: Autocuidado, pero incapaz de actividad normal o de trabajar
2: Ambulatorio y capaz del autocuidado, pero incapaz de actividades de trabajo	60%: Requiere asistencia ocasional, pero es capaz de la mayor parte del autocuidado 50%: Requiere considerable asistencia y cuidado médico frecuente
3: Capaz de autocuidado limitado, más de 50% del día en cama	40%: Discapacitado, requiere asistencia y cuidados especiales 30%: Severamente discapacitado, necesidad de hospitalización, aunque la muerte no es inminente
4: Completamente discapacitado, incapaz del autocuidado. Confinado a cama	20%: Muy enfermo; requiere hospitalización y cuidado de soporte activo 10%: Moribundo
5: Muerto	0%: Muerto

Elaborado por: López J. (2020) **Adaptado de:** (Pérez et al., 2018)

Tabla #4. Índice de comorbilidad de Charlson

Puntuación	Comorbilidad
1	Enfermedad arterial coronaria Insuficiencia cardiaca congestiva Enfermedad vascular periférica Enfermedad vascular cerebral Demencia Enfermedad respiratoria crónica Enfermedad de tejido conectivo Úlcera péptica Hepatopatía leve Diabetes mellitus sin daño a órgano diana
2	Hemiplejia Diabetes mellitus con daño de órganos diana Enfermedad renal moderada a grave Cualquier tumor sin metástasis Leucemia Linfoma
3	Enfermedad hepática moderada o severa
6	Tumor sólido con metástasis Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
	Total de puntos

Elaborado por: López J. (2020) **Adaptado de:** (Pérez et al., 2018)

2.11. TRATAMIENTO

En el campo del linfoma en general se ha evidenciado grandes avances en los últimos años, con una comprensión cada vez más profunda de la patogenia del linfoma y de los factores de riesgo clínico - moleculares, además de grandes avances del arsenal de

quimioterapia como: inhibidores de la vía de moléculas pequeñas, inmunoterapia y los anticuerpos monoclonales dirigidos al tumor. Sin embargo, nuestra capacidad de igualar de manera óptima el tratamiento con el paciente, y hacerlo dinámicamente a lo largo de la terapia, sigue siendo primaria con mucho por descubrir (Chase & Armand, 2018).

Dentro de los avances en el tratamiento de LDCGB, deben destacarse particularmente dos: por un lado, la introducción de los anticuerpos monoclonales anti-CD20 (rituximab) a la quimioterapia, actualmente se ha constituido con el estándar de oro en el tratamiento de linfomas Hodgkin y no Hodgkin en la inmunoterapia anti-CD20, que ha permitido confirmar sobre la supervivencia del 43.5% a los 10 años estimada en para R-CHOP versus 27.6% para CHOP, y por otro lado, el descubrimiento de distintos perfiles genómicos con los distintos tipos de linfoma como por ejemplo el centro germinal versus centro no germinal (Rossi & Bastie, 2019).

El manejo clínico de pacientes con linfoma maligno se ha beneficiado de la investigación sobre genómica y biología tumoral, es así que, en el contexto de anticuerpos monoclonales e inhibidores de moléculas pequeñas, a pesar de algunos resultados decepcionantes de los ensayos clínicos de fase II / III en algunos agentes prometedores (ej. obinutuzumab y bortezomib) para los cuales no se conocen bien los mecanismos subyacentes (Coccaro et al., 2020).

Con respecto al tratamiento de los linfomas compuestos, dependientes del subtipo histológico, hacen que los objetivos de tratamiento para los linfomas varíen. Aunque la cura es el objetivo en los linfomas agresivos quimio-sensibles. Con frecuencia se usa un enfoque paliativo con una estrategia inicial de observación y espera en la leucemia linfocítica crónica, así como, el linfoma folicular y otros linfomas indolentes que, aunque son incurables, tienen una historia natural que abarca años o décadas. A pesar de las terapias cada vez más intensas, el resultado en el LCM o LNH de células T sigue siendo insatisfactorio (Küppers et al., 2014).

Existen otros tipos de tratamiento como la radioinmunoterapia que es una modalidad de tratamiento muy eficaz con un perfil de toxicidad aceptable tanto en el LNH de células B indolente como en la transformación histológica. La fácil administración desde la perspectiva del paciente lo distingue de los regímenes de hemoimmunoterapia. Se ha demostrado eficacia en una variedad de escenarios de tratamiento diferentes. Sin embargo la radioinmunoterapia rara vez se ha utilizado, y uno de los agentes disponibles anteriormente en el mercado y ahora está fuera (Reagan & Friedberg, 2015).

En los últimos años existen estudios sobre la proteína 1 del programa de muerte celular (PD-1) que es un receptor del punto de control inmunitario expresado en las células T activadas. PD-1 se une con su ligando (PD-L1 o PD-L2) en las células tumorales, y el microambiente tumoral promueve la tolerancia a la evasión tumoral y por ende conduce al crecimiento tumoral (Hu et al., 2018).

En los linfomas de células B CD20 positivas, los agentes se combinan con anticuerpos dirigidos contra el receptor de superficie CD20. En los linfomas indolentes, se considera que seis ciclos de tratamiento con bendamustina y rituximab inducen remisiones en el 90% de los pacientes, y el tiempo para el siguiente tratamiento puede prolongarse con la terapia de mantenimiento de anticuerpos (Küppers et al., 2014).

2.11.1. Linfomas Indolentes

Los linfomas indolentes no se consideran curables con la terapia convencional, en contraste con el linfoma de alto grado. Una excepción es el pequeño número de pacientes con linfoma indolente que se presentan como adenopatía localizada. Estos pacientes pueden curarse mediante escisión quirúrgica o radioterapia. No obstante, en gran porcentaje de los pacientes se presentan en estadios avanzados, y su linfoma se maneja de mejor manera como una enfermedad crónica de por vida (Bowzyk et al., 2018).

En los Estadios I y II sin factores de riesgo y sin enfermedad con gran volumen, se recomienda radioterapia locorregional u observación en ciertos pacientes, en cambio en pacientes con factores de riesgo se recomienda tratamiento quimioterapéutico puede ser asociado o no a la radioterapia o inmunoterapia, En los estadios II con enfermedad con gran volumen o Estadios III – IV, se recomienda quimioterapia con R-CHOP o R-CVP o R-FMD o FR o Clorambucil o Rituximab (CENETEC, 2009).

2.11.2. Linfomas Agresivos

El LNH de alto grado puede progresar rápidamente y requiere tratamiento urgente. Por lo general, se trata con intención curativa. El tratamiento de elección es la quimioterapia combinada, que, en las neoplasias de células B, se combina habitualmente con anticuerpos monoclonales como el rituximab, que actúa contra el antígeno específico de superficie (CD20) de los linfocitos B. Además de completar la inmuoquimioterapia, a algunos pacientes se les puede ofrecer radioterapia localizada (Bowzyk et al., 2018).

En los pacientes con estadios I y II sin otros factores de riesgo y sin evidencia de enfermedad de gran volumen se recomienda inducción con R-CHOP x 3 ciclos más radioterapia locorregional (30-36 Gy) o R-CHOP x 6-8 ciclos cuando la Radioterapia no se puede utilizar, en cambio para los estadios III y IV + IPI ajustado a edad: R-CHOP 6-8 ciclos o tratamientos agresivos (R-CHOP intensificado, R-CHOP 14 o R-CHOEP) (CENETEC, 2009).

En el linfoma tipo Burkitt, se han utilizado regímenes similares para las formas de LDCGB de alto riesgo, incluidos los llamados linfomas de doble golpe (con translocación de oncogenes MYC y BCL2). La evidencia para apoyar este enfoque es de baja calidad y proviene de estudios retrospectivos no aleatorios (Bowzyk et al., 2018).

De manera general los pacientes con linfoma de alto grado responden muy bien a la quimioterapia y aproximadamente un 60-70% de los pacientes llegan a la remisión completa y nunca tendrán una recaída de su linfoma (Bowzyk et al., 2018).

2.11.3. Nuevos tratamientos

En los últimos años han surgido nuevas terapias dirigidas a los pacientes con LNH y como objetivo esencial se busca reducir la toxicidad de estos tratamientos en pacientes recién diagnosticados pero, lo más importante es, aumentar significativamente los índices de supervivencia en la enfermedad refractaria / recidivante (Cairo & Beishuizen, 2019).

Con respecto al Ibrutinib, solo o en combinación se ha encontrado mejorías en las tasas respuesta en el LCM refractario y podría mejorar la tasa de respuesta en otros linfomas de células B. Los regímenes con bortezomib parecen ser una alternativa en el caso del LCM y podrían ser un fármaco potencial en otros linfomas no Hodgkin donde el NFkB (Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa) está involucrado, como en el LDCGB (Novelli et al., 2015).

La lenalidomida combinada con rituximab, con o sin quimioterapia, muestra una tasa de respuesta muy alta en el linfoma folicular y puede superar el impacto negativo sobre la supervivencia en el LDCGB del centro no terminal. Los nuevos anticuerpos monoclonales anti-CD20 (es decir, obinutuzumab) pueden reemplazar al rituximab para aumentar aún más su eficacia en el NHL de células B (Novelli et al., 2015).

Brentuximab vedotin tiene una actividad impresionante en pacientes recidivantes-refractarios con linfoma cutáneo de células T sistémico y primario. Los nuevos anticuerpos monoclonales dirigidos a las moléculas inhibidoras de células T (es decir, anti-PD1) que muestran resultados prometedores en el NHL indolente de células B (Novelli et al., 2015).

Sin embargo, la resistencia adquirida y las toxicidades inesperadas son comunes, y todavía hay mucho que aprender en términos de cómo se deben usar los nuevos medicamentos. Otros agentes en ensayos clínicos incluyen las células T de los pacientes que se han modificado genéticamente para reconocer las células de linfoma y los conjugados de anticuerpos y fármacos que administran quimioterapia directamente a las células tumorales (Bowzyk et al., 2018).

2.12. SUPERVIVENCIA

La supervivencia de los pacientes con LNH a 5 años es del 71% en la tasa relativa y general. Sin embargo, es de suma importancia considerar que las tasas de supervivencia varían considerablemente con cada tipo y etapa del LNH (Sociedad Americana Contra El Cáncer, 2019).

El IPI fue creado para determinar el pronóstico de los linfomas agresivos y de alto crecimiento, pero muestra utilidad en otros linfomas, para determinar una predicción de la supervivencia esta va a depender factores: la edad, la etapa si el linfoma está o no en otros órganos, estado general del paciente y el nivel de LDH (Sociedad Americana Contra El Cáncer, 2019).

2.12.1. Pronóstico

A pesar de estos avances con la quimioterapia convencional, los pacientes con linfomas indolentes continúan recayendo, y un tercio de los afectados con linfoma de alto grado nunca se curarán con los tratamientos actuales. El desarrollo de nuevos medicamentos basados en una justificación científica debería ser la motivación para alcanzar una mejora significativa (Novelli et al., 2015).

Con respecto a los factores que se asocian con mal pronóstico son: estado funcional malo, mayores de 60 años de edad, síntomas B, estadio avanzado, una masa en abdomen que sea superior de 10 cm de tamaño, mayor o igual a 3 lugares extraganglionares, afección de hueso y médula, subtipo histológico, que presenten transformaciones de los grados histológicos anteriores, concentración de LDH en suero superior a lo normal y velocidad de sedimentación globular elevada (Guerra et al., 2013).

En la actualidad pese a la mejoras en las terapias contra el LNH, los supervivientes tienen un mayor riesgo de presentar secuelas a lo largo del tiempo por causa de la quimioterapia, entre ellas incluyen: enfermedad cardiovascular, segundas neoplasias, secuelas cognitivas y disfunción endocrina (Pérez et al., 2018).

2.12.2. Escalas de pronóstico

Los pacientes con LNH su pronóstico en múltiples estudios han demostrado que depende de su tipo histológico y de manera secundaria tiene una afectación por características clínicas como el estado de desempeño, la edad, la existencia de enfermedad extranodal y los estadios avanzados III y IV (Pérez et al., 2018).

Sin embargo, en el estadio clínico habitualmente depende del lugar de ubicación, síntomas constitucionales B y el compromiso extraganglionar de la enfermedad, y no es una herramienta para medir la carga del tumor, que es un factor principal en el pronóstico del LNH y podría alterar la respuesta al tratamiento (Pérez et al., 2018).

Una de las herramientas de pronóstico más utilizadas es el IPI (Tabla #5), cuya validez y confiabilidad ha sido mejorada por varias actualizaciones. Sin embargo, solo evalúa cinco parámetros clínicos (edad, lactato deshidrogenasa, estado funcional, número de sitios extranodales, y la etapa de Ann Arbor), sin considerar las características biológicas del tumor (Coccaro et al., 2020).

Tabla #5. Escala de Índice de Pronóstico Internacional.

Edad > 60

Concentración de LDH sérica mayor a la normal

Estado funcional ECOG \geq 2

Ann-Arbor etapa III o IV

Número de sitios extraganglionares de enfermedad > 1

Número de factores	Grupo de riesgo	Supervivencia global a 3 años (%)
---------------------------	------------------------	--

0 a 1	Riesgo bajo	91
-------	-------------	----

2	Riesgo bajo – intermedio	81
---	--------------------------	----

3	Riesgo intermedio – alto	65
---	--------------------------	----

4 a 5	Riesgo alto	59
-------	-------------	----

Elaborado por: López J. (2020) **Adaptado de:** (Ansell, 2015)

CAPÍTULO III:

METODOLOGÍA

3.1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

En los países desarrollados a pesar de los adelantos en las terapias frente al cáncer y de la disminución de la mortalidad, en algunos tipos determinados de neoplasias, en varias estimaciones refieren que las muertes ascenderán en un 45% entre los años 2007 al 2030 para este grupo de enfermedades, como resultado del envejecimiento de la población y al incremento poblacional (MSP, 2017).

En el mundo, el mayor impacto en la economía de la salud se debe a la carga de cáncer, lo que puede representar una respuesta escasa del sistema de salud. En el año 2010, se estima un costo por año en total de 1.16 billones de dólares en todo el mundo (MSP, 2017).

Se ha calculado que la incidencia de los linfomas incrementa en un 3% cada año a nivel mundial. En el Ecuador el LNH afecta a 5 de cada 100 000 habitantes, su incidencia en Loja es de 6.7 por 100 000 mujeres y en Quito se encuentra con las tasas más altas en esta neoplasia con una incidencia de 8.9 por 100 000 hombres (Tixi, 2016)

Según el reporte del GCO la tasa de incidencia estimada en el 2020 de linfoma no Hodgkin en ambos sexos en Ecuador fue de 8.4 con 1.477 casos y un aproximado de 731 muertes (The Global Cancer Observatory WHO, 2020).

La tasa de mortalidad en estos 10 años en Guayaquil en ambos sexos tiene una tendencia al incremento. En 2008 se reportaron 2.08 muertes y en 2017 con 2.71 muertes por cada 100 000 habitantes, identificando picos en los años 2011, 2015 y 2017. (SOLCA Guayaquil, 2017)

Según los datos del INEC en el reporte del anuario de estadísticas hospitalarias de egresos y camas, en el año 2013 se reportó 2 589 egresos hospitalarios por LNH, y causó la muerte de 1.090 pacientes, el cual representa el 1.73% del total de muertes en ese año de un total de 63 104 muertes (Lugmaña & Julio, 2013)

En nuestro país, el riesgo de padecer cáncer antes de los 75 años, es de alrededor de un 20% y se constituye como un importante problema de salud pública, presentando una incidencia creciente en los últimos años, por lo que debería ser investigado en nuestra población (MSP, 2017).

Por lo tanto, en Ecuador al existir un déficit de conocimiento e investigaciones en pacientes diagnosticados con Linfoma no Hodgkin, es de suma importancia el estudio de esta enfermedad en la población ecuatoriana. Por lo tanto, ¿Es posible identificar y clasificar las características clínicas y sociodemográficas de los pacientes del HECAM diagnosticados con LNH para un mejor diagnóstico y tratamiento?

3.2. OBJETIVOS

3.2.1. Objetivo general

- Describir las principales características clínicas y sociodemográficas del LNH en pacientes atendidos en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín en el periodo 2016 – 2019.

3.2.2. Objetivos específicos

- Identificar las características clínicas y sociodemográficas más frecuentes en los pacientes con LNH.
- Identificar el estadio clínico y localización al momento del diagnóstico de LNH.
- Identificar el subtipo más común de LNH en la población de pacientes diagnosticados y atendidos en el HCAM.
- Enumerar las comorbilidades más frecuentes relacionadas con LNH.
- Describir la respuesta al tratamiento en el LNH.
- Describir la supervivencia general y las principales causas de mortalidad del LNH.

3.3.HIPÓTESIS

Al tratarse de un estudio descriptivo transversal, no se ha planteado una hipótesis.

3.4. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Dimensión	Tipo de variable	Medidas de dispersión
Edad	Periodo cronológico comprendido desde la fecha de nacimiento (cedula de identidad) hasta la fecha de diagnóstico	15 – 19 años 20 – 29 años 30 – 39 años 40 – 49 años 50 – 59 años 60 – 69 años 70 – 79 años 80 – 89 años 90 – 99 años	Cuantitativa (Discreta)	FA-FR y %
Genero	Atributos socialmente construidos, roles, actividades, responsabilidades y necesidades predominantemente	Masculino Femenino	Cualitativa (Nominal dicotómica)	FA-FR y %

	relacionados con la pertenencia al sexo masculino o femenino			
Etnia/auto identificación	Personas que se autodefinen con alguna nacionalidad o pueblo, sea indígena, blanco, mestizo, afro ecuatoriano. (INEC)	Mestizo Blanco Indígena Afro descendiente	Cualitativa (Nominal policotómica)	FA-FR y %
Lugar de residencia	Lugar en que la persona vive en el que ha estado, o tiene indicaciones de estar por algún tiempo	Costa Sierra Oriente Insular	Cualitativa (Nominal policotómica)	FA-FR y %
Escolaridad	Número promedio de años lectivos aprobados en instituciones de educación formal en los niveles primario, secundario, superior universitario, superior no universitario y postgrado para las personas de 24 años y más. (SIISE)	Primaria EGB Secundaria Media Superior Postgrado	Cualitativa (Ordinal)	FA-FR y %
Antecedentes familiares	Registro de las relaciones entre los miembros de una familia junto con sus antecedentes médicos.	Linfoma Tumores hematológicos Tumores solidos Otros	Cualitativa (Nominal policotómica)	FA-FR y %

	Esto abarca las enfermedades actuales y pasadas. (cáncer.gov)	Ninguno		
Síntomas	Se refiere a la manifestación reveladora de una enfermedad. Según (RAE)	Pérdida de peso Adenopatías Esplenomegalia Sudoración Nocturna Alza térmica Malestar general Disnea Dolor Abdominal Otros	Cualitativa (Nominal policotómica)	FA-FR y %
Clasificación de Ann Arbor	Un sistema de estadificación o clasificación por etapas de un linfoma no Hodgkin (InfoCancer)	Estadios I II III IV	Cualitativa (Ordinal)	FA-FR y %
Localización y tamaño de Adenopatías	Ubicación y tamaño de lesión primaria al momento del diagnóstico	Ganglionar <ul style="list-style-type: none"> • Supradiaphragmática • Infradiaphragmática Extraganglionar: <ul style="list-style-type: none"> • Cutánea • Digestiva 	Cualitativa (Nominal policotómica)	FA-FR y %
Tipos histopatológicos de	Tipo de celularidad bajo un microscopio en base a muestra	Precursores linfoides Células B maduras	Cualitativa	FA-FR y %

linfoma no Hodgkin por biopsia	tomada por biopsia. Según (RAE)	Células T maduras Células NK	(Nominal policotómica)	
Comorbilidades	Coexistencia de dos o más enfermedades en un mismo individuo, generalmente relacionadas (RAE)	<p>Infecciosas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Virales: Hepatitis B y C, VIH, VEB, CMV • Bacterianas • Parasitarias • Hongos <p>No infecciosas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Autoinmunes • Malignas • Enfermedades Crónicas no transmisibles • Otras 	Cualitativa (Nominal policotómica)	FA-FR y %
Prueba de VIH	Se usa para verificar si hay anticuerpos contra el VIH en una muestra de sangre, orina o líquido de la boca. (cáncer.gov)	Positiva Negativa No se realiza	Cualitativa (Nominal policotómica)	FA-FR y %
B2 Microglobulina	B2M es un tipo de marcador tumoral. Los marcadores tumorales son sustancias producidas por las células cancerosas o	Menor a 1499 ng/ml 1500 – 1999 ng/ml 2000 – 2499 ng/ml 2500 – 2999 ng/ml 3000 – 3500 ng/ml	Cuantitativa (Discreta)	FA-FR y %

	por las células normales en respuesta al cáncer en el cuerpo. (medlineplus.gov)	Mayor a 3500 ng/ml		
LDH	El lactato deshidrogenasa (LDH) es un enzima que interviene en reacciones metabólicas que conducen a la obtención de energía, y se encuentra en casi todas las células del organismo.	Menor a 200 UI/L 200 – 299 UI/L 300 – 399 UI/L 400 – 499 UI/L 500 – 599 UI/L 600 – 699 UI/L 700 – 799 UI/L 800 – 899 UI/L 900 – 999 UI/L Mayor a 1000 UI/L	Cuantitativa (Discreta)	FA-FR y %
Estado Funcional	Medición de la forma en que el paciente puede llevar a cabo las tareas habituales y las actividades diarias. (cáncer.gov)	Escala de ECOG: 0 1 2 3 4	Cualitativa (Ordinal)	FA-FR y %
Quimioterapia recibida	Tratamiento con medicamentos para interrumpir la formación de células cancerosas, ya sea mediante su destrucción o al impedir su multiplicación. (cáncer.gov)	R-CHOP R-CHOEP E-SHAP R-ICE R-CVP GMOX HYPER-CVAD R-MVP	Cualitativa (Nominal policotómica)	FA-FR y %

Respuesta a la primera Quimioterapia	Desaparición de todos los signos del cáncer en respuesta al tratamiento (cáncer.gov)	Remisión: <ul style="list-style-type: none"> • Completa • Parcial • Fallo 	Cualitativa (Ordinal)	FA-FR y %
Sobrevida	Porcentaje de personas en un estudio o grupo de tratamiento que todavía están vivas durante un determinado período después del diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad como el cáncer. (cáncer.gov)	<ul style="list-style-type: none"> • Fecha de diagnóstico • Fecha de muerte 	Cuantitativa (Discreta)	FA-FR y %
Causas de Mortalidad	A enfermedad o lesión que desencadenó la sucesión de eventos patológicos que condujeron directamente a la muerte. (OMS)	Progresión Infecciosas Otras Ninguna	Cualitativa (Nominal policotómica)	FA-FR y %

Elaborado por: López J. (2020)

3.5. UNIVERSO Y MUESTRA

La población del estudio son pacientes mayores de 18 años atendidos en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, con diagnóstico histopatológico de LNH en el servicio de hematología y oncología.

Los registros de estadística en el sistema AS400 del servicio de hematología y oncología del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín hace referencia a 1702 pacientes atendidos en el periodo 2016 – 2019 con diagnóstico CIE-10 C82 – C85.

Mediante Calculadora Fistera en archivo Excel realizado por Fernández P, se procedió a la determinación de la muestra del estudio con un intervalo de confianza del 95%, con proporción del 5%. De los 1702 pacientes reportados por estadística del HCAM se obtiene una muestra de estudio ajustada a pérdidas del 10% correspondiente a 201 pacientes.

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 * p * q}{d^2}$$

Total de la población (N) (Si la población es infinita, dejar la casilla en blanco)	1702
Nivel de confianza o seguridad (1-α)	95%
Precisión (d)	3%
Proporción (valor aproximado del parámetro que queremos medir) (Si no tenemos dicha información p=0.5 que maximiza el tamaño muestral)	5%
TAMAÑO MUESTRAL (n)	181
EL TAMAÑO MUESTRAL AJUSTADO A PÉRDIDAS	
Proporcion esperada de pérdidas (R)	10%
MUESTRA AJUSTADA A LAS PÉRDIDAS	201

3.6. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes mayores de 18 años de edad.
- Pacientes con diagnostico histopatológico de Linfoma No Hodgkin.
- Paciente que hayan sido atendidos en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín.

3.7. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico en otro hospital de Linfoma No Hodgkin (sin historia clínica completa).
- Pacientes menores de 18 años de edad a la fecha del diagnóstico.
- Pacientes que tengan antecedente de cáncer de otro primario.

3.8. TIPO DE ESTUDIO

Observacional Descriptivo de Corte Transversal.

3.9. PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE MUESTRA

Se llevo a cabo la revisión de historias clínicas en el sistema AS400 del servicio de hematología y oncología clínica del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. La información obtenida de las historias clínicas que responda a las variables del estudio se copilo en una hoja de datos digital de IBM SPSS 25, se realizó la recolección de información entre los meses de agosto a octubre del 2020 de 14 a 17 horas y se revisó un promedio de 15 historias clínicas por día.

3.10. ANÁLISIS DE DATOS

Para el análisis de los datos obtenidos por cada variable de estudio se aplicó estadística descriptiva.

Para el análisis estadístico de los datos se empleó el uso del Programa Estadístico para las Ciencias Sociales (SPSS) versión 25.0. La estadística descriptiva incluye medidas de tendencia central como: media, mediana, moda y medidas de dispersión como desviación estándar.

3.10.1. Análisis Univariado

Las variables cualitativas nominales y ordinales son descritas mediante frecuencias absolutas, relativas y porcentajes. Son expresadas a través de gráficos de sectores.

3.10.2. Análisis Bivariado

Se estimó en función de supervivencia utilizando el método de Kaplan-Meier.

3.11. ASPECTOS BIOÉTICOS:

3.11.1. Propósito

El propósito de este estudio es determinar las características clínicas y sociodemográficas más relevantes de los pacientes atendidos en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín del servicio de hematología y oncología clínica. Se ha seleccionado esta muestra de estudio, ya que la incidencia a nivel mundial de Linfoma de No Hodgkin está en aumento. Por lo que es importante identificar los síntomas más frecuentes al momento del diagnóstico de LNH, que se llevó a cabo mediante revisión de historias clínicas en el período 2016 – 2019.

3.11.2. Procedimiento

Durante la realización de esta investigación no se realizó intervenciones experimentales con los pacientes objeto de estudio. De manera que no implica riesgo alguno para los sujetos de investigación o el investigador.

La información requerida para el estudio se obtuvo de la revisión de historias clínicas de los pacientes diagnosticados con Linfoma de No Hodgkin del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín y solo será manejada por el investigador, para no violentar los derechos del paciente.

Se procuró que en todo momento la información obtenida, mantenga la confidencialidad de los pacientes y las historias clínicas seleccionadas se manejó con un sistema de codificación para la anonimización de nombres, de tal manera que se garantizó el resguardo de dicha información.

3.11.3. Confidencialidad de la información

Los datos recolectados de las historias clínicas de cada uno de los pacientes no se tomaron en cuenta datos personales que puedan ser objeto de identificación de los mismos. Se realizó codificación de la información mediante una matriz elaborada por el investigador para garantizar la confidencialidad de los datos, en virtud de lo establecido en el numeral 19 del artículo 66 de la Constitución de la República del Ecuador y el artículo 178 del Código Orgánico Integral Penal y el Reglamento de Información Confidencial en Sistema Nacional de salud, señalado en su Art. 2.

La información obtenida de las historias clínicas y del análisis estadístico de datos, únicamente se utilizó para el presente trabajo de investigación, donde el investigador se abstiene de comercializar, compartir en nubes, gestores documentales, foros o similares, y/o entregar la base de datos a terceros que pueda generar el uso indiscriminado de la información contenida para otras finalidades fuera del presente estudio.

3.11.4. Consentimiento informado

Este estudio no requiere consentimiento informado.

CAPÍTULO IV:

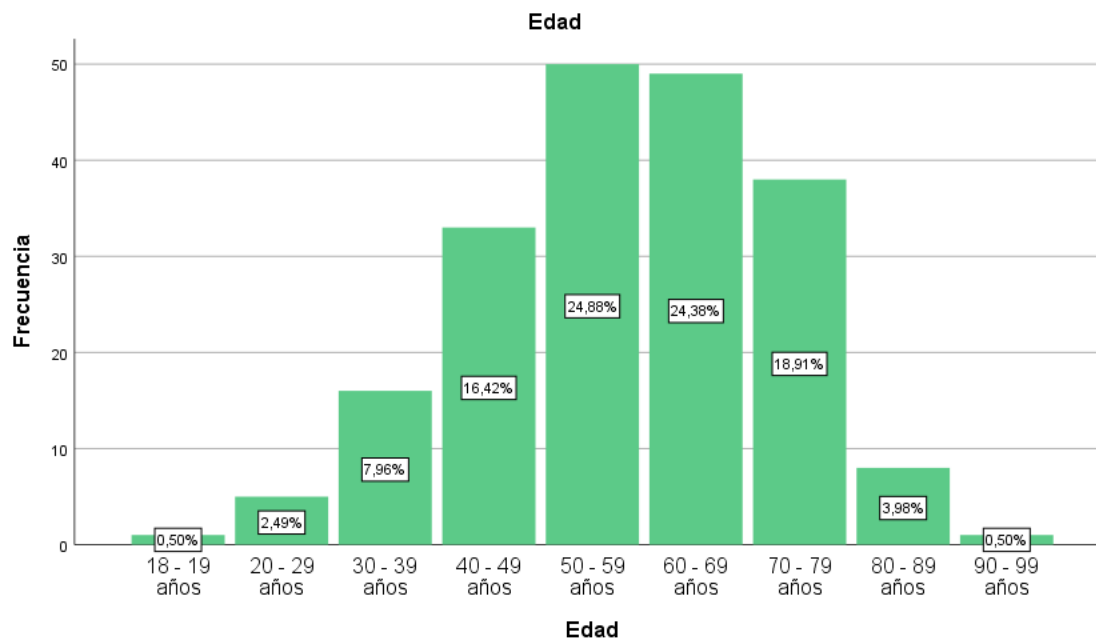
RESULTADOS

Se realizó una revisión de las historias clínicas de los servicios de Hematología y Oncología del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín del IESS con diagnósticos de Linfoma No Hodgkin que incluyeron lo siguientes (CIE 10: C82, C82.0, C82.1, C82.2, C83, C83.0, C83.1, C83.2, C83.3, C83.4, C83.5, C83.6, C83.7, C84, C84.0, C84.1, C84.2, C84.3, C84.4, C85, C85.0, C85.1) mismos que cumplieron los criterios de inclusión. Los hallazgos fueron obtenidos de 201 pacientes, de entre 18 a 93 años de edad.

4.1 Estudio univariado

El 84.59% de los pacientes se encuentran entre los 40 a los 79 años edad, como se observa en el gráfico #1.

Gráfico #1. Edad

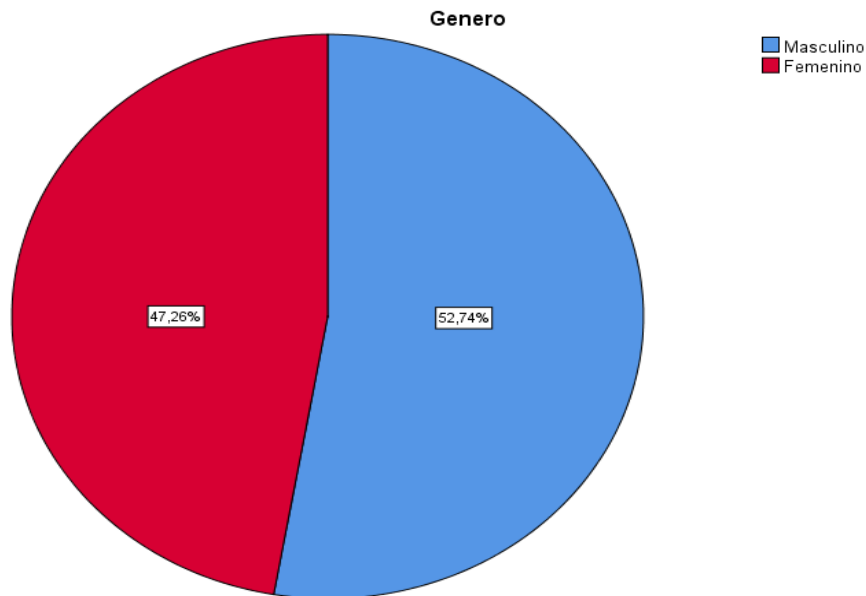


Fuente: Datos del estudio

Elaborado por: López J. (2020)

La razón género hombre/mujer fue de 1.11, como se observa en el gráfico #2.

Gráfico #2. Género

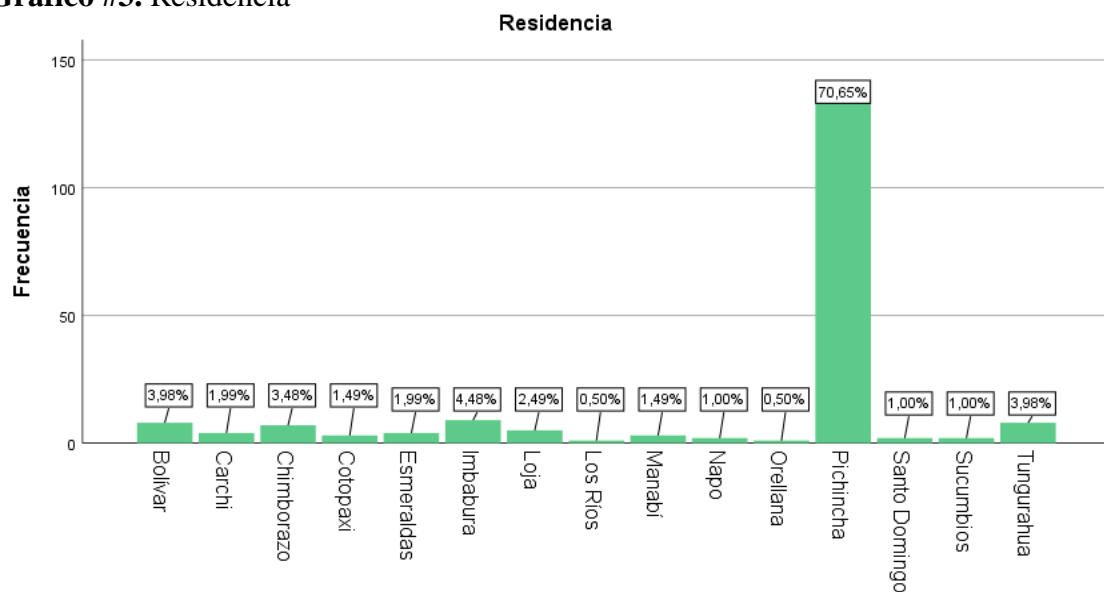


Fuente: Datos del estudio

Elaborado por: López J. (2020)

La provincia de Pichincha concentra el 70.6%, como se observa en el gráfico #3. Mientras que las provincias de Imbabura con 4.48%, Tungurahua y Bolívar con 3.98% respectivamente.

Gráfico #3. Residencia

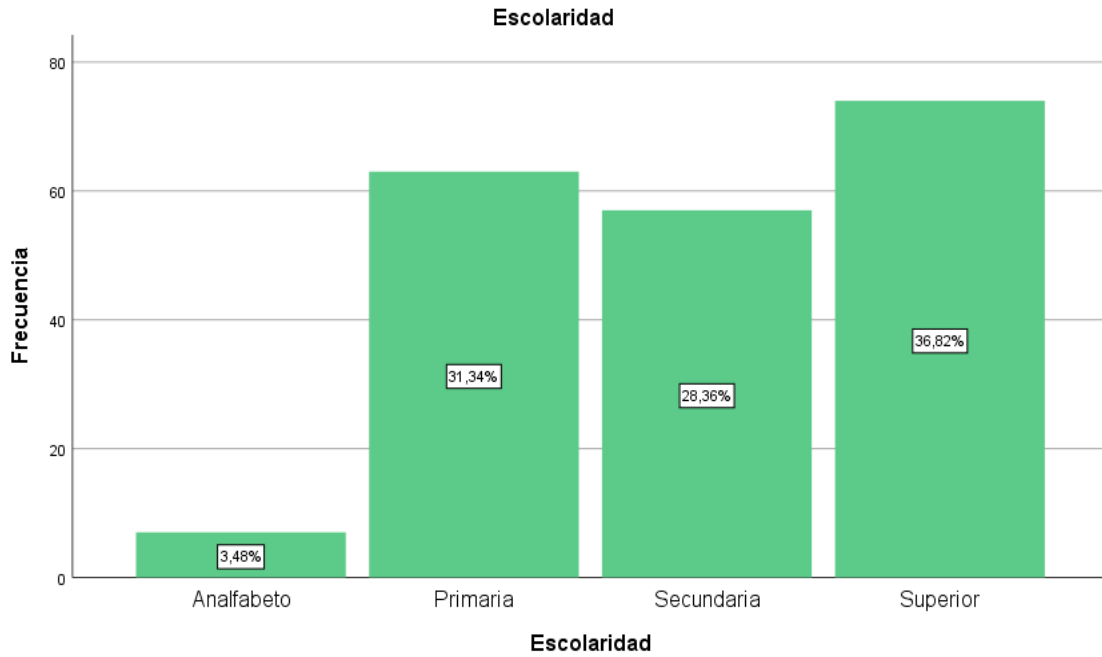


Fuente: Datos del estudio

Elaborado por: López J. (2020)

El 36.8% (n:74/201) tienen nivel superior seguido de 31.3% (n:63/201) nivel primario, como se observa en el gráfico #4.

Gráfico #4. Escolaridad

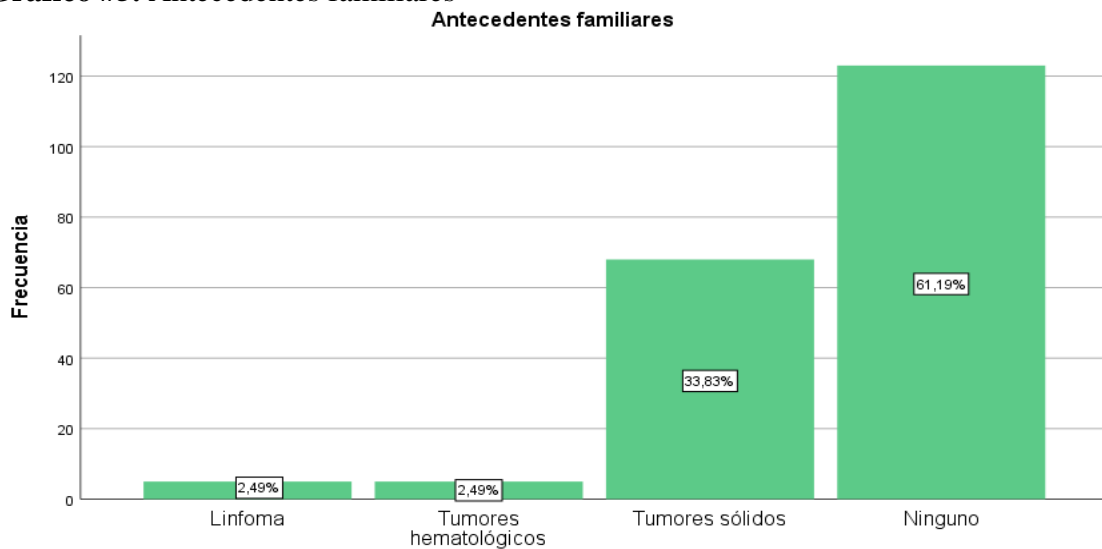


Fuente: Datos del estudio

Elaborado por: López J. (2020)

Un tercio de los pacientes presentó antecedentes familiares de tumores sólidos, mientras que el 61.19% de los pacientes no posee antecedentes familiares., como se observa en el gráfico #5.

Gráfico #5. Antecedentes familiares

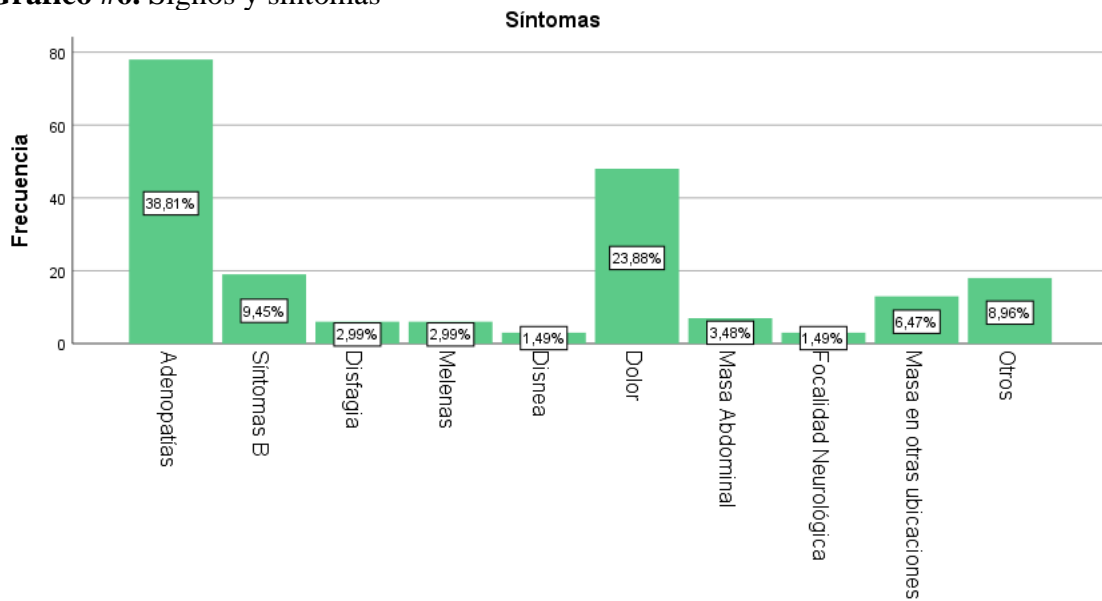


Fuente: Datos del estudio

Elaborado por: López J. (2020)

El síntoma más frecuente encontrado fue las adenopatías con 28.9% (n:58/201), además del dolor con 23.9% (n:48/201) y de masa en otras ubicaciones con 15.9% (n:32/201), como se observa en el gráfico #6.

Gráfico #6. Signos y síntomas

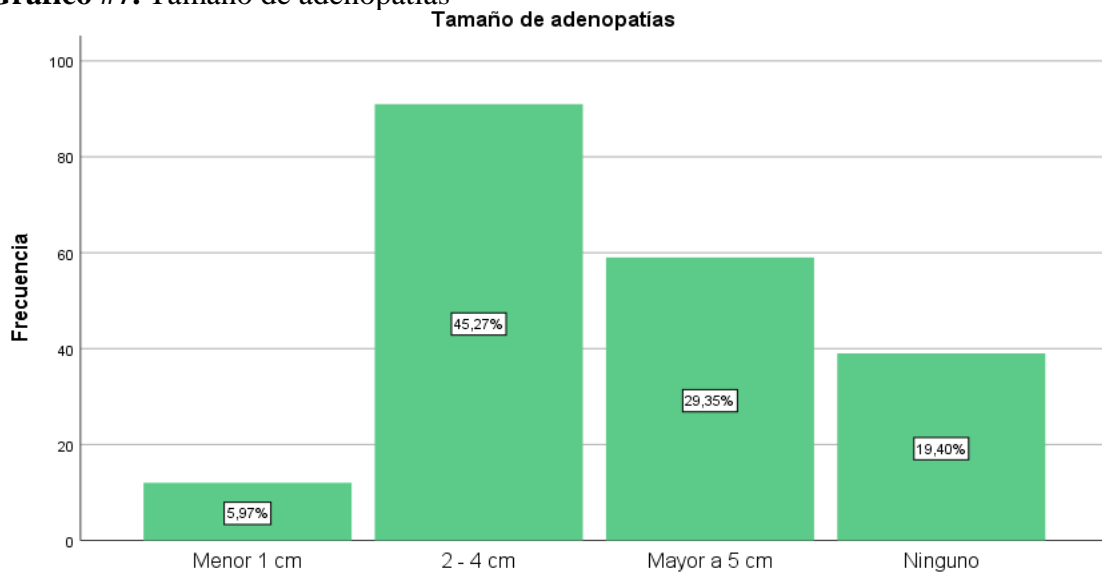


Fuente: Datos del estudio

Elaborado por: López J. (2020)

Con respecto al tamaño de las adenopatías en casi la mitad el tamaño fue de 2 – 4 cm, mientras que las adenopatías con un tamaño mayor a 5 cm se presentaron en el 29.35%, como se observa en el gráfico #7.

Gráfico #7. Tamaño de adenopatías

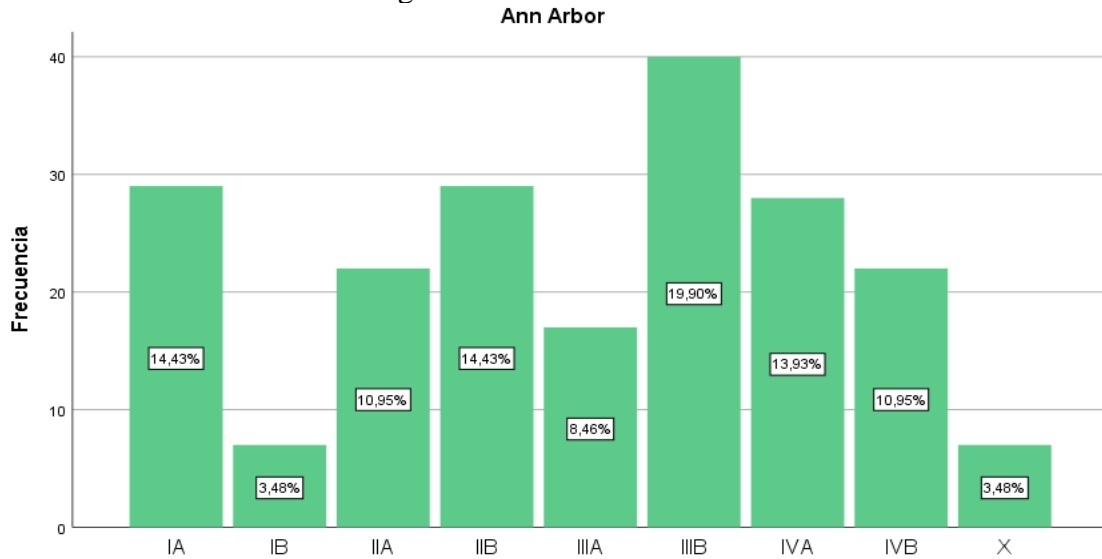


Fuente: Datos del estudio

Elaborado por: López J. (2020)

El estadio clínico (según Ann Arbor) de mayor presentación fue el IIIB con 19.9% (n:40/201) seguido de IIB, IA y IVA con 14.4% (n:29/201), como se observa en el gráfico #8.

Gráfico #8. Estadios clínicos según Ann Arbor

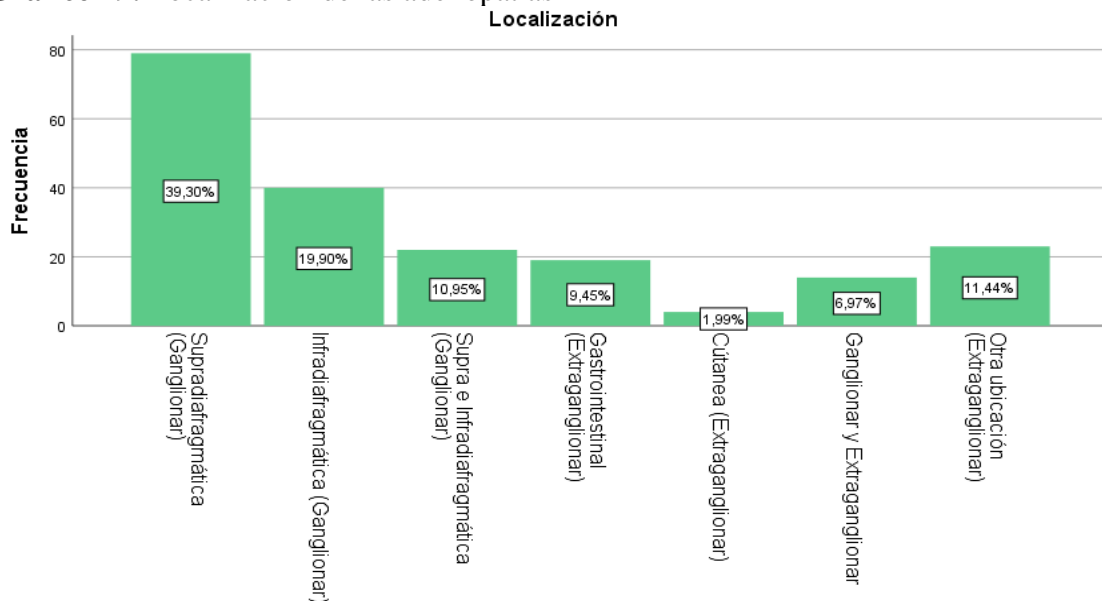


Fuente: Datos del estudio

Elaborado por: López J. (2020)

En cuanto a la localización de las adenopatías, la ganglionar fue la más frecuente con el 70.15% siendo las supradiagmáticas de mayor presentación, como se observa en el gráfico #9.

Gráfico #9. Localización de las adenopatías

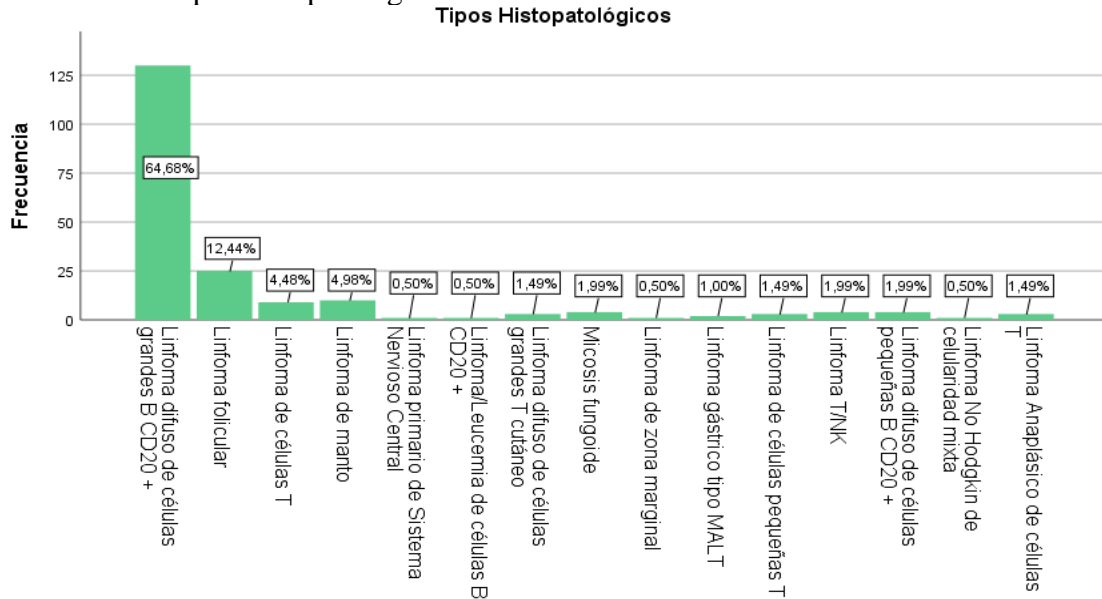


Fuente: Datos del estudio

Elaborado por: López J. (2020)

En los tipos histológicos el Linfoma difuso de células grandes B CD 20+ representa casi dos tercios de los LNH con 64.68%, seguido por el linfoma folicular con 12.44% y el resto de linfomas con menor porcentajes, como se observa en el gráfico #10.

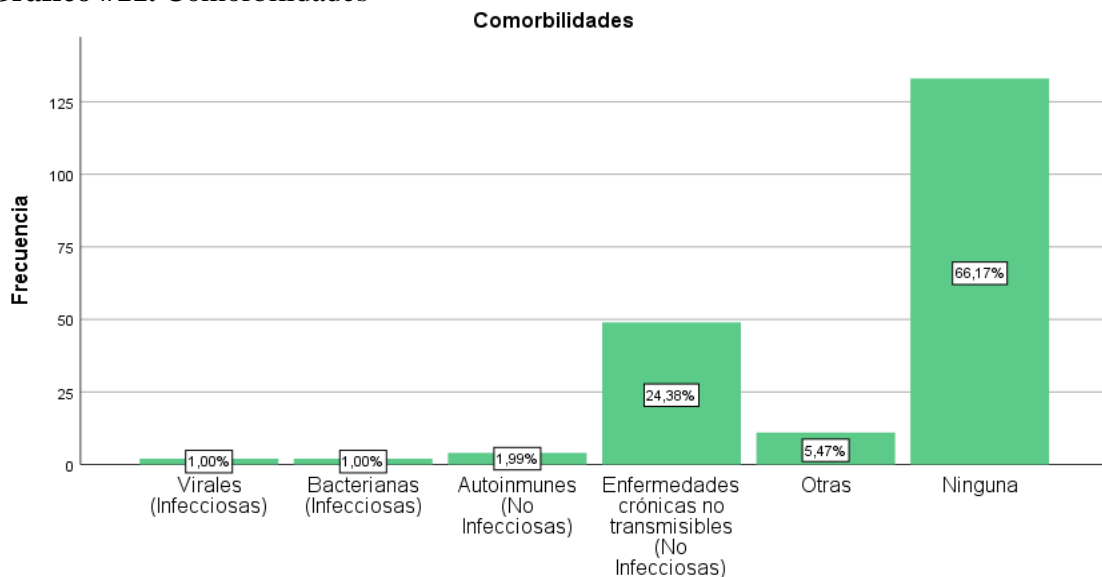
Gráfico #10. Tipos histopatológicos



Fuente: Datos del estudio
Elaborado por: López J. (2020)

Las dos terceras partes de los pacientes no presentó ninguna comorbilidad y el 24.38% (n:29/201) tiene como antecedente enfermedades crónicas no transmisibles (Diabetes mellitus e hipertensión arterial principalmente), como se observa en el gráfico #11.

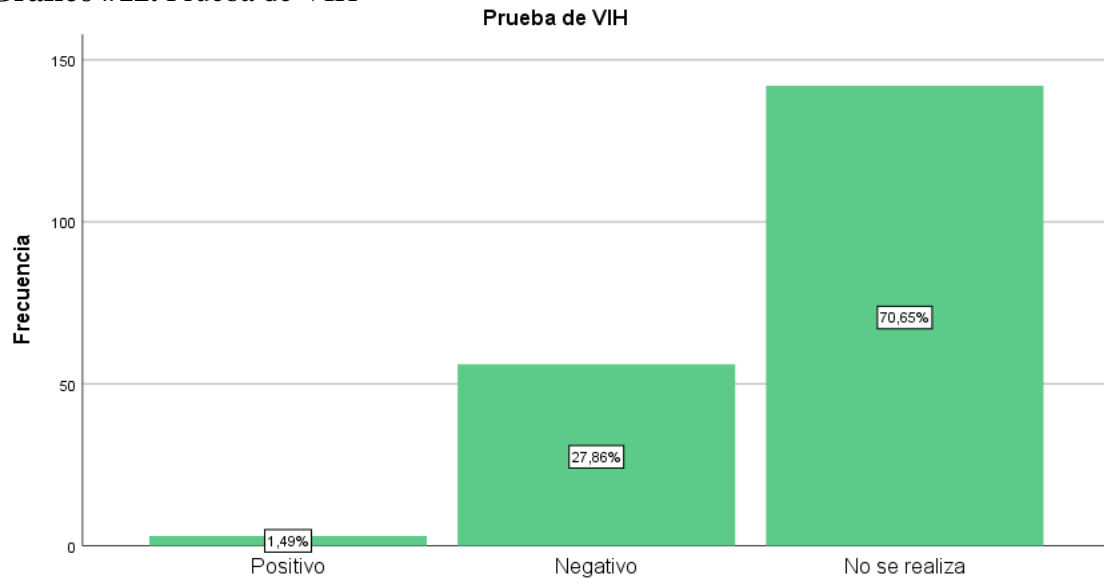
Gráfico #11. Comorbilidades



Fuente: Datos del estudio
Elaborado por: López J. (2020)

En más de las dos terceras partes de los pacientes no se realizó la prueba de VIH (70.65%), mientras que el 29.35% de los pacientes que se realizó prueba de VIH, de los cuales el 1.49% (n:3/59) fueron positivos, como se observa en el gráfico # 12.

Gráfico #12. Prueba de VIH



Fuente: Datos del estudio

Elaborado por: López J. (2020)

Tabla #6. LDH y Beta 2 Microglobulina

		LDH	B2 Microglobulina
N	Válido	197	180
	Perdidos	4	21
Media		696.54	2956.52
Mediana		379.00	2281.00
Moda		349	1583 ^a
Desv. Desviación		1458.933	2514.228
Mínimo		163	562
Máximo		14295	20000

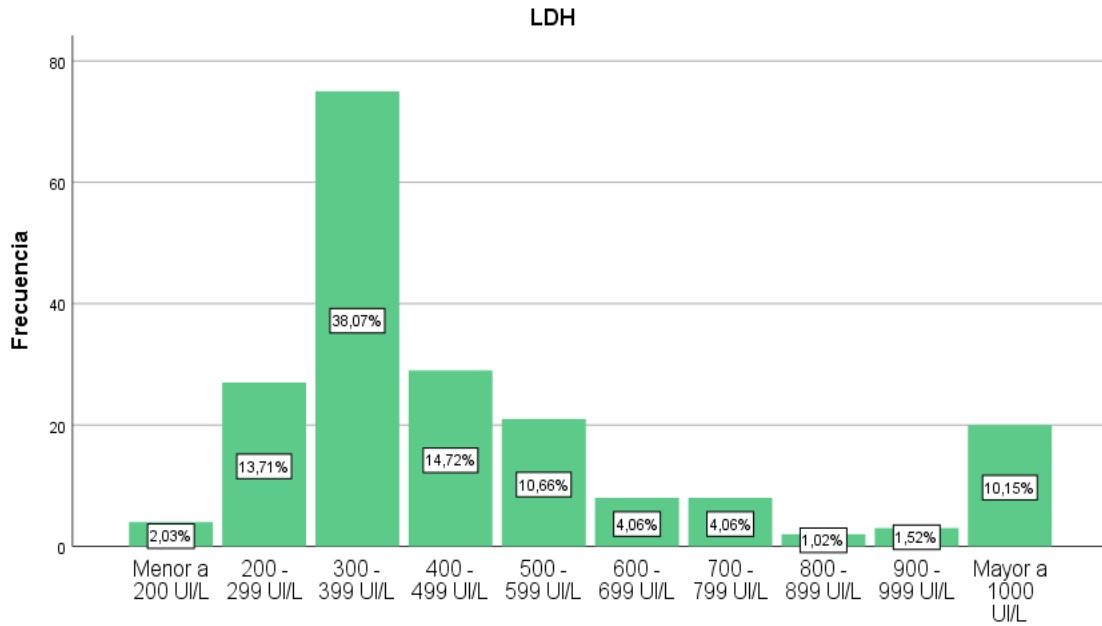
a. Existen múltiples modos. Se muestra el valor más pequeño.

Fuente: Datos del estudio

Elaborado por: López J. (2020)

Dentro de los análisis de laboratorio realizados, el 46.19% presentaron valores mayores a 400 UI/L de LDH, como se observa en el gráfico #13.

Gráfico #13. LDH

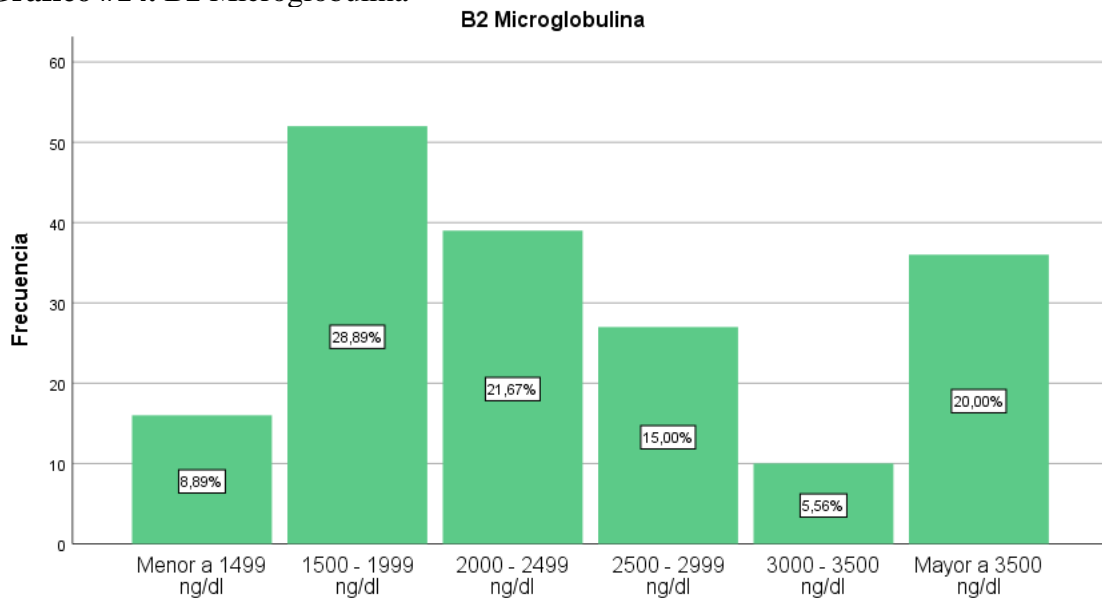


Fuente: Datos del estudio

Elaborado por: López J. (2020)

Con respecto a la B2 Microglobulina una cuarta parte de los pacientes presentaron niveles mayores a 3000 ng/dl, como se observa en el gráfico #14.

Gráfico #14. B2 Microglobulina

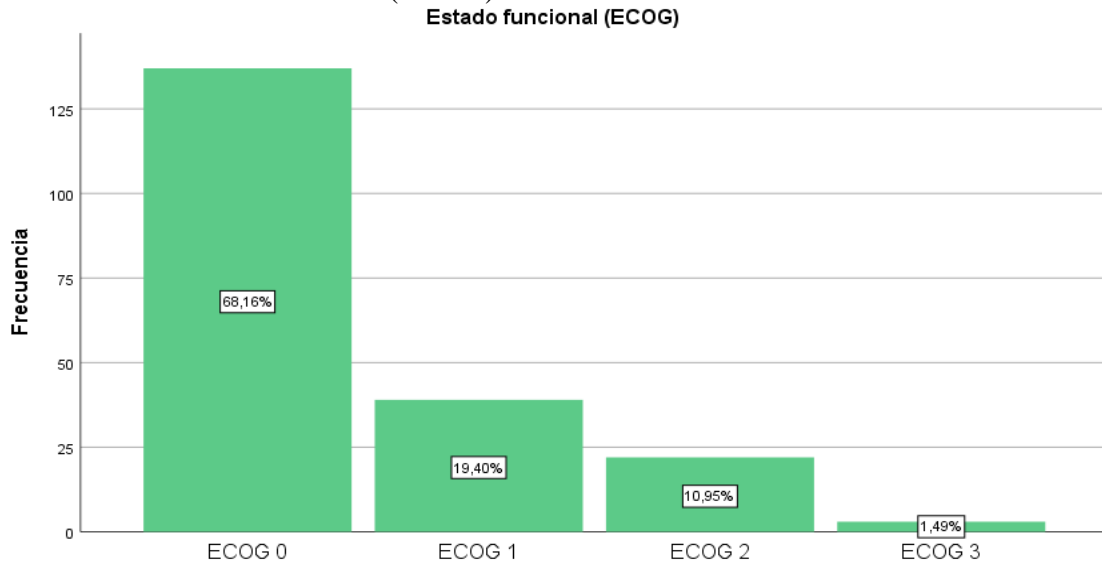


Fuente: Datos del estudio

Elaborado por: López J. (2020)

En el estado funcional en el que acudieron los pacientes fue ECOG 0 con 68.16% (n:137/201), como se observa en el gráfico #15.

Gráfico #15. Estado funcional (ECOG)

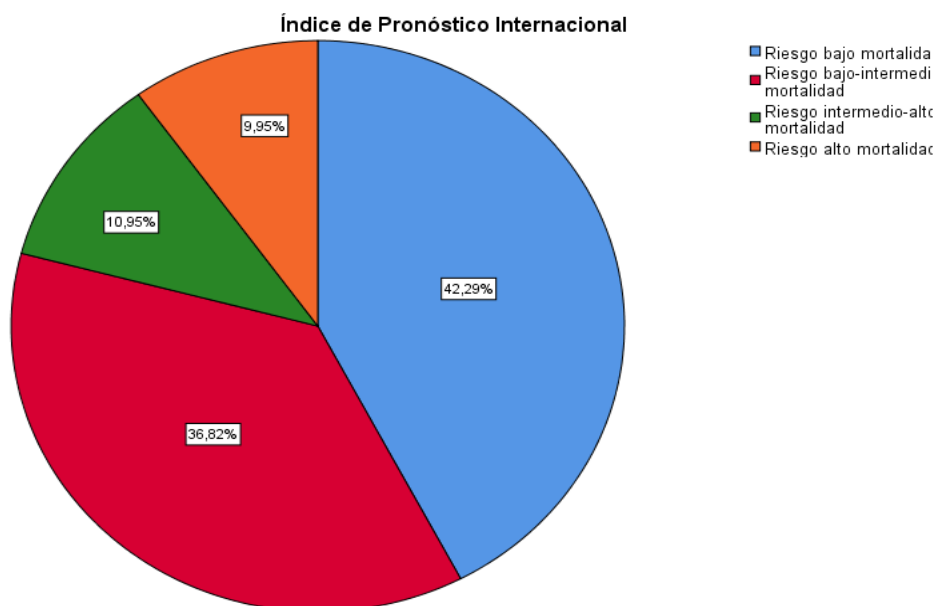


Fuente: Datos del estudio

Elaborado por: López J. (2020)

Según el índice pronóstico internacional el 42.29% de los pacientes tiene un riesgo de mortalidad bajo, seguido del 36.82% de riesgo bajo intermedio, como se observa en el gráfico #16.

Gráfico #16. Índice de pronóstico internacional

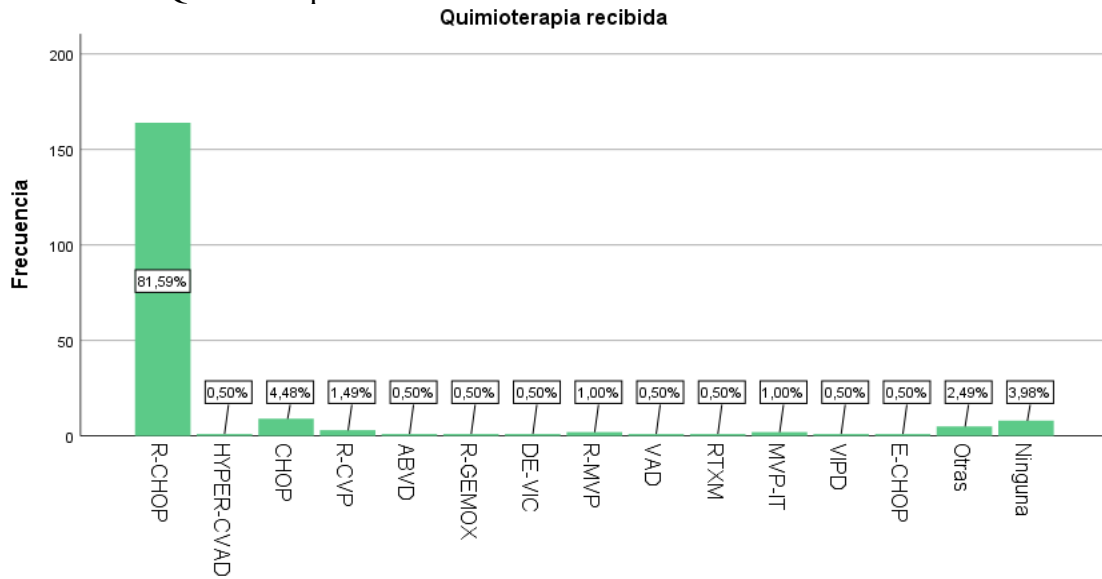


Fuente: Datos del estudio

Elaborado por: López J. (2020)

La quimioterapia más frecuente recibida en los pacientes fue R-CHOP con 81.59% (n:165/201), seguido CHOP en el 4.5% (n:9/201), como se observa en el gráfico #17.

Gráfico #17. Quimioterapia recibida

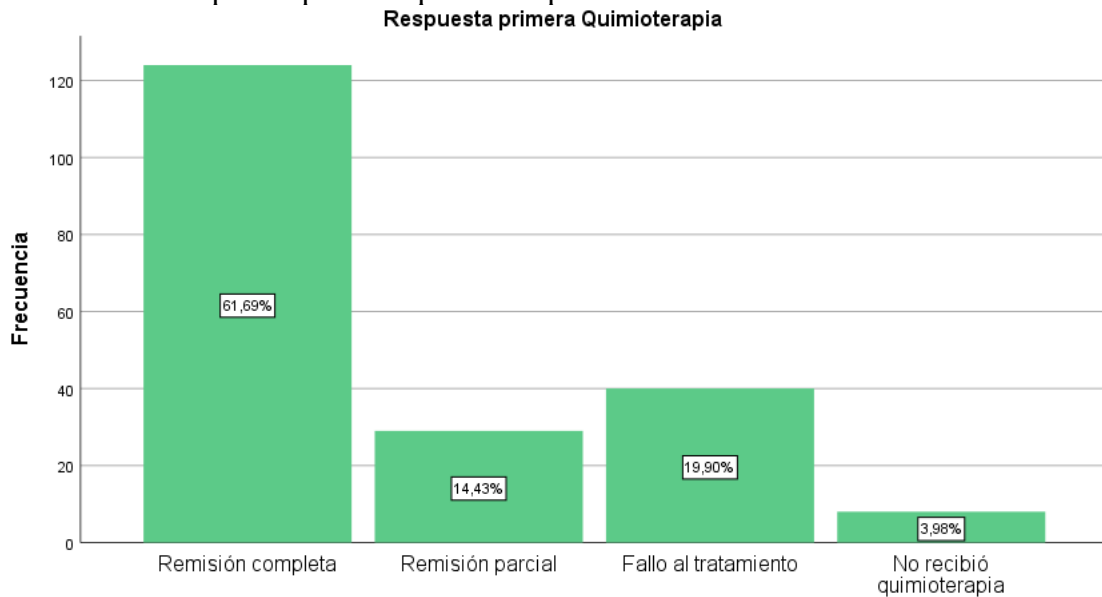


Fuente: Datos del estudio

Elaborado por: López J. (2020)

Con respecto a la respuesta a la primera quimioterapia el 62.7% (n:126/201) presentó remisión completa, mientras que el 19.90% (n:40/201) tuvo fallo al tratamiento, 14.43% (n:29/201) obtuvo una remisión parcial y 3.98% (n:8/201) no recibió quimioterapia, como se observa en el gráfico #18.

Gráfico #18. Respuesta primera quimioterapia

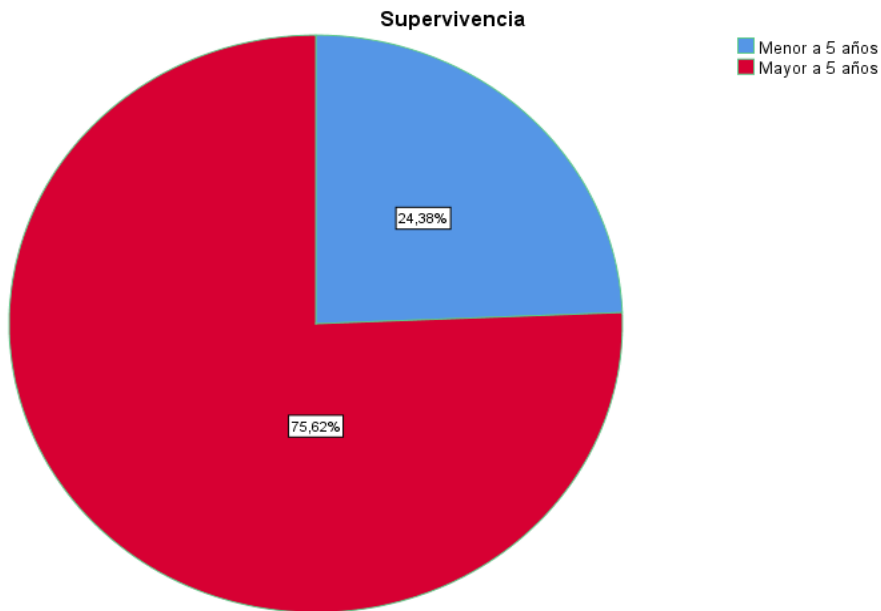


Fuente: Datos del estudio

Elaborado por: López J. (2020)

En tres cuartas partes de la población en estudio presentó una sobrevida mayor a 5 años, como se observa en el gráfico #19.

Gráfico #19. Sobrevida

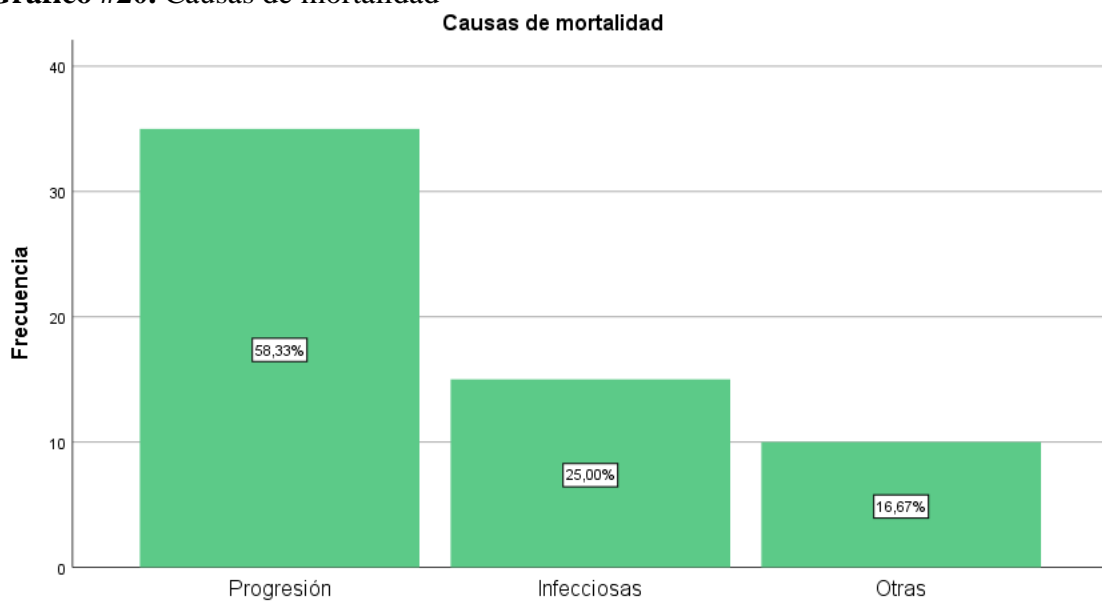


Fuente: Datos del estudio

Elaborado por: López J. (2020)

Entre las causas de mortalidad en los pacientes con LNH, en más de la mitad se presentó progresión de la enfermedad, como se observa en el gráfico #20.

Gráfico #20. Causas de mortalidad



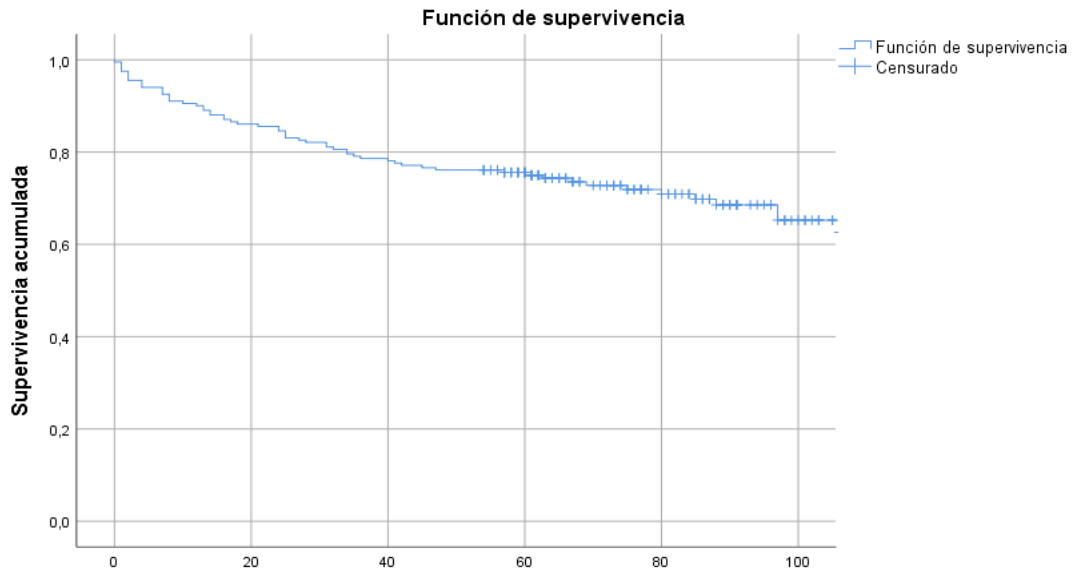
Fuente: Datos del estudio

Elaborado por: López J. (2020)

4.2 Análisis bivariado

El promedio de vida global a los 5 años desde el momento del diagnóstico fue del 75.6%, como se observa en el gráfico #21.

Gráfico #21. Supervivencia global

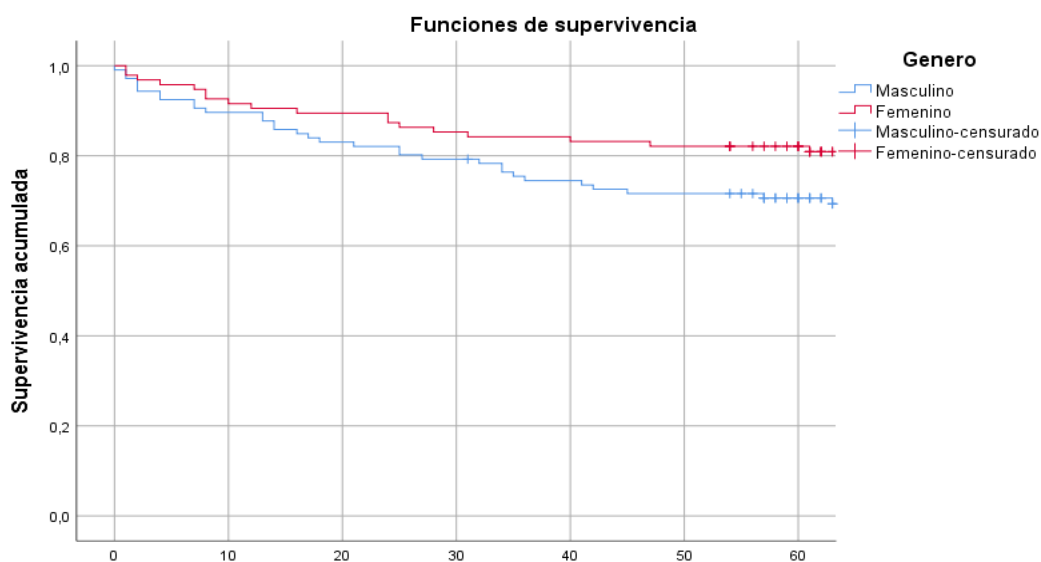


Fuente: Datos del estudio

Elaborado por: López J. (2020)

La supervivencia en los pacientes según el género a los 5 años fue del 70.6% para el masculino y 82.1% para el femenino, como se observa en el gráfico #22.

Gráfico #22. Supervivencia por género

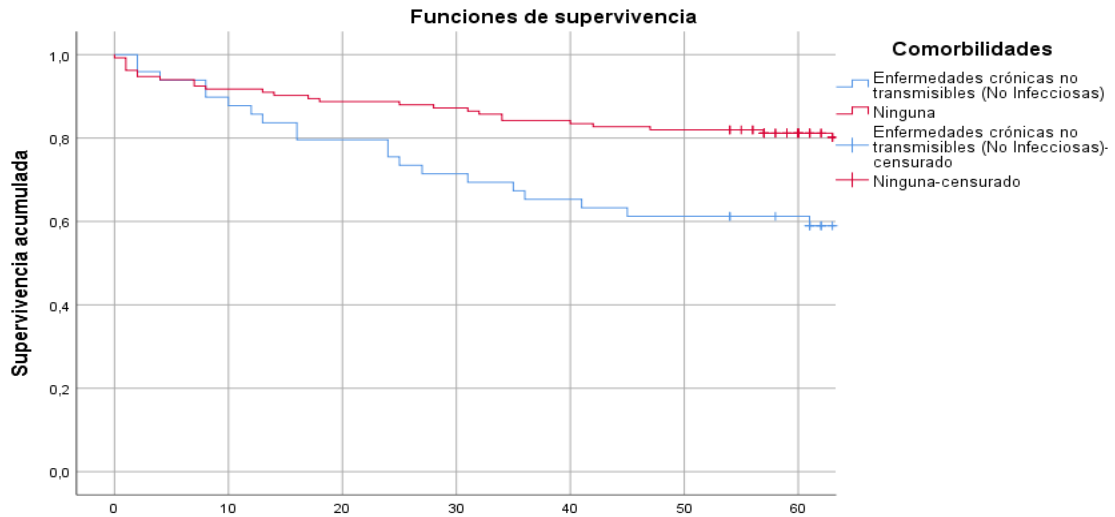


Fuente: Datos del estudio

Elaborado por: López J. (2020)

La supervivencia a los 5 años según las comorbilidades fue del 63% con enfermedades crónicas no transmisibles y sin ninguna comorbilidad del 81.1%, como se observa en el gráfico #23.

Gráfico #23. Supervivencia según las comorbilidades

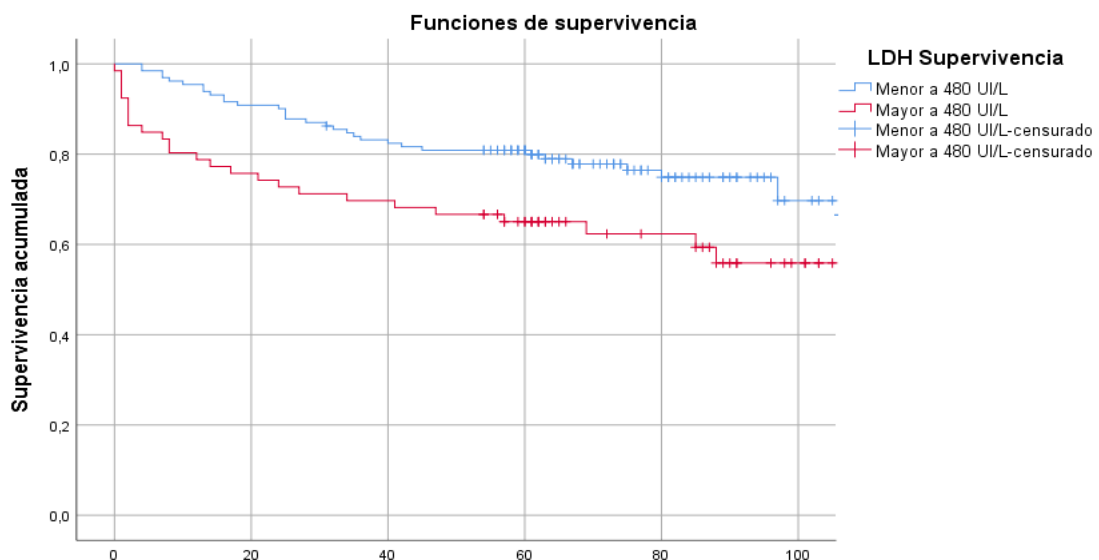


Fuente: Datos del estudio

Elaborado por: López J. (2020)

La supervivencia a los 5 años según los niveles de LDH se observó del 80.87% con niveles <480 UI/L versus el 65.04% con niveles >480 UI/L, como se observa en el gráfico #24.

Gráfico #24. Supervivencia según los niveles de LDH

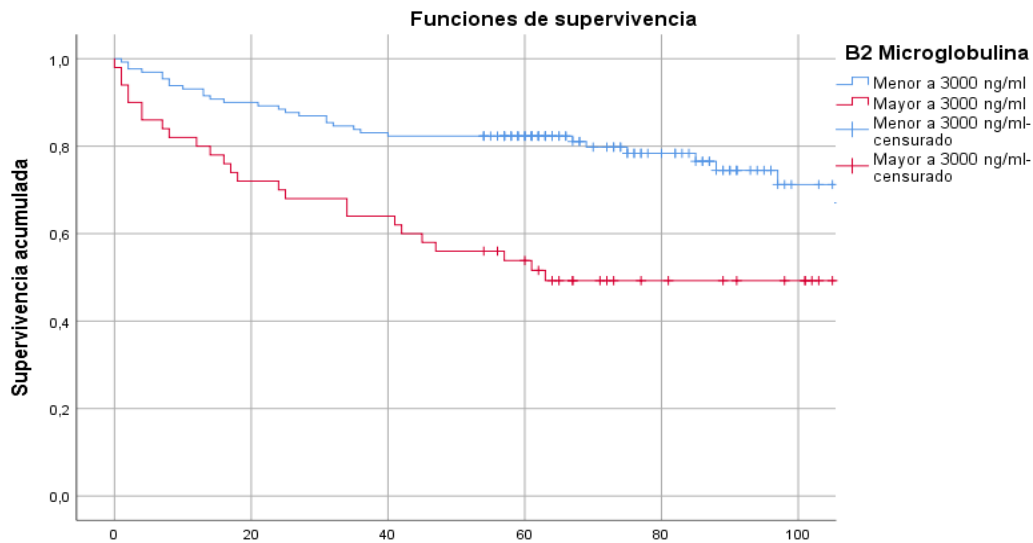


Fuente: Datos del estudio

Elaborado por: López J. (2020)

La supervivencia a los 5 años según la B2 Microglobulina se observó del 82.30% con niveles <2454 ng/ml versus el 53.85% con niveles >3000 ng/ml, como se observa en el gráfico #25.

Gráfico #25. Supervivencia según B2 Microglobulina

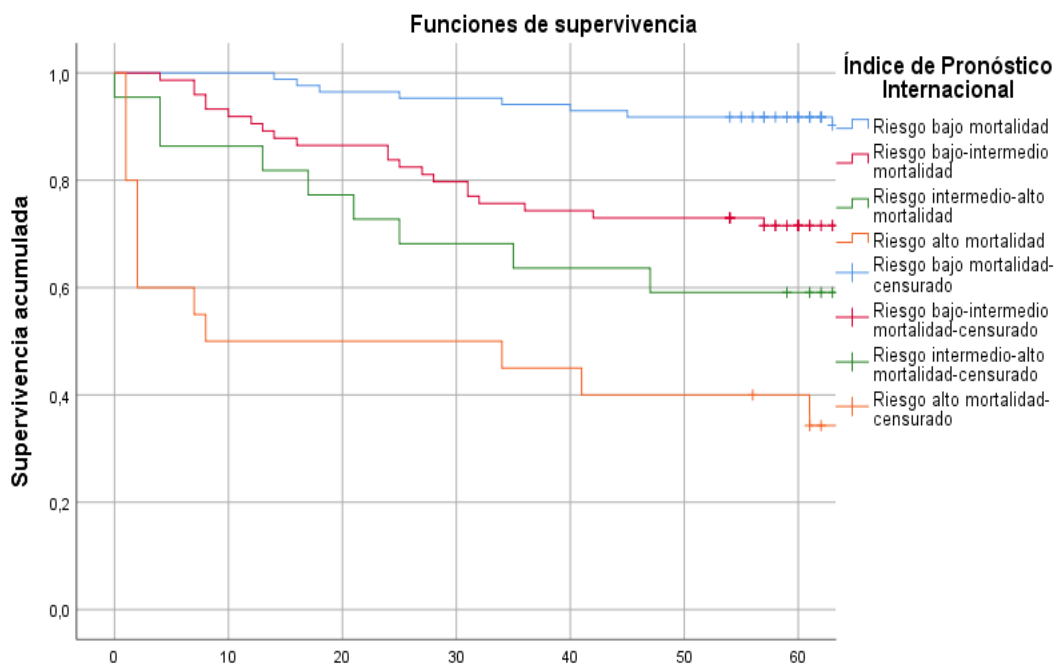


Fuente: Datos del estudio

Elaborado por: López J. (2020)

La supervivencia según el índice de pronóstico internacional se encontró que los del grupo de riesgo bajo fue del 91.76% a los 5 años, como se observa en el gráfico #26.

Gráfico #26. Supervivencia según el índice de pronóstico internacional



Fuente: Datos del estudio

Elaborado por: López J. (2020)

CAPÍTULO V:

DISCUSIÓN

Los LNH conforman un grupo muy variado de neoplasias del tejido linfoide con una incidencia que se ha incrementado en nuestro país como en el mundo. Tanto en el Ecuador como resto de Latinoamérica existe una información limitada en relación a las características clínicas y sociodemográficas, ya que se trata de una neoplasia que afecta principalmente a los ganglios linfáticos y frecuentemente se extiende a otros lugares fuera de los ganglios (extra-nodal), pueden tener una presentación insidiosa o muy agresiva; por lo que su presentación clínica suele ser muy variada, así como su evolución y sobrevida. Estos hallazgos se detallarán a continuación.

En el presente estudio la edad media de inicio de LNH fue de 57.7 años al momento del diagnóstico. Similar a lo ocurrido en un estudio realizado en SOLCA (Revelo, 2019) en el cual se encontró una edad media de 54.6; sin embargo, en este estudio se tomó en cuenta también a la población pediátrica. En otro estudio realizado en el Perú (Alegria-Valdivia et al., 2012) la edad media fue de 58.7 años con un rango de 17 a 94. En contraste con lo encontrado en Suecia (Ekberg et al., 2020) donde la edad media fue de 70 años con un rango de edad de 18 a 105 años. Todos los estudios indican una tendencia de presentación de LNH en edades avanzadas, lo cual es más marcado en países desarrollados que tiene una población de mayor edad.

Con respecto al género, en el estudio se encontró un ligero predominio masculino con una razón de 1.11, esto comparado con lo encontrado en un hospital de Lima la razón fue de 1.4 (Rocío del Castillo Glenny, 2017); mientras que, en el estudio de patrones mundiales del desarrollo del LNH; la razón de género fue 1.4 a nivel mundial, en Suramérica es de 1.5 y el caribe de 1.2 (Miranda-Filho et al., 2019). El predominio masculino puede explicarse por la mayor tasa de infección de VIH en los hombres en los países con mayor prevalencia de dicha infección y el posible factor protector hormonal en las mujeres con reducción del riesgo de padecer LNH (Horesh & Horowitz, 2014).

La supervivencia a los 5 años según el género presentó mayor mortalidad para el masculino con el 70.6% y 82.1% en el femenino, similar a lo encontrado en SOLCA donde la supervivencia fue del 52% para el masculino versus el 54% para el femenino (Revelo, 2019). En algunos estudios refieren sobre el factor protector en relación al cromosoma X con el sistema inmune y su protección frente a la progresión del cáncer y las metástasis, además por parte de las mujeres presentan una mayor autoprotección, aceptación de exámenes y cumplimiento de tratamiento (Afshar et al., 2018).

La etnia mayoritaria en el estudio fue la mestiza con el 90.5% lo cual es concordante con el predominio mestizo en nuestra población (INEC, 2015).

El lugar de residencia en su mayoría fue de la provincia de Pichincha con un 70.6% debido a que es el área de influencia del hospital, que además es de referencia en la parte centro norte del país; lo que fue muy similar a otro estudio realizado en Pichincha donde los pacientes tuvieron este origen en el 56.2% (Revelo, 2019).

La escolaridad encontrada en esta cohorte de pacientes fue nivel superior, ya que el hospital se encuentra en la capital del país, por lo tanto, se relacionaría al predominio superior del nivel de estudios de la población. Según el INEC, se reporta que la población en mayores de 15 años de edad en la provincia de Pichincha, el 25% de la población tiene instrucción superior y en el caso del IESS concentra a la población con mayor nivel académico por la relación laboral y afiliación a este instituto, lo que explicaría el 38.8% de los pacientes con nivel de escolaridad superior.

Con respecto a los antecedentes familiares en el 38.81% de pacientes se registró neoplasias en la familia por lo que revela cierta importancia para el desarrollo de LNH. Estos datos son similares a los reportados de la ciudad de Cuenca que el 43.4% refería antecedentes de neoplasias en la familia (Mejía Freire et al., 2015). Se ha encontrado una relación que para la mayoría de cánceres epiteliales poseen un riesgo de 3 a 5 veces de

desarrollar un cáncer en el mismo sitio de familiares de primer grado y lo mismo sucede con el LNH (Negri et al., 2006).

Las adenopatías son el síntoma principal en la mayoría de estudios, ya que el LNH es una neoplasia que afecta principalmente los ganglios. En el presente estudio fueron el síntoma y signo principal de presentación del LNH en el 38.81%; lo que contrasta con otros estudios como el de Alegría-Valdivia et al. (2012) en que las adenopatías estuvieron presentes en el 66,7%; y el de Hingorjo & Syed (2008) en el 59.1%. Este menor porcentaje en el presente estudio podría deberse a un subregistro en la historia clínica.

Con respecto al tamaño de las adenopatías casi la mitad de los pacientes presento un tamaño entre 2 – 4 cm. El crecimiento ganglionar es la principal característica en los pacientes con LNH, que puede presentarse con crecimiento lento en el caso de los indolentes y de crecimiento rápido en los agresivos (Bowzyk et al., 2018).

La localización ganglionar en el presente estudio fue de 70.15%. Datos similares se encontraron en otros estudios: 60% (Mejía Freire et al., 2015), 65.9% (Rocío del Castillo Glenny, 2017) y 86.3% (D. L. de Guevara et al., 2017); lo que concuerda con el origen de esta neoplasia, ya antes anotada.

En lo que se refiere al estadio clínico según Ann-Arbor en este estudio los pacientes acudieron en estadios tardíos (IIIB: 19.9% y IVA: 13.93%), seguido de estadios tempranos (IA y IIB 14.4%). Estos resultados guardan cierta similitud con otros estudios como el realizado en Cuba en que se observó estadios más tardíos (IIIA: 28.4% y IIIB: 49.7%) (Alonso Mariño et al., 2015). Mientras que difiere con el estudio realizado en el austro ecuatoriano cuyos estadios de presentación más frecuentes fueron más tempranos (IA: 54% y IB: 27%) (Mejía Freire et al., 2015). El diagnóstico precoz sigue suponiendo un reto, ya que los síntomas que presentan son a menudo comunes y parecidos a los de otras patologías más leves, siendo muy importante que tengamos claro un diagnóstico diferencial correcto.

El tipo histológico predominante fue el de estirpe B con el subtipo LDCGB en 64.68%. Hallazgos que concuerdan con otros estudios como el realizado en el hospital José Carrasco en Cuenca donde este tipo histológico fue del 59.5% (Mejía Freire et al., 2015); un estudio realizado en la ciudad de Lima fue de 63.2% (Alegria-Valdivia et al., 2012); y del 54.8% en la misma ciudad (Rocío del Castillo Glenney, 2017). En cambio en un estudio realizado en Suecia el LDCGB fue del 36% (Ekberg et al., 2020).

El 24.4% de los pacientes presentó enfermedades crónicas no transmisibles como comorbilidades, esto es atribuible a las edades avanzadas de presentación de la enfermedad. En lo que se refiere a la supervivencia a los 5 años se observó el 63% en los pacientes con enfermedades crónicas no transmisibles y del 81.1% sin ninguna comorbilidad, en relación a lo observado en SOLCA en los grupos de hipertensión arterial y diabetes mellitus la supervivencia no fueron significativas estadísticamente. La asociación entre comorbilidad y supervivencia fue demostrada por Charlson, quien mostró que las comorbilidades son predictores independientes de supervivencia. Además, las comorbilidades y la polimedicación para el tratamiento de las mismas pueden comprometer aún más la tolerabilidad al tratamiento (Pfreundschuh, 2017).

En relación a la prueba de VIH, en el presente estudio no se realizó en la mayoría de pacientes como prueba de screening inicial. Pero tomando en cuenta que la infección por VIH aumenta 100 a 200 veces el riesgo de desarrollar una neoplasia linfóide especialmente de fenotipo B de alto grado (Corti & Villafane, 2013). Además, el LNH es la segunda neoplasia más frecuente en pacientes con VIH-SIDA ya que el VIH condiciona defectos en la inmunidad celular, con la consiguiente alteración de los sistemas de vigilancia y supresión de aquellos virus con potencial oncogénico (Meijide et al., 2013). Por lo cual la serología para VIH debe ser parte del estudio inicial del LNH.

Con respecto a los niveles de LDH y Beta 2 Microglobulina en este estudio se encontró una media de 696 UI/L y de 2956 ng/dl respectivamente; el aumento podría estar

en relación con una alta carga tumoral debido al diagnóstico en estadios avanzados. Estos resultados coinciden con los observados en un hospital de Valencia en donde la LDH media fue de 640 UI/L (Monzó Castellano et al., 2001).

En el presente estudio se encontró una mayor mortalidad para los niveles mayores a lo normal de LDH y Beta 2 microglobulina. Estos hallazgos parecen ser consistentes con los de otras investigaciones. En un meta análisis realizado en China con un total de 2479 pacientes con promedios de β 2M mayores a 3 mg/L en la mayoría de estudios, se concluyó que la β 2M fue un factor de riesgo independiente en el pronóstico de LNH (Wang et al., 2015). En relación a la LDH se encontró como factor predictor de enfermedad en estadio terminal o enfermedad metastásica con niveles mayores a 1000 UI/L, asociándose a una mayor mortalidad (R. Liu et al., 2016).

Respecto al estado funcional el 68.2% fue ECOG 0. Estos resultados son similares a lo encontrado en SOLCA Cuenca donde el ECOG 0 fue del 54% (Campos et al., 2013). Adicionalmente estos hallazgos concuerdan con el estudio realizado en un hospital de Valencia en donde el ECOG 0 fue de 66.1% (Monzó Castellano et al., 2001). La capacidad funcional establece el nivel de actividad que puede realizar una persona y su capacidad de autocuidado, esto contribuye al nivel de asistencia que el paciente requiere, múltiples estudios lo describen como un factor pronóstico independiente de sobrevida (Cruz & Acevedo, 2014). Los hallazgos encontrados en el presente estudio podrían relacionarse al buen estado funcional debido a que la mayoría no presentaba compromiso sistémico grave.

El 81.59% de pacientes recibió el esquema de quimioterapia R-CHOP, acorde a las guías de manejo internacionales ya que este es el tratamiento de primera línea para los tipos histológicos más frecuentes como en el caso del LDCGB (Li et al., 2012). En el estudio SMARTE realizado en Alemania se logró sobrevidas libres de enfermedad mayores con R-CHOP 14 (Pfreundschuh et al., 2014).

Como respuesta a la primera quimioterapia el 62.7% de los pacientes presentó remisión completa. Lo que guarda cierta similitud en lo encontrado en Shanghái donde se realizó un estudio multicéntrico con 437 pacientes, en que el 75.6% presentó respuesta completa con R-CHOP y 67.9% con CHOP (Li et al., 2012). Estos resultados difieren en lo encontrado en Lima que se encontró con remisión completa del 46.3%; sin embargo, en este estudio la quimioterapia utilizada en la mayoría de pacientes fue CHOP (Rocío del Castillo Glenny, 2017).

En el Índice de pronóstico internacional en esta cohorte, el 54.23% presentó riesgo bajo, el 29.35% bajo – intermedio y 13.43% intermedio alto; resultados que son similares a lo encontrado en Shanghái que de los 437 pacientes, el 45.5% fue riesgo bajo, el 27% fue bajo – intermedio y el 16.2% intermedio alto (Li et al., 2012). Con respecto a la supervivencia según el IPI fue del 91.76%, 71.54%, 59.09% y 34.29% en los grupos bajo, bajo – intermedio, intermedio – alto y alto respectivamente, presentando una similitud entre este índice y la mortalidad observada en el estudio multicéntrico realizado en Estados Unidos, Europa y Canadá. El estudio indagó a 3273 pacientes en la que se estableció cada grupo de riesgo y actualmente son parte fundamental para estimar el pronóstico en el LNH (International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project, 1993).

La supervivencia encontrada en el presente estudio a los 5 años a partir del diagnóstico fue del 75.62% y son similares a lo encontrado en Shanghái donde la supervivencia con el grupo del R-CHOP fue del 81.5% (Li et al., 2012). También estos resultados son similares a los publicados por la Sociedad Americana de Cáncer con una supervivencia a los 5 años del 71%; sin embargo, en relación a lo encontrado en SOLCA estos difieren con una supervivencia a los 5 años del 53%; en el cual se revisó a 2157 pacientes entre los años 2000 – 2013 donde el tratamiento recibido fue 34.1% quimioterapia y solo el 6.3% se empleó quimioterapia + Rituximab (Revelo, 2019). Las mayores supervivencias encontradas en el presente estudio se sospechan posiblemente al inicio temprano del tratamiento quimioterapéutico después del diagnóstico, al tipo de quimioterapia utilizada (mayoría de pacientes R-CHOP), a la identificación de inmunohistoquímica en las biopsias y el IPI con riesgo bajo en la mayoría de los

pacientes; estos factores pudieron determinar un aumento en la supervivencia de la población en estudio. En los últimos años la supervivencia frente al cáncer se ha duplicado en relación a décadas pasadas en todos los tipos, en el LNH presenta mejores tasas de supervivencia con relación a otros cánceres como el cérvico uterino, colon, recto, gástrico, esófago, hígado, ovario, pulmón y páncreas; antes del rituximab en la quimioterapia la supervivencia a los 5 años eran inferiores al 60% y en la actualidad estas son superiores al 70%.

De los 60 pacientes fallecidos por LNH la progresión de la enfermedad fue la causa de muerte más frecuente con el 58,3%, similar a lo reportado en SOLCA donde se observó el 41.4%, y este factor fue la causa principal de fallecimiento (Revelo, 2019).

CAPÍTULO VI:

CONCLUSIONES

- La edad media de diagnóstico de LNH fue de 57.7 años con un rango de edad de 18 a 93 años y el grupo de edad que predominó fue de los 40 a los 79 años, con ligero predominio por el género masculino, con respecto al nivel de escolaridad el que predominó fue la superior.

- En el 38.8% se registró antecedentes familiares de neoplasias.

- Con respecto a las características clínicas las adenopatías fueron el síntoma principal, siendo su tamaño predominante de 2-4 cm, por lo que hace importante el examen físico completo en la valoración de todos los pacientes para un diagnóstico oportuno.

- El estadio clínico según Ann-Arbor al momento del diagnóstico fue el IIIB, con un predominio en la localización ganglionar, el estado funcional más frecuente fue el ECOG 0.

- El tipo histológico más común fue de estirpe B con el subtipo LDCGB como en lo encontrado en la mayoría de publicaciones.

- Las enfermedades crónicas no transmisibles fueron las comorbilidades más frecuentes entre ellas la hipertensión arterial sistémica y la diabetes mellitus por el predominio de población adulta mayor y están asociadas a una mayor mortalidad.

- Los niveles de LDH y Beta 2 microglobulina en su mayoría fueron elevados al momento del diagnóstico y estas se relacionaron con un aumento en la mortalidad.

- El IPI como herramienta pronóstica en los pacientes con LNH, presentó una semejanza entre este índice y la mortalidad esperada para cada grupo.
- La quimioterapia predominante fue el R-CHOP con una remisión completa en la mayoría de pacientes.
- La supervivencia general en este estudio a los 5 años a partir del diagnóstico fue del 75% similar a lo reportado en países desarrollados, de los 60 pacientes fallecidos la progresión de la enfermedad fue causa de muerte en más de la mitad de los casos

CAPÍTULO VII:

RECOMENDACIONES

- Se recomienda realizar pruebas de screening viral principalmente de VIH a todos los pacientes atendidos con diagnóstico de LNH, ya que es un factor de riesgo importante en el desarrollo del LNH, además se logrará una identificación oportuna, por lo tanto, un inicio rápido del tratamiento antirretroviral en este grupo de pacientes.

- Se recomienda utilizar escalas pronósticas como el IPI en todos los pacientes atendidos con LNH, ya que nos permitirá predecir la supervivencia considerando el grupo al que pertenecen, en plantear el mejor tratamiento y no solo basándose al estadio y subtipo de LNH.

- Se recomienda replicar el presente estudio a toda la población ecuatoriana para tener evidencia del desarrollo del LNH en diferentes condiciones clínicas y sociodemográficas que sean representativas, no solo para el país, sino para la región.

CAPÍTULO VIII:

LIMITACIONES

La principal limitación de este estudio fue la pandemia del coronavirus SARS-COV2 del 2020, en la que se tuvo problemas con respecto a la toma de muestra, a la movilización al hospital por las medidas de aislamiento iniciales.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA:

- Afshar, N., English, D. R., Thursfield, V., Mitchell, P. L., Te Marvelde, L., Farrugia, H., Giles, G. G., & Milne, R. L. (2018). Differences in cancer survival by sex: a population-based study using cancer registry data. *Cancer Causes and Control*, 29(11), 1059–1069. <https://doi.org/10.1007/s10552-018-1079-z>
- Albarran B, Caballero D, Cabezudo M, C. E. y C. (2017). Guia de linfomas. In *Asociación Castellano-Leonesa de Hematología y Hemoterapia*. Doing Soluciones Gráficas S.A. www.sehh.es > GUIA_DE_LINFOMAS_CyL_2017
- Alegria-Valdivia, E. R., Grados-Doroteo, J., & Rodriguez-Hurtado, D. (2012). Características clínicas de los linfomas no Hodgkin en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza. *Revista de La Sociedad Peruana de Medicina Interna*, 25(1), 26–30.
- Alonso Mariño, O. L., Alonso Mariño, A. L., & Miranda Chaviano, J. (2015). Clinical and epidemiological characterization of lymphomas in a five year-period in Villa Clara. In *Medicent Electrón* (Vol. 19, Issue 1).
- Ansell, S. M. (2015). Non-Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clinic Proceedings*, 90(8), 1152–1163. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.04.025>
- Armitage, J. O., Gascoyne, R. D., Lunning, M. A., & Cavalli, F. (2017). Non-Hodgkin lymphoma. *The Lancet*, 6736(16), 1–13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32407-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32407-2)
- Berz, D., Castillo, J. J., Quilliam, D. N., & Colvin, G. (2011). Pesticides and non-Hodgkin lymphoma: an overview for the clinician. *Medicine and Health, Rhode Island*, 94(1), 10–12.
- Blombery, P. A., Wall, M., & Seymour, J. F. (2015). The molecular pathogenesis of B-cell non-Hodgkin lymphoma. In *European Journal of Haematology* (Vol. 95, Issue 4, pp. 280–293). <https://doi.org/10.1111/ejh.12589>
- Bowzyk, A., Ajithkumar, T., Behan, S., & James, D. (2018). *Non-Hodgkin lymphoma*. 3204(August), 1–7. <https://doi.org/10.1136/bmj.k3204>
- Cairo, M. S., & Beishuizen, A. (2019). Childhood, adolescent and young adult non-

- Hodgkin lymphoma: current perspectives. *British Journal of Haematology*, 185(6), 1021–1042. <https://doi.org/10.1111/bjh.15764>
- Cairo, M. S., & Pinkerton, R. (2016). Childhood, adolescent and young adult non-Hodgkin lymphoma: State of the science. *British Journal of Haematology*, 173(4), 507–530. <https://doi.org/10.1111/bjh.14035>
- Campos, A. B., Capelo, T. P., & Carmona, M. P. (2013). *Factores de riesgo y de pronóstico de linfoma no hodgkin de células B, en pacientes mayores a 15 años, instituto del cáncer, SOLCA-Cuenca, enero de 2006 a diciembre de 2010*. 1–89. <https://dspace.ucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/3242/1/MED161.pdf>
- CENETEC. (2009). *Guía de Referencia Rápida, Linfoma No Hodgkin*. http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/174_GPC_LIN_FOMA_NO_HODGKIN/Imss_174RR.pdf
- Chao, C., & Page, J. H. (2008). Type 2 diabetes mellitus and risk of non-hodgkin lymphoma: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Epidemiology*, 168(5), 471–480. <https://doi.org/10.1093/aje/kwn160>
- Chase, M. L., & Armand, P. (2018). Minimal residual disease in non-Hodgkin lymphoma – current applications and future directions. *British Journal of Haematology*, 180(2), 177–188. <https://doi.org/10.1111/bjh.14996>
- Chihara, D., Nastoupil, L. J., Williams, J. N., Lee, P., Koff, J. L., & Flowers, C. R. (2015). New insights into the epidemiology of non-Hodgkin lymphoma and implications for therapy. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 15(5), 531–544. <https://doi.org/10.1586/14737140.2015.1023712>
- Coccaro, N., Anelli, L., Zagaria, A., Perrone, T., Specchia, G., & Albano, F. (2020). Molecular complexity of diffuse large B-cell lymphoma: Can it be a roadmap for precision medicine? *Cancers*, 12(1). <https://doi.org/10.3390/cancers12010185>
- Connors, J. M. (2013). Non-hodgkin lymphoma: The clinician’s perspective—a view from the receiving end. *Modern Pathology*, 26, 111–118. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2012.184>
- Corti, M., & Villafane, M. (2013). Linfomas No Hodgkin asociados al SIDA. *Sah*,

17(2), 153–158.

Cruz, P., & Acevedo, F. (2014). Escalas de estado funcional (o performance status) en cáncer. *Gastroenterol. Latinoam*, 25(3), 219–226.

Ekberg, S., E. Smedby, K., Glimelius, I., Nilsson-Ehle, H., Goldkuhl, C., Lewerin, C., Jerkeman, M., & Eloranta, S. (2020). Trends in the prevalence, incidence and survival of non-Hodgkin lymphoma subtypes during the 21st century – a Swedish lymphoma register study. *British Journal of Haematology*, 189(6), 1083–1092.
<https://doi.org/10.1111/bjh.16489>

Evans, L. S., & Hancock, B. W. (2003). Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet*, 362(9378), 139–146. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13868-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13868-8)

Fallah, M., Liu, X., Ji, J., Försti, A., Sundquist, K., & Hemminki, K. (2014). Autoimmune diseases associated with non-Hodgkin lymphoma: a nationwide cohort study. *Annals of Oncology*, 25(10), 2025–2030.
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdu365>

Follansbee, S. E. (2015). *Epidemiology and Etiology of AIDS* (pp. 21–22).
<https://doi.org/10.1159/000429336>

Guerra, J. A., Reboloso, E. G., González, A., Rubio, B., & Nava, A. (2013).
www.medigraphic.org.mx *Linfoma no Hodgkin. Conceptos Generales*. 8(1), 23–34.

Guevara, N. M., Jaramillo, P. E., Rendón, J., & Gaviria, L. M. (2014). *Caracterización de factores pronósticos en pacientes con linfoma B difuso de células grandes*. 39, 137–147.

Hingorjo, M. R., & Syed, S. (2008). Presentation, staging and diagnosis of lymphoma: a clinical perspective. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad : JAMC*, 20(4), 100–103.

Horesh, N., & Horowitz, N. A. (2014). Does Gender Matter in Non-Hodgkin Lymphoma? Differences in Epidemiology, Clinical Behavior, and Therapy. *Rambam Maimonides Medical Journal*, 5(4), e0038.
<https://doi.org/10.5041/rmmj.10172>

Hu, B., Jacobs, R., & Ghosh, N. (2018). Checkpoint Inhibitors Hodgkin Lymphoma and

- Non-Hodgkin Lymphoma. In *Current Hematologic Malignancy Reports* (Vol. 13, Issue 6, pp. 543–554). Current Hematologic Malignancy Reports.
<https://doi.org/10.1007/s11899-018-0484-4>
- International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. (1993). A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *The New England Journal of Medicine*, 329(14), 987–994.
<https://doi.org/10.1056/NEJM199309303291402>
- Küppers, R., Dührsen, U., & Hansmann, M. (2014). Pathogenesis , diagnosis , and treatment of composite lymphomas. *Lancet Oncology*, 15(10), e435–e446.
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70153-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70153-6)
- Lambert, J., & Ninkovic, S. (2017). Non-Hodgkin lymphoma Key points. *Medicine*, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2017.02.008>
- Li, X., Liu, Z., Cao, J., Hong, X., Wang, J., Chen, F., Wang, C., Zou, S., Li, J., & Shen, Z. (2012). Rituximab in combination with CHOP chemotherapy for the treatment of diffuse large B cell lymphoma in China: A 10-year retrospective follow-up analysis of 437 cases from Shanghai Lymphoma Research Group. *Annals of Hematology*, 91(6), 837–845. <https://doi.org/10.1007/s00277-011-1375-0>
- Liu, R., Cao, J., Gao, X., Zhang, J., Wang, L., Wang, B., Guo, L., Hu, X., & Wang, Z. (2016). Overall survival of cancer patients with serum lactate dehydrogenase greater than 1000 IU/L. *Tumor Biology*, 37(10), 14083–14088.
<https://doi.org/10.1007/s13277-016-5228-2>
- Liu, Y., & Barta, S. K. (2019). Diffuse large B-cell lymphoma: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *American Journal of Hematology*, 94(5), 604–616. <https://doi.org/10.1002/ajh.25460>
- Lugmaña, G., & Julio, Y. (2013). *Anuario de Estadísticas Hospitalarias Camas y Egresos 2013 Responsable de la información estadística y contenidos: DIRECCIÓN DE ESTADÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS*. 417.
www.ecuadorcifras.com
- Meijide, H., Mena, A., Pernas, B., Castro, Á., López, S., Vázquez, P., Bello, L., Baliñas, J., Rodríguez-Martínez, G., & Pedreira, J. D. (2013). Malignancies in HIV-infected

- patients. descriptive study of 129 cases between 1993 and 2010. *Revista Chilena de Infectología*, 30(2), 156–161. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182013000200006>
- Mejía Freire, S. A., Molina Calderón, A. A., Duque Proaño, G., & Arias Maldonado, F. (2015). Estudio Descriptivo: Características Clínicas, Demográficas E Histopatológicas De Pacientes Con Diagnóstico De Linfoma No Hodgkin. *Revista Médica Del Hospital José Carrasco Arteaga*, 7(3), 230–235. <https://doi.org/10.14410/2015.7.3.ao.42>
- Miranda-Filho, A., Piñeros, M., Znaor, A., Marcos-Gragera, R., Steliarova-Foucher, E., & Bray, F. (2019). Global patterns and trends in the incidence of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Causes and Control*, 0(0), 0. <https://doi.org/10.1007/s10552-019-01155-5>
- Moffitt, A. B., & Dave, S. S. (2017). Clinical applications of the genomic landscape of aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 35(9), 955–962. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.7603>
- Monzó Castellano, E., Morales Suárez-Varela, M., Mayans Ferrer, J., & Vila López, V. (2001). Características clínicas de los pacientes con LNH del Hospital Arnau de Vilanova de Valencia. *Anales de Medicina Interna*, 18(12), 629–634. <https://doi.org/10.4321/s0212-71992001001200004>
- MSP. (2017). *Estrategia Nacional para el Control del Cáncer*. 3(2), 814–400. aplicaciones.msp.gob.ec/salud/archivosdigitales/documentosDirecciones
- Murray, P. G., & Young, L. S. (2019). An etiological role for the Epstein-Barr virus in the pathogenesis of classical Hodgkin lymphoma. *Blood*, 134(7), 591–596. <https://doi.org/10.1182/blood.2019000568>
- Nair, R., Kakroo, A., Bapna, A., Gogia, A., Vora, A., Pathak, A., Korula, A., Chakrapani, A., Doval, D., Prakash, G., Biswas, G., Menon, H., Bhattacharya, M., Chandy, M., Parihar, M., Vamshi Krishna, M., Arora, N., Gadhyalpatil, N., Malhotra, P., ... Radhakrishnan, V. (2018). Management of Lymphomas: Consensus Document 2018 by an Indian Expert Group. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*, 34(3), 398–421.

<https://doi.org/10.1007/s12288-018-0991-4>

- Negri, E., Talamini, R., Montella, M., Dal Maso, L., Crispo, A., Spina, M., La Vecchia, C., & Franceschi, S. (2006). Family history of hemolymphopoietic and other cancers and risk of non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, *15*(2), 245–250. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-05-0553>
- Nogai, H., & Do, B. (2019). *Pathogenesis of Non-Hodgkin 's Lymphoma*. *29*(14), 1803–1811. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.3252>
- Novelli, S., Sierra, J., & Briones, J. (2015). New therapies in non-Hodgkin lymphoma. *Expert Review of Anticancer Therapy*, *15*(3), 349–359. <https://doi.org/10.1586/14737140.2015.1002773>
- Patte, C., Bleyer, A., & Cairo, M. S. (2007). Non-Hodgkin Lymphoma. In *Cancer in Adolescents and Young Adults* (pp. 127–149). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-540-68152-6_9
- Pérez, J., Aguilar, C., Álvarez, J., Augusto, M., Báez, P., Bates, R., Cervantes, I., Espitia, M., Estrada, P., Jiménez, R., Fermín, D., García, A., Gómez, P., Grimaldo, F., Guzmán, P., Herrera, W., Martínez, M., Medina, C., Mena, V., ... Martha Alvarado Ibarra, C. (2018). Generalidades sobre linfomas. *Revista Hematológica Mexicana*, *19*(4), 174–188.
- Perry, A. M., Diebold, J., Nathwani, B. N., MacLennan, K. A., Müller-Hermelink, H. K., Bast, M., Boilesen, E., Armitage, J. O., & Weisenburger, D. D. (2016). Non-Hodgkin lymphoma in the Far East: review of 730 cases from the international non-Hodgkin lymphoma classification project. *Annals of Hematology*, *95*(2), 245–251. <https://doi.org/10.1007/s00277-015-2543-4>
- Pfreundschuh, M. (2017). Age and Sex in Non-Hodgkin Lymphoma Therapy: It's Not All Created Equal, or Is It? *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, *37*, 505–511. https://doi.org/10.14694/edbk_175447
- Pfreundschuh, M., Poeschel, V., Zeynalova, S., Hänel, M., Held, G., Schmitz, N., Viardot, A., Dreyling, M. H., Hallek, M., Mueller, C., Wiesen, M. H. J., Witzens-Harig, M., Truemper, L., Keller, U., Rixecker, T., Zwick, C., & Murawski, N. (2014). Optimization of rituximab for the treatment of diffuse large B-cell

- lymphoma (II): Extended rituximab exposure time in the SMARTE-R-CHOP-14 trial of the German high-grade non-Hodgkin lymphoma study group. *Journal of Clinical Oncology*, 32(36), 4127–4133. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.6861>
- Pratap, S., & Scordino, T. S. (2019). Molecular and cellular genetics of non-Hodgkin lymphoma: Diagnostic and prognostic implications. *Experimental and Molecular Pathology*, 106, 44–51. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2018.11.008>
- Provencio Pulla, M., Alfaro Lizaso, J., de la Cruz Merino, L., Gumá i Padró, J., Quero Blanco, C., Gómez Codina, J., Llanos Muñoz, M., Martínez Banaclocha, N., Rodríguez Abreu, D., & Rueda Domínguez, A. (2015). SEOM clinical guidelines for the treatment of follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Clinical and Translational Oncology*, 17(12), 1014–1019. <https://doi.org/10.1007/s12094-015-1437-1>
- Pulla, M. P. (2020). Linfomas no Hodgkin. *SEOM*. <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/linfoma-no-hodgkin?showall=1>
- Ramírez, García, C. A., Claudia, U. P. J., Salazar Radi, S. D., Niño Vargas, M. P., & Enrique Vásquez, P. L. (2011). Linfomas no Hodgkin : Área metropolitana. *Salud UIS*, 43(19), 39–47.
- Reagan, P. M., & Friedberg, J. W. (2015). Advancing radioimmunotherapy and its future role in non-Hodgkin lymphoma. *Future Oncology*, 11(10), 1543–1553. <https://doi.org/10.2217/fon.15.1>
- Revelo, C. (2019). *SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN ATENDIDOS EN EL HOSPITAL ONCOLÓGICO “SOLÓN ESPINOSA” DE LA SOCIEDAD DE LUCHA CONTRA EL CÁNCER NÚCLEO QUITO ENTRE LOS AÑOS 2000 A 2013*. PUCE.
- Rocío del Castillo Glenny. (2017). Características clínicas, epidemiológicas y respuesta al tratamiento de pacientes con Linfoma No Hodgkin. *Revista Med Carrionica*, 4(1), 19–25. <http://cuerpomedico.hdosdemayo.gob.pe/index.php/revistamedicacarrionica/article/view/150/104>
- Rossi, C., & Bastie, J. N. (2019). New therapeutic strategies in non-Hodgkin

- lymphomas and Hodgkin lymphoma. *Revue de Medecine Interne*, 40(4), 246–254.
<https://doi.org/10.1016/j.revmed.2018.04.015>
- Santiago, M. (2017). Evaluación de la estrategia nacional de inmunizaciones de Ecuador
Reunión ad hoc del GTA se celebra en la OPS para hablar sobre la escasez de la
IPV. *Leukemia and Lymphoma*, 53(7), 1–8.
<https://doi.org/10.3109/10428194.2012.654471>
- Sehn, L. H., Berry, B., Chhanabhai, M., Fitzgerald, C., Gill, K., Hoskins, P., Klasa, R.,
Savage, K. J., Shenkier, T., Sutherland, J., Gascoyne, R. D., & Connors, J. M.
(2007). The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of
outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma
treated with R-CHOP. *Blood*, 109(5), 1857–1861. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-08-038257>
- Shankland, K. R., Armitage, J. O., Hancock, B. W., & Park, W. (2012). Non-Hodgkin
lymphoma. *The Lancet*, 380(9844), 848–857. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60605-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60605-9)
- Skrabek, P., Turner, D., & Seftel, M. (2013). Epidemiology of Non-Hodgkin
Lymphoma. *Transfusion and Apheresis Science*, 49(2), 133–138.
<https://doi.org/10.1016/j.transci.2013.07.014>
- Sociedad Americana Contra El Cáncer. (2019). *Tasas y factores de supervivencia que
afectan el pronóstico para el linfoma no Hodgkin*. Abril 4, 2019.
https://www.cancer.org/es/cancer/linfoma-no-hodgkin/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/factores-pronosticos.html#escrito_por
- SOLCA Guayaquil. (2017). *Mortalidad Por Linfoma No Hodgkin En Guayaquil .
Período 2008-2017*. [http://www.gnc.com.ec/Publicaciones/10 Boletin Epi Ca
Linfoma no Hodgkin.pdf](http://www.gnc.com.ec/Publicaciones/10%20Boletin%20Epi%20Ca%20Linfoma%20no%20Hodgkin.pdf)
- Somatomayor-Duque G, Colung-Pedraza PR, Colunga Pedraza JE, L.-M. R. (2017).
Linfoma no Hodgkin e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.
Experiencia de 10 años en un centro de referencia universitario. *Revista de
Hematología*, 18(4), 155–160.
- The Global Cancer Observatory WHO. (2019). *Ecuador Globocan 2018*.

[Http://Gco.Iarc.Fr/Today](http://Gco.Iarc.Fr/Today). <http://gco.iarc.fr/today>

Tixi, W. (2016, September). Incidencia del linfoma en el Ecuador va en aumento.

Redaccion Medica. <https://www.edicionmedica.ec/secciones/salud-publica/incidencia-del-linfoma-en-el-ecuador-va-en-aumento-88643>

Vega González, E., Muñoz Caldas, L., & Companioni Tamayo, J. (2017). Inmunología y Hemoterapia. *Cubana, Revista*, 36, 1–6.

Wang, X. L., Wang, X. L., He, S., & Zhai, H. L. (2015). Association of β 2-microglobulin with the prognosis of non-Hodgkin's lymphoma: A meta analysis. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 8(3), 3992–3999.

Zelenetz, A., Abramson, J., Advani, R., Andreadis, B., Byrd, J., & Czuczman, M. (2011). Clinical practice guidelines in oncology. *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 9(11), 1238–1289.
<http://www.jnccn.org/content/9/11/1238.full.pdf+html%0Ahttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed13&NEWS=N&AN=362918126>