

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



**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**

AUTOR:

CARLOS PATRICIO REVELO ROSERO

DIRECTOR ACADÉMICO

DR. RENÉ BUITRÓN ANDRADE

QUITO 2019

DECLARACIÓN DE AUTENTICIDAD

Quito, 22 de julio de 2019

Sr. Dr. Francisco Pérez.

Decano de la Facultad de Medicina

De mi consideración:

Yo, Carlos Patricio Revelo Rosero con cédula de identidad 1721432159, alumno de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, certifico que mi trabajo de titulación con el tema: 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 2018, luego de la revisión en la base de datos de los trabajos de investigación realizados en nuestra facultad por alumnos anteriores, se comprueba que es un trabajo original y no es similar a ninguno de los existentes en la base de datos.

Atentamente

Carlos Patricio Revelo Rosero

carlos_revelo05@hotmail.es

CI: 1721432159

Cel:0996793610

AGRADECIMIENTO

Agradezco a mis padres por el enorme regalo de la vida y la guía brindada a lo largo de mi formación profesional. Además, por ser mi fortaleza en momentos de flaqueza, a mis hermanas por ser una parte fundamental en mi vida, a mis queridos amigos que me han acompañado durante todos estos años de formación, por ser un sustento y compañía incondicional siendo esenciales para poder continuar y cumplir con esta meta tan importante, a mi gran amigo René que, de no ser por su ayuda este proyecto que no podría haber sido culminado, gracias por tu tiempo, tus enseñanzas, tu paciencia y sobre todo tu amistad a lo largo de estos años y un agradecimiento especial a todos los docentes que con su conocimiento y apoyo motivaron a mi desarrollo profesional.

Carlos Patricio Revelo Rosero

DEDICATORIA

El presente proyecto de investigación y todo este esfuerzo lo dedico a mis padres los cuales han sido una guía y un apoyo incondicional, a mis hermanas y amigos por ser una inspiración y darme fuerza para continuar, espero y aspiro que este trabajo sea de utilidad y un aporte tanto a profesionales de la salud como a estudiantes.

Carlos Patricio Revelo Rosero

TABLA DE CONTENIDO

DECLARACIÓN DE AUTENTICIDAD	2
AGRADECIMIENTO	3
DEDICATORIA	4
TABLA DE CONTENIDO	5
ÍNDICE DE TABLAS	8
ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	9
RESUMEN	10
ABSTRACT	12
CAPÍTULO I.....	15
1. INTRODUCCIÓN	15
1.1. Planteamiento del Problema.....	16
1.2. Justificación.....	19
1.3. Objetivos	20
1.3.1. Objetivos Generales	20
1.3.2. Objetivos Específicos	20
CAPITULO II.....	21
2. MARCO TEÓRICO Y CONCEPTUAL	21
2.1.1. Incidencia mundial del linfoma no Hodgkin y en Ecuador	21
2.1.2. Mortalidad mundial y en Ecuador	22
2.1.3. Supervivencia del linfoma No Hodgkin	23
2.1.4. Realidad del cáncer en Ecuador	23
2.1.5. Recursos en salud de Ecuador	24
2.2. Órganos Linfoides	25
2.2.1. Médula Ósea (Linfopoyesis)	26
2.2.2. Timo	28
2.2.3. Bazo.....	29
2.2.4. Sistema linfático	30
2.2.5. Órganos linfoides asociados a las mucosas	34
2.3. Linfoma no Hodgkin	34
2.3.1. Clasificación utilizando el CIE – O (Oncología)	35
2.3.2. Factores de Riesgo.....	35
2.3.3. Fisiopatología	38
2.3.3.1. Genética en el linfoma no Hodgkin	39
2.3.3.2. Patogenia molecular de los linfomas no Hodgkin	41
2.3.3.2.1. Familia BCL – 2	42

2.3.3.2.2.	Familia BCL – 6	43
2.3.3.2.3.	Familia ciclina D1	43
2.3.3.2.4.	Familia c – MYC	43
2.3.3.2.5.	Familia NF - κ B	43
2.3.3.2.6.	Vía PI3K/Akt/mTOR	44
2.3.3.2.7.	Vía MAPK	44
2.3.4.	Clasificación	45
2.3.5.	Manifestaciones Clínicas	46
2.3.6.	Diagnóstico Diferencial	47
2.3.7.	Diagnostico	48
2.3.7.1.	Antecedentes y examen médico	48
2.3.7.2.	Análisis de muestra de sangre	48
2.3.7.3.	Biopsia	49
2.3.7.4.	Pruebas de laboratorio de las muestras de biopsia	50
2.3.7.5.	Estudios por imagen	51
2.3.7.6.	Pruebas de función cardíaca y pulmonar	52
2.3.8.	Sistema de Estadificación	53
2.3.9.	Tratamiento	54
2.3.9.1.	Espera vigilante	55
2.3.9.2.	Quimioterapia	55
2.3.9.3.	Radioterapia	56
2.3.9.4.	Inmunoterapia	57
2.3.9.5.	Terapia dirigida	59
2.3.9.6.	Dosis altas de quimioterapia y trasplante de progenitores hematopoyéticos	59
2.3.9.7.	Cirugía	60
2.3.10.	Síntomas, atención de los síntomas y efectos secundarios	60
2.3.11.	Remisión y probabilidad de recurrencia	63
2.3.12.	Linfoma no Hodgkin progresivo y refractario	63
2.3.13.	Si el tratamiento no funciona	64
2.4.	Tasas y factores de supervivencia que afectan el pronóstico	64
2.5.	Escala de estado funcional de Karnofsky y ECOG	66
CAPITULO III		69
3. MATERIALES Y METODOS		69
3.1.	Tipo de estudio	69
3.2.	Universo	69
3.2.1.	Criterios de inclusión:	69
3.2.2.	Criterios de exclusión:	69

3.3.	Procedimiento de recolección de la información	69
3.4.	Operacionalización de variables.....	70
3.5.	Plan de análisis de datos.....	72
3.6.	Aspectos bioéticos.....	72
CAPITULO IV		73
4.	RESULTADOS.....	73
4.1.	Características Demográficas	73
4.2.	Supervivencia Global.....	79
4.2.1.	Supervivencia por género.....	80
4.2.2.	Supervivencia según etapas del ciclo vital OMS	81
4.2.3.	Supervivencia por nivel de instrucción	82
4.2.4.	Supervivencia por el riesgo de la ocupación	83
4.2.5.	Supervivencia por provincias	84
4.2.6.	Supervivencia por regiones, regiones agrícolas, regiones, volcánicas, etnias, Oleoducto de Crudos Pesados (OCP), frontera norte	85
4.2.7.	Supervivencia por antecedentes familiares de cáncer	90
4.2.8.	Supervivencia por antecedentes personales de cáncer	91
4.2.9.	Supervivencia por comorbilidades	92
4.2.10.	Supervivencia por consumo de tabaco	94
4.2.11.	Supervivencia por consumo de alcohol.....	95
4.2.12.	Supervivencia por el diagnóstico.....	96
4.2.13.	Supervivencia por la sintomatología	97
4.2.14.	Supervivencia por región de tumor primario.....	98
4.2.15.	Supervivencia por el estadio clínico.....	99
4.2.16.	Supervivencia por diferenciación histológica	100
4.2.17.	Supervivencia por el tipo de tratamiento recibido en SOLCA.....	101
4.2.18.	Supervivencia por el tipo de tratamiento recibido fuera de SOLCA.....	102
CAPÍTULO V.....		103
5.	DISCUSIÓN	103
CAPÍTULO VI		112
6.	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	112
6.1.	CONCLUSIONES	112
6.2.	RECOMENDACIONES	113
REFERENCIAS		114
ANEXOS		119

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Factores de riesgo asociado a linfoma no Hodgkin.....	35
Tabla 2. Vías de regulación afectadas en el linfoma no Hodgkin	42
Tabla 3. Clasificación de Ann Arbor (modificación de Cotswolds).....	53
Tabla 4. Clasificación de Murphy o de Saint Jude	54
Tabla 5. Efectos Secundarios.....	62
Tabla 6. Factores pronósticos en linfoma no Hodgkin	65
Tabla 7. Factores pronósticos en linfoma no Hodgkin folicular	66
Tabla 8. tasa de supervivencia a 5 y 10 años.....	66
Tabla 9. Tasa de supervivencia a 2 años con la implementación de anticuerpos monoclonales	66
Tabla 10. Escala funcional de Karnofsky.....	67
Tabla 11. Escala funcional de Karnofsky.....	68
Tabla 12. Índice Pronostico Internacional IPI y FLIPI.....	68
Tabla 13. Supervivencia según etapas del ciclo vital OMS	81
Tabla 14. Supervivencia por nivel de instrucción.....	82
Tabla 15. Supervivencia por el riesgo de la ocupación.....	83
Tabla 16. Supervivencia por provincias	84
Tabla 17. Supervivencia regiones, regiones agrícolas, volcánicas, etnias, OCP, frontera norte	85
Tabla 18. Supervivencia por los tipos más prevalentes de cáncer	92
Tabla 19. Supervivencia por consumo de tabaco	94
Tabla 20. Supervivencia por consumo de tabaco	95
Tabla 21. Supervivencia por el diagnóstico	96
Tabla 22. Supervivencia por región de tumor primario	98
Tabla 23. Supervivencia por el estadio clínico	99
Tabla 24. Supervivencia por diferenciación histológica	100
Tabla 25. Supervivencia por el tipo de tratamiento recibido en SOLCA	101
Tabla 26. Supervivencia por el tipo de tratamiento recibido fuera de SOLCA.....	102

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Supervivencia de pacientes con linfoma no Hodgkin diagnosticados.....	79
Gráfico 2. Supervivencia por género	80
Gráfico 3. Supervivencia según etapas del ciclo vital OMS	81
Gráfico 4. Supervivencia por nivel de instrucción.....	82
Gráfico 5. Supervivencia por el riesgo de la ocupación.....	83
Gráfico 6. Supervivencia por regiones	86
Gráfico 7. Supervivencia por regiones agrícolas	86
Gráfico 8. Supervivencia por regiones productoras de papa.....	87
Gráfico 9. Supervivencia por provincias indígenas	87
Gráfico 10. Supervivencia por provincias afro ecuatorianas.....	88
Gráfico 11. Supervivencia por regiones volcánicas.....	88
Gráfico 12. Supervivencia por regiones del Oleoducto Crudos Pesados	89
Gráfico 13. Supervivencia por regiones de la frontera norte.....	89
Gráfico 14. Supervivencia por los APF de cáncer	90
Gráfico 15. Supervivencia APP de cáncer	91
Gráfico 16. Supervivencia asociada a Hipertensión arterial	92
Gráfico 17. Supervivencia asociada a Diabetes mellitus 2	93
Gráfico 18. Supervivencia asociada a Hipotiroidismo.....	93
Gráfico 19. Supervivencia por consumo de tabaco	94
Gráfico 20. Supervivencia por consumo de alcohol	95
Gráfico 21. Supervivencia por la sintomatología	97
Gráfico 22. Supervivencia por región del tumor primario	98
Gráfico 23. Supervivencia por el estadio	99
Gráfico 24. Supervivencia por el grado de diferenciación histológica	100
Gráfico 25. Supervivencia por el tipo de tratamiento recibido en SOLCA	101
Gráfico 26. Supervivencia por el tipo de tratamiento recibido fuera de SOLCA.....	102

RESUMEN

Los linfomas son grupos diversos de entidades linfoproliferativas que se originan en el tejido linfático como ganglios linfáticos, bazo, amígdalas, timo, placas de Peyer, vasos linfáticos y linfa, son raro en médula ósea. Pueden afectar a cualquier órgano, provienen de una expansión monoclonal perniciosa de células linfoides de una línea o sub línea linfoide (linfocitos T o B y más raro Natural Killer). El linfoma no Hodgkin comprende un grupo de enfermedades que comparten un nexo entre sí. Cada clase histológica de linfoma no Hodgkin se caracteriza por la transformación maligna de las células linfoides, con morfología, inmunofenotipo, genética y clínica diferente. El linfoma no Hodgkin puede presentarse a cualquier edad. Sin embargo, es uno de los tipos de cáncer más común en niños, adolescentes, y en adultos jóvenes. Además, el riesgo de padecer linfoma no Hodgkin se incrementa durante toda la vida, y más de la mitad de los pacientes tienen 65 años o más al momento del diagnóstico.

El cáncer como tal es un problema que inició con los comienzos de la humanidad, en la actualidad se mostró como la segunda causa de fallecimiento más frecuente. En el año 2015 fue la causa de 8,8 millones de muertes y aproximadamente 1 de cada 6 fallecimientos en el mundo son causadas por esta patología: Estados Unidos, Europa y Sudamérica.

La cifra de casos nuevos de cáncer se ha pronosticado aumentará a 23.6 millones para el año 2030. Aproximadamente la tercera parte de las defunciones por cáncer es a causa de factores de riesgo dietéticos y conductuales entre los cuales están: El índice de masa corporal (IMC) elevado, alimentación deficiente en el consumo de frutas y verduras, sedentarismo, consumo de tabaco y alcohol.

El linfoma no Hodgkin es el séptimo cáncer más común para hombres como para mujeres. La supervivencia global a 5 años a nivel mundial fue del 69 %, cifra que además coincide con la supervivencia en hombres, en tanto que en mujeres a 5 años la supervivencia es del 72 %. La supervivencia global a 10 años es del 59 %. Estas tasas cambian en relación al estadio de la enfermedad y subtipo de cáncer. En el Ecuador constituye el 10% de los diagnósticos de todos los tipos de cáncer, con un incremento anual importante.

OBJETIVOS: Determinar la supervivencia de los pacientes diagnosticados de linfoma no Hodgkin tratados en la Unidad de Oncología del Hospital SOLCA e identificar cuál de los factores asociados al linfoma no Hodgkin es más prevalente en los usuarios atendidos (tabaquismo, contaminación ambiental, exposiciones a inhalantes, infecciones, predisposición familiar, etc.).

MATERIALES Y MÉTODOS: Se realizó un análisis de supervivencia, los datos obtenidos se analizaron mediante el método actuarial. La base de datos fue procesada empleando el programa SPSS 25.

RESULTADOS: Se analizó un total de 2157 pacientes de los cuales 1069 fueron del sexo masculino y 1088 del sexo femenino con diagnóstico de linfoma no Hodgkin en el Hospital SOLCA núcleo de Quito, cuya fecha de diagnóstico se realizó entre enero de 2000 a diciembre del 2018. La edad de los pacientes se encuentra entre 0 – 105 años, con una media de 54.62. La supervivencia del linfoma no Hodgkin a los 5 años para el género masculino y femenino fue del 52% y 54% respectivamente después de su diagnóstico; a los 10 años fue del 37% y 42%, y a los 15 años fue del 26% y 18%. Los factores que se relacionaron con la supervivencia de los pacientes con linfoma no Hodgkin: la edad con una supervivencia que paulatinamente va disminuyendo mientras progresa la edad ($p < 0.05$); el nivel educativo que indica que mientras mejor sea la instrucción la supervivencia aumenta ($p < 0.05$); la sobrevivencia en las provincias de la frontera norte del país al parecer presenta menor sobrevivencia comparadas con el resto de provincias ($p = 0.01$); los pacientes con antecedentes familiares mostraron una mejor sobrevivencia ($p = 0.01$); el consumo de tabaco ($p = 0.013$) y el consumo de alcohol ($p < 0.05$) mostró ser un factor que afecta la sobrevivencia; una mejor supervivencia se observó en los pacientes con diagnósticos de linfoma folicular grado 2, Linfoma maligno de células B grandes difuso inmunoblastico SAI, Linfoma de Burkitt, Linfoma maligno no Hodgkin SAI y Linfoma maligno linfocítico células B con una supervivencia mayor al 55% ($p < 0.05$). Los pacientes que presentaron los síntomas B tuvieron una menor supervivencia del 59% a los 5 años ($p < 0.05$). En cuanto a la localización del tumor primario la menor supervivencia se observó en los miembros inferiores y el sistema nervioso central, mientras que la mejor sobrevivencia se presentó en abdomen, cabeza, cuello y tórax ($p = 0.019$); la supervivencia en relación al estadio clínico disminuye conforme este avanzó, en especial los estadios IV y X que mostraron tener un menor tiempo de sobrevivencia en relación a los otros ($p < 0.05$); al considerar el lugar del tratamiento primario, en

SOLCA el régimen de quimioterapia más rituximab/radioterapia mostraron un tiempo de supervivencia superior a otros regímenes terapéuticos ($p < 0.05$), mientras que fuera de SOLCA los regímenes de quimioterapia más cirugía, rituximab mostraron mayor supervivencia ($p = 0.046$).

CONCLUSIONES: La supervivencia de los pacientes con linfoma no Hodgkin a los 5 años posteriores al diagnóstico fue mayor en mujeres que en los hombres (no muestra una diferenciación clara entre ambos), las mejores tasas de supervivencia se mostraron mientras más joven (primera y segunda niñez) es el paciente y paulatinamente disminuye a medida que progresa la edad. Se identificaron factores de riesgo asociados a la supervivencia acorde con los estudios internacionales como el consumo de sustancias nocivas (alcohol, tabaco), las actividades laborales en las que hay manejo de sustancias (compuestos aromáticos y halogenados) también son factores que influyen en la supervivencia de los pacientes. También se corroboró el diagnóstico, los estadios clínicos, la diferenciación histológica y el tiempo de diagnóstico oportuno juegan un papel importante en el tiempo de supervivencia, así como en el de la calidad de vida de los pacientes. Además, el tipo o régimen de tratamiento empleado son fundamentales para mejorar las expectativas de vida.

PALABRAS CLAVE: análisis supervivencia, linfoma no Hodgkin.

ABSTRACT

Lymphomas are groups of lymphoproliferative entities, which originate in lymphatic tissues such as lymph nodes, spleen, tonsils, thymus, Peyer's patches, lymph vessels, and lymph. It is rare in the bone marrow. They come from an expansion monoclonal pernicious of lymphoid cells of a line or sub line lymphoid (T or B lymphocytes and rarer Natural Killer). Non-Hodgkin lymphoma comprises a group of diseases that share a link with each other. Each histological class of non-Hodgkin's lymphoma is characterized by the malignant transformation of lymphoid cells with different morphology, immunophenotype, genetics, and clinical features. Non-Hodgkin lymphoma can occur at any age. However, it is one of the most common cancers in children, adolescents, and young adults. In addition, the risk of developing non-Hodgkin's lymphoma increases throughout life, and more than half of patients are 65 years of age or older at the time of diagnosis.

Cancer is a problem, which began at the beginning of humanity. Currently, it is considered the second most frequent cause of death. In 2015, it was the cause of 8.8 million deaths. Approximately 1 of every 6 deaths in the world are caused by this pathology. Especially in the United States, Europe and South America.

The number of new cancer cases will increase to 23.6 million by the year 2030. Approximately, one-third of cancer deaths are due to dietary and behavioral risk factors. For example high body mass index (BMI), poor diet in fruits and vegetables, sedentary lifestyle, cigarettes and alcohol consumption.

Non-Hodgkin lymphoma is the seventh most common cancer for men and women. The survival of 5 years worldwide was 69%, a figure that coincides with survival in men. In women at 5 years, survival is 72%. Overall survival at 10 years is 59%. These rates change in relation to the stage of the disease and subtype of cancer. In Ecuador, it represents 10% of the diagnoses of all types of cancer, with an important annual increase.

OBJECTIVES: Determine the survival of patients diagnosed with non-Hodgkin's lymphoma treated in the Oncology Unit of the SOLCA Hospital and to identify which of the factors associated with non-Hodgkin's lymphoma is more prevalent in the users served (smoking, environmental contamination, inhalant exposures, infections, family predisposition, etc.).

MATERIALS AND METHODS: Survival analysis was performed, the data obtained were analyzed by the actuarial method. The database was processed using the SPSS 25 program.

RESULTS: A total of 2157 patients were analyzed, of which 1069 were male and 1088 were female with a diagnosis of non-Hodgkin's lymphoma in the SOLCA Nucleus Hospital of Quito, whose diagnosis date was between January 2000 and December 2018. The age of the patients was between 0 - 105 years, with an average of 54.62. The survival of non-Hodgkin's lymphoma at 5 years for the male and female gender was 52% and 54% respectively after diagnosis. At age 10 it was 37% and 42%, and at 15 it was 26% and 18%. The factors that were related to the survival of patients with non-Hodgkin's lymphoma: age with survival that gradually decreases with advancing age ($p < 0.05$). The

educational level indicates that the better the instruction, the better the survival ($p < 0.05$). The survival in the provinces of the northern border of the country seems to have lower survival compared with the rest of the provinces ($p = 0.01$); Patients with a family history showed a better survival ($p = 0.01$). Cigarette consumption ($p = 0.013$) and alcohol consumption ($p < 0.05$). Better survival was observed in patients with diagnoses of follicular lymphoma. Malignant B-cell lymphoma, diffuse immunoblastic SAI, Burkitt's lymphoma, malignant non-Hodgkin's lymphoma SAI and malignant lymphocytic B-cell lymphoma with survival greater than 55% ($p < 0.05$). The patients who presented the B symptoms had a lower survival of 59% at 5 years ($p < 0.05$). Regarding the location of the primary tumor, the lowest survival was observed in the lower limbs and the central nervous system, while the best survival was in the abdomen, head, neck, and chest ($p = 0.019$). Survival in relation to the clinical stage decreases as this progressed especially stages IV and X that showed a shorter survival time in relation to the others ($p < 0.05$). When considering the place of primary treatment, in SOLCA, the chemotherapy regimen plus rituximab/radiotherapy, a longer survival time than other therapeutic regimens ($p < 0.05$), while out of SOLCA chemotherapy regimens plus surgery, rituximab higher ($p = 0.046$).

CONCLUSIONS: The survival of patients with non-Hodgkin lymphoma at 5 years of diagnosis was greater in women than in men without clear differentiation between them. The best survival rates were shown in young patients and decrease as the age advances. The risk factors associated with survival were identified according to international studies such as the consumption of harmful substances (alcohol, tobacco), work activities in which substances are handled (aromatic compounds and halogenated compounds). They are also factors that influence the survival of patients. The diagnosis was verified, the clinical stages, the histological differentiation, and the opportune diagnosis play an important role in the survival time and the quality of life of the patients. In addition, the type of treatment used is essential to improve life expectancy.

KEYWORDS: survival analysis, non-Hodgkin's lymphoma.

CAPÍTULO I

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer es un problema de salud mundial que, a pesar del esfuerzo realizado, sigue produciendo el fallecimiento de un enorme número de personas, que constituye un punto de encuentro para las especialidades médicas que han puesto un especial interés en identificarlo y hacerle frente (Salaverry , 2015).

Según la información de la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC), en el año 2015 más de un millar de personas vivían con linfoma no Hodgkin siendo uno de los tipos de cáncer más frecuentes alrededor del mundo, constituyendo el 4% en los Estados Unidos (Society J. d., 2018). Australia y Nueva Zelanda tienen la incidencia más elevada después de Norte América, así como el Norte y Oeste de Europa. Además, es el séptimo cáncer más común tanto para hombres como para mujeres. La tasa de supervivencia observada a los 5 años fue del 69 % (Cancer.Net, 2018).

En América Central y del Sur, de acuerdo con la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (GLOBOCAN, 2012), se diagnosticaron 115.245 nuevos casos con linfoma no Hodgkin, con una tasa de incidencia del 9,9 por 100.000 habitantes, la que es más alta al compararse con las regiones tomadas en cuenta por la Organización Mundial de la Salud (OMS), al considerar a Latinoamérica y el Caribe. La incidencia decae a 5,7 y al tomar consideración a Suramérica la incidencia es de 6.1 (Acuña , Sánchez , & Soler, 2018).

El linfoma no Hodgkin en niños corresponde al 5% de todos los tipos de cáncer. Entre los 14 años o menos la mayoría de los casos de linfoma son no Hodgkin con 500 casos diagnosticados cada año en Estados Unidos, si se toma en cuenta a adolescentes hasta los 19 años se registran 800 nuevos casos por año (Society J. d., 2017).

La tasa general de supervivencia a 5 años es del 69 %. En hombres, supervivencia a 5 años es del 69 %. En mujeres, es del 72 %. La supervivencia general a 10 años es del 59 %. Las tasas de supervivencia están sujetas a variación todo en función del estadio y subtipo del cáncer (Cancer.net, 2018).

La Sociedad de Lucha contra el Cáncer Núcleo Quito (SOLCA), en el Ecuador los casos de linfoma no Hodgkin constituyeron el 10% de los diagnósticos de todos los tipos de cáncer, con un incremento anual importante. En Quito ocupó el tercer lugar para hombres y el quinto para mujeres, diagnosticándose 334 casos nuevos por año, esto puso a Quito en el puesto 14 como el área de mayor frecuencia de Latino América (Yépez & Cueva , 2014).

1.1. Planteamiento del Problema

La paleontología muestra evidencia de ciertas lesiones acorde con el cáncer en los seres humanos hace aproximadamente 150 000 años, también indica que es una patología poco frecuente, que paulatinamente se ha ido incrementando como resultado de cambios producidos en el medioambiente desde el siglo XVIII. En escritos Hipocráticos, en el siglo IV a.C., se muestran las primeras descripciones, así como la etimología de la palabra cáncer en el Corpus Hippocraticum, en las que se describen heridas ulcerosas crónicas que se desarrollan sin control, creciendo en los tejidos con características similares a las patas de un cangrejo, denominándole con la palabra griega “Karkinos”, término que se usa hasta la actualidad (Salaverry , 2015).

Bennet y Virchow en 1845, describen inicialmente los primeros casos de leucemia, Virchow hace la primera distinción entre leucemia y linfosarcoma relacionando los casos descritos por Hodgkin en 1832. En 1871 Bilroth es el primero en establecer un concepto del linfoma maligno y es en 1892 cuando Dreshfielsd estableció los primeros criterios histológicos para diagnosticar el linfosarcoma (Jiménez & Jiménez , 2012). Se conoce que debido a esta evidencia es un inconveniente que se presentó desde los comienzos de la humanidad, en la actualidad se conoce que es la segunda causa común de muerte. En el año 2015 fue la causa de 8,8 millones de fallecimientos. Además, se estima que 1 de cada 6 muertes a nivel mundial es debida a esta patología (Society E. d., 2018).

Las cifras a nivel mundial de casos nuevos de cáncer se han pronosticado aumenten a cerca de 23.6 millones para el 2030. Se calcula que cerca del 70% de las defunciones ocasionadas son a causa del cáncer, esto se registra en países con ingresos bajos y medios. Cerca de la tercera parte de las defunciones por cáncer es a causa de cinco factores de riesgo conductuales y dietéticos: IMC elevado, pobre consumo de frutas y verduras, sedentarismo, consumo de tabaco y alcohol. Los tipos de cáncer que son la causa de un

mayor número fallecimientos anuales son: el cáncer pulmonar, hepático, de estómago, de colon y de mama (OMS, 2017). En el mundo se pretende hacer campañas para prevenir y evitar las muertes a causa de esta enfermedad, a pesar de ello en los países con ingresos medios o bajos 1 por cada 5 dispone de datos epidemiológicos necesarios para incorporar políticas de lucha contra esta patología.

En los Estados Unidos el linfoma no Hodgkin es uno de los tipos de cáncer más comunes, abarcando el 4% de todos los tipos. La Sociedad de Lucha Contra el Cáncer prevé que para el 2019, se detectarán 74,680 nuevos casos (41,730 hombres y 32,950 mujeres) incluyendo tanto a adultos como a niños, de los cuales se calcula que 19,910 personas (11,510 hombres y 8,400 mujeres) morirán por este tipo de cáncer. Se estima que en promedio 1 en 47 estadounidenses presentan el riesgo de padecer linfoma no Hodgkin, estas cifras están sujetas a variación considerando los factores de riesgo de cada persona. El linfoma no Hodgkin es común en todas las edades, pero el riesgo de padecerlo se incrementa durante toda la vida, siendo el envejecimiento de la población un factor que influye en el aumento de nuevos casos en los próximos años (Society E. d., 2018).

El linfoma no Hodgkin vinculando al mundo y a países latinoamericanos se encuentra en el puesto 14 en hombres y 12 en mujeres de acuerdo a la Agencia Internacional de Cáncer (IARC). En el Ecuador la incidencia calculada se incrementará a partir de los 50 años, aumentando aproximadamente de 25 casos por 100.000 a los 50 años a 75 casos por 100.000 a los 70 años. La incidencia es un tanto mayor en hombres 15 por 100.000, con relación a 12,9 en mujeres, los linfomas como grupo muestran una incidencia que se ha incrementado paulatinamente de 9,4 a 13,1 por 100.000 en hombres y de 6,6 a 11,1 por 100.000 en mujeres, esta tendencia se debe al incremento de casos de linfoma no Hodgkin. Además la tasa de mortalidad calculada para el 2012 fue de 107.9 por 100.000 habitantes de acuerdo con la OMS (Yépez & Cueva , 2014) (Ecuador, 2017).

Sin embargo, la gran cantidad de pacientes no comprenden con claridad el tipo y subtipo de linfoma que padecen. Según “Lymphoma Coalition”, únicamente el 57% creen comprender las características del subtipo de linfoma posterior a primera visita de diagnóstico. En el año 2014 “Global Patient Survey” indica que 7 de cada 10 personas desconocen la enfermedad hasta el momento del diagnóstico, de los afectados más de la mitad esperan al menos 6 meses antes de acudir al médico posterior a los primeros

síntomas, un 18% esperan entre 6 y 12 meses y un 24% tardan más de un año para realizar una visita médica, incluso en casos más extremos en esperar más de 5 años para su primera visita (EnAfirmativo, 2017).

Con esto como antecedente, se puede exponer que, pese al poco empeño puesto en prevenir este tipo de enfermedad, todavía hay un gran trabajo por hacer en atención primaria, específicamente en prevenir de forma temprana el linfoma no Hodgkin, esto incluye no solo el reconocimiento oportuno por medio de la valoración clínica o exámenes complementarios; si no, realizar una educación adecuada y oportuna con la gente la que padece esta enfermedad, enfocándose sobre todo en factores de riesgo modificables como no modificables.

Los medios de comunicación son carentes de información que proporcionen una educación de calidad para esta patología. Se proporciona mucha información de índole mercantil con el afán de comercializar algún tipo de mercancía que en la mayoría de las veces carece de efecto terapéutico demostrado. Para el sector de la salud esto no constituye una contribución en términos de salud pública o comunitaria. Es más, favorece a la desinformación y a embaucar a personas que podrían presentar una o varias patologías; en un sin número de instancias la información es presentada al paciente en tal cantidad que supera con creces a información relevante y de confianza. A causa de, lo sencillo de la compra y amplia comercialización, las personas prefieren lo más fácil, llamativo o barato, ocasionando un terrible problema de salud pública. (Abraira , 2017)

En relación a los pacientes que ya manifiestan o exhiben los síntomas de la enfermedad, es importante: proporcionar información clara y detallada con el afán de concientizar al paciente sobre su patología, establecer un seguimiento adecuado y en lo posible mejorar la adherencia al tratamiento. Es fundamental incorporar información adecuada y amplia sobre las características propias de la enfermedad, así como, de los factores que afectan a la terapéutica, sobrevida y pronóstico. Con este trabajo se pretende asociar factores demográficos y clínicos que pudieran modificar la supervivencia, con el afán de proporcionar información necesaria al personal de salud, para que a su vez la dirijan al paciente de forma adecuada, ya que no se cuenta con un entendimiento claro de si estos factores afectan o no la supervivencia en la población ecuatoriana.

1.2. Justificación

El objetivo de este trabajo de investigación es hallar cuál es la supervivencia del linfoma no Hodgkin y su relación con factores asociados a la supervivencia en los pacientes atendidos en el Hospital “Solón Espinosa” de la Sociedad de la Lucha contra el Cáncer Núcleo Quito, considerando que no existen estudios sobre el tema.

La supervivencia relativa y general a 5 años en las personas con linfoma no Hodgkin que nos indica la Sociedad Americana del Cáncer es de 71% (Society J. d., 2018). La Sociedad Americana de Oncología Clínica muestra que la supervivencia relativa y general es del 69%. En los hombres, la supervivencia es del 69%. En tanto que, en las mujeres es del 72%. La supervivencia global a 10 años es del 59% (Cancer.Net, 2018).

En la actualidad se conoce que es una de las causas más comunes de muerte. En el Ecuador durante una década, 2000 – 2010, el cáncer ha mostrado variabilidad, siendo los procesos neoplásicos los que empiezan a ocupar puestos cada vez más altos de mortalidad entre los ecuatorianos (Society E. d., 2018).

En América central y del Sur tienen aproximadamente el 7% de la carga mundial del linfoma no Hodgkin con una estimación de 27.000 casos nuevos y 14.000 muertes convirtiéndolo en el noveno diagnóstico más común y la onceava causa de muerte para el 2012. Además, GLOBOCAN indica que para el año 2030 la carga de esta enfermedad aumentara a más del 60% (43.000 nuevos casos y 24.000 muertes), debido a la inversión de la pirámide poblacional debido al envejecimiento y aumento de la población. (Diumenjo , Abriata, & Forman , 2016)

Considerando que en el Ecuador existe escasa investigación sobre enfermedades neoplásicas y su asociación con factores asociados a la supervivencia, es necesario realizar más investigaciones para contar con estadísticas locales que permitan tomar decisiones acertadas en políticas de salud para los diferentes grupos etarios, en especial los que se encuentra en los extremos de la vida.

La tasa de supervivencia es un método de análisis de datos, empleada para medir el tiempo transcurrido desde el principio del seguimiento de un suceso, hasta el momento

en que se presenta si es que lo hace, en el lapso de un tiempo establecido previamente (Buitrón , 2016).

1.3. Objetivos

1.3.1. Objetivos Generales

- Determinar la supervivencia en pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin tratados en la Unidad de Oncología del Hospital SOLCA entre los años 2000 a 2018 y los factores asociados al linfoma no Hodgkin.

1.3.2. Objetivos Específicos

- Determinar las características sociodemográficas de la población en estudio.
- Identificar las características clínicas asociadas a la supervivencia del linfoma no Hodgkin y la supervivencia.

CAPITULO II

2. MARCO TEÓRICO Y CONCEPTUAL

2.1.1. Incidencia mundial del linfoma no Hodgkin y en Ecuador

Según la información de la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC) en el 2015 más de un millar de personas vivían con linfoma no Hodgkin destacándose como uno de los tipos de cáncer más frecuentes alrededor del mundo, constituyendo el 4% en los Estados Unidos (Society J. d., 2018), Australia y Nueva Zelanda tienen la incidencia más elevada después de Norte América, así como el Norte y Oeste de Europa, Además, es el séptimo cáncer más común tanto para hombres como para mujeres (Cancer.Net, 2018).

En el área de América Central y del Sur, de acuerdo con la Global Cancer Observatory (GLOBOCAN, 2012), aparecieron 115.245 nuevos casos con linfoma no Hodgkin, con una tasa de incidencia del 9,9 por 100.000 habitantes, debido a lo cual es más alta al compararse con las regiones consideradas por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Al tomar en cuenta Latinoamérica y el Caribe, la incidencia decae a 5,7 y si solo se toma en consideración a Suramérica la incidencia es de 6.1 (Acuña , Sánchez , & Soler, 2018).

Según informa la Agencia Internacional en Investigación sobre el cáncer (IARC) las tasas de incidencia valoradas en un periodo de 5 años varían entre países Centro americanos y de Sur América 2 – 8 por 100.000 habitantes. Las tasas de incidencia varían de 1.4 – 10.9 por 100.000 en hombres y 1.3 – 9.2 por 100.000 en mujeres. En términos generales en Latinoamérica la mayor tasa de incidencia la tienen los hombres que las mujeres en una relación de 1.1 – 2.6:1 observando la mayor incidencia Uruguay, Ecuador, Perú y Colombia, mientras que las más bajas se observaron en Bolivia y el Salvador. En el periodo de evaluación que abarca 10 años mientras que el menor aumento lo sufren los hombres chilenos sufre un incremento importante en Costa Rica en 1.5% para hombres y 2.7% para mujeres. El aumento más importante en la incidencia del linfoma no Hodgkin se reportaron en Brasil y Colombia a partir de los años 1970 y 1980 (Diumenjo , Abriata, & Forman , 2016).

En el Ecuador la incidencia calculada se incrementará a partir de los 50 años, aumentando aproximadamente de 25 casos por 100.000 a los 50 años a 75 casos 100.000 a los 70 años. La incidencia es un tanto mayor en hombres 15 por 100.000, con relación a 12,9 en mujeres, los linfomas como grupo muestran una incidencia que se ha incrementado paulatinamente de 9,4 a 13,1 por 100.000 en hombres y de 6,6 a 11,1 por 100.000 en mujeres, esta tendencia se debe al incremento de casos de linfoma no Hodgkin. (Yépez & Cueva , 2014) (Ecuador, 2017).

El linfoma no Hodgkin en niños corresponde al 5% de todos los tipos de cáncer. Entre los 14 años o menos la mayoría de los casos de linfoma son no Hodgkin con 500 casos diagnosticados cada año en Estados Unidos, si se toma en cuenta a adolescentes hasta los 19 años se registran 800 nuevos casos por año (Society J. d., 2017).

2.1.2. Mortalidad mundial y en Ecuador

En los Estados Unidos el linfoma no Hodgkin es uno de los tipos de cáncer más comunes, abarcando el 4% de todos los tipos de cáncer. La Sociedad de Lucha Contra el Cáncer prevé que para el 2018, se detectarán 74,680 nuevos casos (41,730 hombres y 32,950 mujeres) incluyendo tanto a adultos como a niños, de los cuales se calcula que 19,910 personas (11,510 hombres y 8,400 mujeres) morirán por este tipo de cáncer. Se estima que en promedio 1 en 47 estadounidenses presentan el riesgo de padecer linfoma no Hodgkin, estas cifras están sujetas a variación considerando los factores de riesgo de cada persona (Society E. d., 2018).

La Agencia Internacional en Investigación sobre el Cáncer (IARC) analizó 19.000 casos de incidencia y 52.000 fallecimientos revelando una amplia variación geográfica en tasas de mortalidad por linfoma no Hodgkin en América Central y América del Sur fue de 6 por 100.000 siendo 40% menores en relación a Estado Unidos y Europa, si bien en países latinoamericanos la mortalidad es menor la ubica en los puestos 5to – 8vo de fallecimientos en hombres y 6to en mujeres. Uruguay y Chile muestra la tasa más alta de mortalidad debido a la alta tasa de casos diagnosticados con una mortalidad superior en 0.5 – 4.8 por 100.000 que la observada para toda Latinoamérica en hombres y mujeres a partir de los 50 años. Mientras que en El Salvador, Guatemala y Nicaragua se encontraban con las tasas de mortalidad más bajas en el mundo tanto para mujeres como para hombres.

La mortalidad a escala mundial en comparación con Latinoamérica es baja en comparación a Estado Unidos y Europa clasificándolas entre la causa 8 – 13 de fallecimiento en hombres y 11 – 14 en mujeres, en el resto de países la mortalidad se ha mantenido estable en el lapso de estudio según afirma el IARC (Diumenjo , Abriata, & Forman , 2016).

En Quito, la tasa de mortalidad calculada para el 2012 fue de 107,9 por 100,000 habitantes de acuerdo con la OMS (Yépez & Cueva , 2014) (Ecuador, 2017).

2.1.3. Supervivencia del linfoma No Hodgkin

La supervivencia relativa y general a 5 años en las personas con linfoma no Hodgkin que nos indica la Sociedad Americana contra el Cáncer es de 71% (Society J. d., 2018). La Sociedad Americana de Oncología Clínica nos muestra que la supervivencia relativa y general es del 69%. En los hombres, la tasa de supervivencia es del 69%. En las mujeres, es del 72%. La supervivencia a 10 años es del 59% (Cancer.Net, 2018).

La supervivencia para Inglaterra y Gales fue del 70% a los 5 años y del 65% a los 10 años (UK, 2018), Irlanda del Norte a los 5 años del 60% a los 5 años, en el resto de Europa las tasas de supervivencia oscilan entre el 39% en Bulgaria al 74% en Islandia (ACS, 2018), en Tailandia y sureste de Asia la supervivencia a 5 años fue del 52.2% (Intragumtornchai, Bunworasate, & Lekhakula, 2017), en Colombia la tasa de supervivencia a 5 años fue del 70% y a los 10 años del 60% (Acuña , Sánchez , & Soler, 2018).

2.1.4. Realidad del cáncer en Ecuador

El linfoma no Hodgkin en Ecuador es un tipo de cáncer no sólido, el primero en incidencia en este tipo de neoplasia con una tendencia a aumentar, para el 2030 va a encabezar las tasas de mortalidad en el país con un incremento del 3% anual. El Ecuador como país tiene grandes retos para combatir el cáncer, aunque cuenta con una estrategia nacional para este tipo de enfermedades no engloba a una población representativa ni se la aplica de forma adecuada. Se está lejos de contar con registros que ayuden a tomar decisiones acertadas, se cuenta con el Registro Nacional de Tumores, pero la limitación que presenta es que abarcan al 17% de la población, no obstante, los registros de mortalidad son

deficientes y que, por el contrario, se estima que en 20 años la mortalidad de los diversos tipos de cáncer se incrementara en un 109% y su incidencia en 90%. Por otra parte el Registro Nacional de Tumores señala la importancia de llevar un registro, así como obtener herramientas que permitan entender la causa y la incidencia de las enfermedades neoplásicas, pero que muestra serias limitaciones en base al porcentaje de la población que abarcan, señalando además que el mayor registro lo lleva la ciudad de Quito que ha permitido revelar ciertos datos en relación a pocos tipos de neoplasias su incremento o la estabilización de esta enfermedad. Por lo tanto, ponen énfasis en la investigación en términos científicos, docencia y estadísticos para lograr un diagnóstico oportuno y tratamiento adecuados (Ecuador, 2017).

Si bien el cáncer es un tema difícil de tratar, un abordaje abierto puede mejorar la evolución de la enfermedad a nivel individual, de comunidad y de país, en base a esto se puede prevenir hasta el un tercio en la incidencia del linfoma no Hodgkin (OMS, 2017). Las personas tienen como derecho inherente a la vida el poder acceder a servicios de atención y diagnóstico en igualdad de condiciones. La Organización Mundial de la Salud (OMS) elaboró políticas y un plan de acción para disminuir la incidencia de neoplasias en un 19% para el 2019 y del 25% para el 2025, pero en el país no se han cumplido estos objetivos perjudicando a la población más vulnerable que se encuentra en los extremos de la vida y a la población que no cuenta con recursos suficientes para solventar una enfermedad de esta magnitud (OMS, 2017).

2.1.5. Recursos en salud de Ecuador

Según el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC) el Ecuador cuenta con 18.04 médicos por cada 10.000 habitantes, cifra que en 2005 fue de 9.10. En el Anuario de Estadísticas de Salud destaca en su publicación que para el 2015 el país contara con 29.374 médicos de los cuales 169 son médicos oncólogos y 115 hematólogos con la mayor concentración por provincias de oncólogos de 64 en Pichincha, 41 en Guayas, 11 en Manabí y 10 en Azuay, mientras que, de hematólogos de 41 en Pichincha, 38 en Guayas, 12 en Azuay y 8 en Manabí. En cuanto a establecimientos de tercer nivel con servicios en especialidades oncológicas a nivel nacional se cuenta con 7 hospitales oncológicos. (Yunga, 2015).

2.2. Órganos Linfoides

En la respuesta inmune se encuentran participando moléculas y células distribuidas ampliamente por todo el organismo, pudiendo estar dispersos en diferentes tejidos, en la circulación o conformando tejidos especializados formando parte del sistema inmune como integrantes de órganos linfoides. ...

La médula ósea, órgano hematopoyético en el cual se desarrollan todas las líneas celulares que componen el tejido sanguíneo, que se encuentra en el interior del sistema óseo como un retículo entre grandes trabéculas. Además, de estar rodeado de adipocitos y fibroblastos quienes conforman el estroma. El timo es un órgano linfóide primario y endocrino, de carácter temporal dejando su crecimiento en la pubertad para luego sufrir un proceso de involución se encuentra ubicado en la región anteroposterior del tórax, es el sitio de diferenciación y maduración de linfocitos T. El bazo, el más grande de los órganos linfoides, es un órgano intraperitoneal, que por su ubicación anatómica en la región tóraco abdominal en el hipocondrio izquierdo, con un volumen cambiante acorde a la cantidad de sangre que contenga y a su actividad hematopoyética, es de difícil acceso para la exploración clínica. El bazo es considerado de gran importancia para el sistema inmunológico como productor de inmunoglobulinas y activación de linfocitos (Vega , 2016).

Existe en el cuerpo humano otra clase de sistema que permite el movimiento de un líquido claro denominado linfa, la circulación de la linfa se inicia en los espacios intersticiales en donde se originan y se anastomosan los capilares linfáticos para posteriormente originar vasos colectores que, tras unirse con otros similares forman dos troncos principales, los cuales se vacían en dos grandes venas del cuello (subclavia derecha e izquierda), a través de los cuales se transporta la linfa, se incluye también a los tejidos linfoides y vasos linfáticos por los cuales se desplaza en un sentido unidireccional hacia el corazón (Geneser & Brüel , 2015).

Como tal, la sangre no tiene un contacto directo con el parénquima de órganos y tejidos corporales, los vasos sanguíneos a nivel microvascular permiten el paso de componentes sanguíneos para convertirse en líquido intersticial el cual entra en contacto con los tejidos y parénquima, para que a posterior se forma la linfa al momento de entrar el líquido

intersticial a los vasos linfáticos, la linfa es movida por medio de contracciones intrínsecas o extrínsecas (Pérez G. , 2015).

El sistema linfático cumple con tres funciones esenciales:

- Drenan el líquido intersticial excesivo producido por los tejidos (aproximadamente el 10%)
- Transporte de alimentos, lípidos, proteínas, vitamina liposolubles y macromoléculas
- Inicia una respuesta específica, facilita al sistema inmunológica dirigir el ataque a microorganismos o células anormales

Las mucosas, están protegidas por un sistema de mecanismos físicos y químicos que impide que el material extraño sea incapaz de ingresar al organismo a través de estos tejidos, en esta zona se encuentra un importante grupo de células y moléculas que pertenecen a la inmunidad innata y adaptativa, que contiene aproximadamente el 80% de las células inmunológicas de un individuo, en la mucosa se los denomina “tejidos linfoides asociado a las mucosas” (MALT) (Geneser & Brüel , 2015).

2.2.1. Médula Ósea (Linfopoyesis)

La formación inicia en las células madre linfoide que da paso al origen de los linfocitos a partir de células pluripotenciales hematopoyéticas de la médula ósea, posterior a lo cual se inicia la diferenciación a linfocitos B, T, NK y células dendríticas, dependiendo de los tejidos a los que se trasladen, es un proceso complejo de combinaciones de factores microambientales y factores intrínsecos que orientan su diferenciación (Lagman & Sadler, 2016).

En el hígado y epiplón fetal, se desarrollan los linfocitos B, al nacimiento el desarrollo se enmarca en la médula ósea, la diferenciación se da a partir de eventos de transcripción a partir de los progenitores linfoides comunes; la diferenciación hacia linfocitos B es limitada y se reconocen a poblaciones celulares que dirigen la especialización corriente a bajo hasta células B tempranas. La linfopoyesis de células T se efectúa a partir de progenitores hematopoyéticos en la médula ósea que migran por el torrente sanguíneo hacia el timo que carece de progenitores que renuevan la población de estas células en

este órgano; pocos progenitores hematopoyéticos tienen el potencial de diferenciarse a células T debido a las bases moleculares que intervienen en la entrada de estas células al timo, para la entrada de los progenitores hematopoyéticos se inicia una secuencia similar al “homing” produciendo adhesión y transmigración por medio de endotelio vascular para luego introducirse al parénquima del timo y posteriormente diferenciarse. En el feto se han localizado precursores en médula ósea, timo, bazo, hígado y ganglios linfáticos de células asesinas naturales (NK), en los niños y adultos el sitio predominante es la médula ósea a partir de progenitores linfoides, las células NK poseen tres estadios de diferenciación; el compromiso a un linaje está dado por la selección de receptores NK y la maduración a procesos mediados por la interleucina 15 que permite la viabilidad y el desarrollo. El origen hematopoyético de las células dendríticas es muy limitado, pero la expresión de ciertos genes asociados a la estirpe linfoide sugiere su asociación a la médula ósea (Mayani & Flores , 2016).

La médula ósea tiene un volumen de entre 30 – 50 ml/kg de peso, consta de dos compartimientos funcionales uno hematopoyético y otro vascular. Se encuentra conformado por células hematopoyéticas que constituyen el elemento funcional mientras que el estroma constituye el elemento de apoyo. Los inquilinos transitorios son las células linfopoyéticas y hematopoyéticas que al madurar salen a la circulación periférica por medio del compartimento vascular (Vega , 2016).

La médula ósea es un tejido conectivo especializado, macroscópicamente se ve como medula roja por sus componentes hematopoyéticos y linfopoyéticos además de hemoglobina y medula amarilla por su contenido en adipocitos y pueden variar entre si dependiendo de las necesidades. Como en los tejidos conectivos consta de dos compartimientos uno vascular formado por sinusoides que lo separa del compartimento hematopoyético llamado estroma de medula ósea. El compartimento vascular está formado por la arteria nutricia, arterias longitudinales centrales, sinusoides la cual drena a la vena longitudinal central, los sinusoides formados por endotelio que está recubierto por células reticulares adventicias que poseen unas fibras reticulares finas que se piensa aumenta el paso transendotelial de las células ya maduras. El compartimento hematopoyético está ocupado por estroma y células progenitoras en diferentes estadios de diferenciación (Geneser & Brüel , 2015).

2.2.2. Timo

El origen embriológico del timo se circunscribe a la superficie ventrolateral y la superficie ventral de la tercera y cuarta bolsa faríngeo que se derivan de las tres hojas germinales, inicia su desarrollo a la sexta semana, nace de la porción ventral de las bolsas faríngeas se deriva el primordio tímico, en la séptima semana los primordios tímicos migran desde el ángulo de la mandíbula al mediastino anterosuperior formando el ductus timofaríngeo, para la octava semana los primordios tímicos se fusionan en la línea media, en la novena semana su constitución es de células epiteliales y en la décima semana es colonizada por progenitores linfoides para formar el tejido linfoide tímico terminado su diferenciación a las catorce a dieciséis semanas (Jácome , 2014).

Es un órgano hematopoyético y endocrino, que crece hasta la pubertad para luego iniciar su involución, su peso va disminuyendo a lo largo de la vida con un iniciando en la pubertad con 25 gramos y a los sesenta años de con 6 gramos, es un órgano lobulado unido en la línea media, se encuentra situado en la parte superior del tórax y una parte del cuello extendiéndose desde el cuarto cartílago costal hasta el borde inferior de la glándula tiroidea. Esta por detrás del esternón y por arriba del pericardio, se separa de los grandes vasos por una fascia, su coloración es gris – rosada y de características lobuladas. Los lóbulos tímicos a su vez están formador por lobulillos unidos por un tejido conectivo denso, así como, la glándula. Los lobulillos de varios milímetros de diámetro están constituidos por folículos (IntraMed, 2015).

El timo está organizado en dos compartimientos: la corteza compuesta por linfocitos empaquetados y distribuidos entre las células epiteliales y mesenquimales, la médula constituida por células epiteliales llamadas también células nodrizas esenciales en la maduración de los timocitos que van a conforman el armazón del timo. Además, la médula también está formada por células epiteliales queratinizadas denominadas corpúsculos de Hassall que producen linfopoyetina con esencial importancia en la formación de linfocitos T (Geneser & Brüel , 2015).

El timo cumple una importante función en la regulación hormonal de la respuesta inmune, los linfocitos T competentes para su diferenciación y activación requieren de un proceso complejo que involucra interacciones de célula a célula mediada por receptores y de la interacción de citoquinas y hormonas tímicas, esto en conjunto produce su diferenciación,

expresión y posterior funcionamiento, las hormona tímicas están implicadas más directamente con la inmuno modulación así como también tienen la facultad de aumentar la expresión de receptores de membrana que estimulan y respuesta inmune frente a los patógenos (Jácome , 2014).

2.2.3. Bazo

En la quinta semana de desarrollo embrionario el bazo inicia su desarrollo del mesénquima de la yema pancreática y del mesogastrio dorsal, se fusionan formando el órgano. En el mesénquima esplénico se forman cordones asentados en una membrana basal dando lugar a los sinusoides esplénicos, estableciéndose así la función del órgano. Además, la hemocatéresis se establece y la función linfoidea con linfocitos T se inicia para el final del tercer trimestre. Antes del nacimiento ya contiene agregados de células B, T y fagocitos del sistema retículo endotelial en cúmulos linfoideos llamados pulpa blanca rodeando a las arterias nutricias (Moore , Persaud , & Torchia, 2013).

Se encuentra en la parte posterior del hipocondrio izquierdo en relación con las costillas novena, décima y onceava, la parte superior está en contacto con el diafragma, la cara interna en donde se encuentra el hilio del órgano está en relación con el estómago, páncreas y riñón. Su coloración es violeta azulado y de tamaño variable con aproximadamente 12 x 7 x 3 centímetros y un peso que va desde los 75 – 100 gramos. Se encuentra cubierto por peritoneo a excepción de la zona hiliar, mantenido en su posición por ligamentos suspensorios. El pedículo esplénico está formado por la arteria y vena esplénica, la circulación linfática drena a los ganglios linfáticos celiacos, la inervación está dada por ramas del plexo celiaco y del neumogástrico derecho (IntraMed, 2015).

Está rodeado por una capa de tejido conectivo denso de las cuales se extienden trabéculas de tejido conectivo denso que confiere rigidez al parénquima. Al parénquima se le da la denominación de pulpa la cual está dividida en pulpa roja compuesta por vasos sanguíneos irregulares denominados sinusoides esplénicos, su color característico se debe a la gran cantidad de glóbulos rojos; distribuidos en esta región se encuentran regiones ovales de coloración gris blanquecina de 1 milímetro de diámetro, la pulpa blanca llamada también corpúsculos esplénicos de Malpighi compuesto por tejido linfoide difuso y folicular. En la superficie media se encuentra el hilo donde la capsula se encuentra muy

engrosada por donde ingresan los vasos sanguíneos, nervios y linfáticos al órgano (Geneser & Brüel , 2015).

La estructura anatómica, el flujo sanguíneo permiten le permiten desempeñar funciones de reservorio, filtración y en la inmunidad, recibe del gasto cardiaco alrededor del 5 – 6% con un reservorio que le permite almacenar hasta 25 ml de sangre, las funciones hematopoyéticas solo estas presentes a los 3 y 6 meses de vida intrauterina pudiendo reactivarse en ciertas condiciones patológicas. Además, libera en ciertas condiciones de estrés factor VII y plaquetas en respuesta a la adrenalina, las funciones de filtración son facilitadas y eliminación de células alteradas o envejecidas por poros en endotelio de los sinusoides y macrófagos cumpliendo su función de hemocatéresis (Moore , Persaud , & Torchia, 2013).

2.2.4. Sistema linfático

Los órganos linfáticos inician su desarrollo al término de la quinta semana, a partir de los sacos linfáticos que inician con el crecimiento de los vasos linfáticos a partir de venas que se derivan del mesodermo. Los sacos yugulares son los primeros en aparecer de los cuales se forman los plexos capilares del tórax, miembros superiores, cuello y cabeza, estos sacos yugulares establecen conexiones con las venas subclavias derecha e izquierda a través de sus venas yugulares correspondientes, pero la del lado izquierdo se establece una conexión adicional con el conducto torácico; los sacos retroperitoneales son los siguientes en aparecer a raíz del mesenterio intestinal, los plexos capilares se extienden hacia las vísceras abdominales y el diafragma, a este nivel se establece la conexión con la cisterna del quilo; los sacos pares posteriores son los últimos en formarse a partir de las venas iliacas y generan los plexos de la pared abdominal, pelvis y extremidades inferiores posterior a lo cual se conectan con la cisterna del quilo, a partir del saco posterior se desarrolla la cisterna del quilo, con este saco como excepción todos los demás son invadidos de mesénquima dando origen a los grupos ganglionares (Moore , Persaud , & Torchia, 2013). A partir del mesénquima entre las capas del mesenterio dorsal del estómago se desarrolla el bazo, el timo aparece como un crecimiento externo a la tercera bolsa faríngea (Lagman & Sadler, 2016).

Distribuidos por todo el organismo y unidos mediante los vasos linfáticos se encuentran los ganglios linfáticos, con forma de pequeñas estructuras ovalados o reniformes (forma

de riñón). Además, son órganos que forman parte del sistema inmunitario, en el interior se encuentran células B, T y otras líneas celulares parte del sistema inmune, estos órganos actúan como filtro de partículas extrañas y su importancia clínica radica en que al sufrir procesos inflamatorios incrementan su tamaño en respuesta a infecciones, así como en patologías con repercusión en la vida como el cáncer. La biopsia puede determinar el estado de los ganglios linfáticos siempre que estén inflamados, mientras que para algunas enfermedades se las determina por su ubicación y consistencia característica (AEAL, 2014).

En los seres humanos hay aproximadamente de 500 – 600 ganglios linfáticos repartidos por todo el organismo, en agrupaciones ubicadas en axilas, ingle, cuello, tórax y abdomen. Todos estos grupos ganglionares se encuentran interconectados por un sistema de vasos, de paredes delgadas y estructura valvular que impiden el retroceso, en el interior se transporta la linfa, como parte del sistema circulatorio son complementarios a este. Los vasos linfáticos al introducirse en los tejidos van disminuyendo su calibre hasta originar capilares, aquí es donde ciertas sustancias recogidas no ingresan directamente al sistema circulatorio por su tamaño, a partir de este punto vuelve a incrementar su tamaño para converger en los conductos torácico y el conducto linfático derecho, para desembocar finalmente en las venas subclavias y vena cava superior (Pérez G. , 2015).

La variación del tamaño en los ganglios linfáticos va desde varios milímetros a 1 – 2 cm en su constitución normal o aumentan su diámetro a consecuencia de un proceso infeccioso o infiltrativo como es el caso de los tumores, los linfocitos se encuentran dentro de estas estructuras en forma de panal de abejas (Pérez G. , 2015).

La linfa es una sustancia de aspecto blanco lechoso debido a triglicéridos, proteínas, glóbulos blancos y sales que son parte de su constitución dándole características similares al plasma sanguíneo, la linfa viaja a través de al menos un ganglio linfático antes de finalmente desembocar en el sistema venoso donde se mezcla con la sangre, la linfa no dispone de una bomba como tal, su circulación es favorecida gracias a la contracción muscular y con los movimientos cotidianos se activa la circulación, en contraste con la velocidad de la sangre esta es mucho más lenta (Pérez G. , 2015).

La circulación de la linfa por medio de los vasos linfáticos hacia los ganglios por medio de los vasos aferentes desembocando por debajo de la capsula por medio del seno subcapsular, que a su vez drena a los senos trabeculares y para finalizar a los senos medulares, al convergerlos senos medulares en el hilio forman los vasos eferentes por donde sale la linfa del nódulo linfático hacia un ganglio central o una vena, en su mayoría vénulas post capilares (Pérez G. , 2015).

En la parte externa del ganglio linfático se encuentra la substancia conformada por folículos linfoides llamada corteza y una zona interna llamada médula que cubre por completo a esta a excepción de una porción conocida como hilio. El hilio se presenta como una depresión confiriéndole una forma reniforme, el paquete vasculonervioso entra por esta zona, así como también los vasos aferentes y eferentes. Los folículos linfáticos, son un conglomerado denso de linfocitos que cambian constantemente en conformidad con el estado funcional del órgano, activándose el centro germinativo produciendo un aumento de tamaño dependiendo de la patología que lo afecte, adoptando el nombre de adenopatía (Geneser & Brüel , 2015).

Una cápsula fibrosa rodea al nódulo linfático formando trabéculas. Las fibras reticulares delgadas, la elastina y fibras reticulares forman una red de soporte llamada red reticular en el interior son envueltos los linfocitos como folículos localizados en la corteza (AEAL, 2014), así como también proporciona un soporte estructural y una zona de adherencia para células dendríticas y macrófagos, esto permite un correcto intercambio con el material sanguíneo proporcionando factores de crecimiento esenciales y como regulan la activación y maduración de células inmunes (Pérez G. , 2015).

Los canales en el interior del nódulo linfático llamados senos linfáticos en el interior se encuentran revestidos por endotelio conjuntamente con células reticulares y fibroblastos, esto permite que la linfa fluya por ellos. El seno subcapsular es profundo a la capsula que mediante su endotelio permite que se continúe con el vaso aferente, contiguos a estos senos y discurriendo por las trabéculas se encuentran los senos corticales, estos senos conjuntamente con los senos reticulares confluyen a los senos medulares para continuar con el vaso eferente (Geneser & Brüel , 2015).

El extremo más externo de la corteza está constituida por linfocitos B dispuestos a manera de folículos que pueden desarrollar un centro germinal a consecuencia de un estímulo antigénico, en la zona más próxima a la corteza se encuentra principalmente linfocitos T, en la zona subcortical se encuentra linfocitos T que interactúan con células dendríticas (AEAL, 2014).

La médula está conformada por los cordones medulares constituida por tejido linfático además de células del plasma y células B. los sinusoides o senos medulares similares a los vasos y confieren un espacio que separan a los cordones medulares en esta zona se encuentra histiocitos y células reticulares (Geneser & Brüel, 2015).

La estructura de los vasos linfáticos se basa en un revestimiento de células epiteliales planas llamado endotelio que se asienta sobre una membrana basal discontinua. La siguiente capa de músculo liso se estructura de forma circular alrededor del endotelio, la contracción de esta capa permite la modificación del lumen del vaso aumentando o disminuyendo el calibre, la adventicia es la capa más externa que está constituida por tejido fibroso, siendo esta distribución la de los grandes vasos linfáticos, los capilares únicamente están constituidos por endotelio careciendo de las capas ya mencionadas. Los sistemas de conducción linfática constan de dos tipos de canales: los linfáticos iniciales que recogen la linfa de los espacios intersticiales y los linfáticos mayores que impulsan la linfa. La circulación linfática inicia en un punto ciego (cerrado por endotelio) que mediante un botón proteico similar a las PECAM – 1 de las plaquetas permite el paso de la linfa cuando la presión del líquido intersticial es lo suficientemente alta, el sistema de válvulas semilunares impide el retorno de la linfa a lo largo de la luz del vaso (Idiazabal, 2017).

Los ganglios linfáticos actúan mediante células fagocitarias cumpliendo una función de filtros atrapando microorganismos mediante células presentadoras de antígeno por medio de la reacción antígeno anticuerpo en una interface entre la sangre y la linfa, posterior al reconocimiento los ganglios linfáticos permiten que los linfocitos residentes proliferen y aumenten la respuesta inmune por medio de la expansión clonal (Guillén, 2014).

2.2.5. Órganos linfoides asociados a las mucosas

Posee cierta independencia al sistema inmune, son los encargados de la respuesta inmune de las mucosas tanto en una respuesta primaria o secundaria y repartidas en todas las mucosas del cuerpo humano como NALT (sistema linfóide asociado a la nasofaringe), BALT (sistema linfóide asociado a los bronquios), GALT (sistema linfóide asociado con los intestinos). El mecanismo de defensa está dado por la distribución estratégica de dos zonas la zona de procesamiento e inicio de la respuesta inmune, que posee elementos semejantes a las del sistema inmune con la diferencia de las células M que son las responsables de la presentación de antígenos a los linfocitos T y B, que, aunque la respuesta haya sido local permite también una respuesta generalizada. La segunda zona es la de respuesta humoral y celular en su mayoría conformada por células T además de células B y células plasmáticas productoras de IgA siendo indispensable en la respuesta efectora de las mucosas, como excepción se encuentran las amígdalas en la que se produce IgG (Geneser & Brüel, 2015).

2.3. Linfoma no Hodgkin

Es un tipo de cáncer que invade de forma local y a distancia a otros tejidos, provocando que las células linfoides proliferen sin control y de forma autónoma, es tan antigua como el hombre que lo pudo haber acompañado desde su aparición, data de unos 3 a 4 millones de años. Algunos investigadores la definen como letal, con una frecuencia a nivel mundial como una de las principales causas de muerte ocupando el segundo lugar y se estima que produce un 70% de fallecimientos en países de ingresos medios y bajos, que para el 2030 puede llegar a superar los 13.1 millones de defunciones (Garza & Juárez, 2014).

El linfoma no Hodgkin comprende a un tipo de cáncer en donde el lugar de afectación es el sistema inmune que se origina cuando linfocitos B, T y de forma muy rara los NK sufren una transformación y proliferación sin control, por lo tanto, el tejido linfóide se lo podemos encontrar en un sin número y tipos de tejidos, originándose en cualquiera de ellos y da impresión de originar una metástasis en cualquier de estos órganos. Con frecuencia tiene un inicio en los ganglios linfáticos, hígado, bazo, médula ósea, mucosas, piel, cerebro o indistintamente en cualquier parte del cuerpo en el que se pueda encontrar tejido o células linfoides. Es importante determinar el tipo y subtipo ya que hay más de 30 tipos diferentes que corresponde al 90% de las linfomas de células B y de esta estirpe

celular se presentan 14 subtipos; los linfomas de células T y NK corresponde al 10% restante (Cancer.Net, 2018).

2.3.1. Clasificación utilizando el CIE – O (Oncología)

En la clasificación del linfoma no Hodgkin se ha empleado como apoyo la Clasificación Internacional de Enfermedades Oncológicas (CIE – O); siendo utilizada por más de 25 años como herramienta como codificación para el diagnóstico de cada tipo de neoplasia para los registros de laboratorios de anatomía patológica (Fritz, Percy, & Jack, 2014).

El CIE – O es un sistema con un método de clasificación dual empleado para la topografía, así como para la morfología, describiendo la localización o lugar de origen y la descripción de cada tipo celular además de su actividad biológica. El índice nos presenta los códigos para la topografía y morfología incluyendo también trastornos y lesiones semejantes, incluye un directorio de sinónimos además de nuevos términos para los códigos ya existentes (Fritz, Percy, & Jack, 2014).

2.3.2. Factores de Riesgo

El desarrollo de un tipo de cáncer con regularidad está influenciado por factores de riesgo, que en la mayor parte de los casos no influyen en forma directa. Se ha visto que muchos factores de riesgo en una misma persona no tienen el potencial de desarrollar cáncer, en tanto que personas que no poseen factores de riesgo tienen el potencial de desarrollar cáncer. Las decisiones informadas conociendo los factores de riesgo permite elaborar estrategias sobre el estilo de vida, detección, vigilancia y atención médica apropiada (Society J. d., 2018).

Tabla 1. Factores de riesgo asociado a linfoma no Hodgkin

FACTOR DE RIESGO	
EDAD	60 – 70 años
SEXO	Mayor en hombres que en Mujeres
RAZA, GRUPO ÉTNICO Y GEOGRAFÍA	La raza blanca es más propensa que la raza negra o la oriental, es más común en países desarrollados, además, tiene vinculación con ciertas infecciones del sistema MALT (intestinal, pulmonar, gástrico y acular)
HISTORIA FAMILIAR	Parientes en primer grado con la enfermedad aumento el riesgo
PESO Y ALIMENTACIÓN	Sobre peso y Obesidad Altos consumos de Grasas y Carnes
IMPLANTES MAMARIOS QUÍMICOS Y MEDICAMENTOS	Más común en implantes de superficie áspera que en los de superficie suave Benceno Ciertos Fenoxiherbicidas Tabaco y sus Derivados Sustancias Petroquímicas

	Tintes para Cabello Difenilhidantoinato Medicamentos para Quimioterapia Medicamentos para Artritis Reumatoide (Métrotxate, Inhibidores del TNF)
VACUNAS	BCG, Viruela, Cólera, Fiebre Amarilla, Gripe, Rubeola, Tétanos, Poliomielitis *en estudio
EXPOSICIÓN A LA RADIACIÓN	Productos o desechos radioactivos Luz Ultravioleta Radioterapia Exposición a compuestos o sustancias Radioactivas.....
SISTEMA INMUNE DEBILITADO	Medicamentos inmunosupresores Inmunodeficiencia Humana (VIH)..... Síndromes genéticos (Ataxia – Telangiectasia, Wiskott – Aldrich) Inmunodeficiencia combinada severa Inmunodeficiencia variable común Síndrome Linfoproliferativo ligado a X Síndrome Linfoproliferativo autoinmunitario
ENFERMEDADES AUTOINMUNES	Artritis Reumatoide Lupus Eritematoso Sistémico Enfermedad de Sjögren Enfermedad Celiaca Tiroiditis de Hashimoto Síndrome de Klinefelter
VIRUS	Virus HTLV – 1 Virus de Epstein – Barr Virus Herpes Humano tipo 8 Virus de la Hepatitis C
INFECCIONES	Linfoma MALT gástrico → H. pylori Linfoma MALT pulmonar y ocular → C. psittaci Linfoma MALT intestino delgado → C. jejuni Bacterias Relacionadas → B. burgdorferi

Fuente. Manual de medicina interna Cecil – American cancer society – American society of clinical oncology

- **Edad:** el envejecimiento es un riesgo de padecer linfoma no Hodgkin con la mayor ocurrencia de casos entre las personas de 60 – 70 años de edad (Society J. d., 2018), son también muy frecuentes por debajo de los 10 años de edad y poco frecuentes por debajo de los 4 años de edad (Sánchez & Sábado , 2012).
- **Sexo:** en los hombres es mayor la incidencia de linfoma no Hodgkin que en las mujeres, pero dependiendo del tipo y subtipo de linfoma algunos son más comunes en mujeres (Cancer.Net, 2018).
- **Grupo étnico y geografía:** las personas de raza blanca tienen una mayor probabilidad de padecerlo comparándolas con las de raza negra u oriental. Es más común en países desarrollados siendo Norteamérica y Europa los países con las tasas más altas (Society J. d., 2018).
- **Historia familiar:** agregaciones familiares se han descrito como factor de riesgo, siendo mayor en parientes de primer grado con linfoma o procesos malignos hematológicos, se ha correlacionado polimorfismos en genes en relación con la inmunidad, quimiocinas, TNF, IL – 10 y la linfotóxina α . Además, también se ha

observado polimorfismos en genes de regulación del ciclo celular y apoptosis (Goldman & Schafer, 2016).

- **Sobrepeso y obesidad:** la acumulación de grasa en el adipocito provoca que aumente de tamaño y secrete mayores cantidades de citocinas proinflamatorias, como leptina, IL – 6 y TNF α causando alteraciones en la respuesta de células B y T provocando proliferación y diferenciación y por consiguiente una evolución gradual a linfoma no Hodgkin (Pérez , Martínez , & Contú , 2014).
- **Implantes mamarios:** en las mujeres que usan implantes de seno tienden a desarrollar un tipo de linfoma anaplásico de células grandes en el tejido mamario, siendo más propenso en implantes de superficie áspera que el los de superficie lisa, la manipulación intraoperatoria y el efecto de estimulación del texturizado del implante puede desencadenar una reacción que estimula a las células linfocitarias, se cree que puede causar irritación produciendo una respuesta inflamatoria y como consecuencia causar linfoma (Society J. d., 2017).
- **Exposición laboral y medicamentos:** se han indicado que ciertos productos químicos derivados del benceno, herbicidas e insecticidas pueden tener una asociación con un mayor riesgo de linfoma no Hodgkin. Algunos medicamentos utilizados en la quimioterapia a tratar otros tipos de cáncer pueden aumentar el riesgo varios años posteriores al tratamiento, se ha sugerido que medicamentos para el tratamiento de la artritis reumatoide como el metotrexate e inhibidores de la TNF podrían aumentar el riesgo (Society J. d., 2017).
- **Vacunas:** la relación que se presenta con el uso de las vacunas aún sigue siendo muy controversial, pero ciertos estudios han encontrado una cierta asociación con la BCG y un riesgo incrementado de sufrir linfoma no Hodgkin, otras vacunas como la viruela, cólera fiebre amarilla, rubeola, tétanos y poliomielitis tienden a producir una disminución en el riesgo (Society J. d., 2017).
- **Exposición a la radiación:** personas sobrevivientes a accidentes a bombas nucleares o bombas atómicas tienen presentan un mayor riesgo de padecer varios tipos de cáncer incluyendo el linfoma no Hodgkin, el tratamiento con radioterapia o personal de salud expuesto a radiación, así como también exposición prolongada a la radiación solar tienen un incremento en el riesgo de padecer la enfermedad (Cancer.net, 2018).
- **Sistema inmune debilitado:** las personas inmunocomprometidas presentan un mayor riesgo, en el caso del trasplante de órganos por el uso de medicamentos que

suprimen la respuesta inmune, el virus de la inmunodeficiencia debilita el sistema inmune aumentando el riesgo, en algunos síndromes genéticos como el síndrome de Wiskott – Aldrich o la Ataxia – telangiectasia se nace con un defecto que produce un sistema inmune deficiente predisponiendo al linfoma e infecciones severas (Goldman & Schafer, 2016).

- **Enfermedades autoinmunes:** en este tipo de enfermedades el sistema inmunitario reconoce a los tejidos del organismo como cuerpos extraños, atacándolos, los linfocitos entran en un estado de hiperactividad creciendo y dividiéndose a mayor velocidad, aumentando el riesgo de una transformación maligna, tal es el caso de la artritis reumatoide, lupus, enfermedad de Sjögren (Goldman & Schafer, 2016).
- **Virus e infecciones bacterianas:** la mayor parte de trastornos linfoproliferativos tiene asociación con el virus de Epstein – Barr y en asociación con el VIH, el genoma de este virus se encuentra en el linfoma de Burkitt endémico y esporádico. El virus HTLV – 1 se detecta en linfomas de células T del adulto, VHH – 8 asociado al sarcoma de Kaposi está asociado con el aumento en la población de linfocitos B, el virus de la hepatitis C tiene una asociación epidemiológica con los linfomas linfoplasmocíticos asociados a la crioglobulinemia tipo II, la estimulación antigénica por parte de este virus puede determinar clones de linfocitos B malignos. Ciertas bacterias como el *Helicobacter pylori*, *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia psittaci* se las vincula con linfomas del tejido asociado a las mucosas (MALT) (Goldman & Schafer, 2016).

2.3.3. Fisiopatología

Los linfomas no Hodgkin son provenientes de células inmunes con diferentes estados de diferenciación. En algunos casos, se guarda cierta relación directa con el inmunofenotipo, la morfología y el comportamiento clínico del linfoma. La mutación de las células inmunitarias normales en un linfoma maligno refleja alteraciones genéticas específicas. La citogenética ha permitido identificar translocaciones cromosómicas en el desarrollo o la progresión del linfoma. La activación de protooncogénes es el desencadenante principal en la mayor parte de los casos de linfoma no Hodgkin, en ciertas ocasiones se producen translocaciones cromosómicas originando genes de fusión con la codificación de proteínas quiméricas. Sin embargo, en algunos casos están asociados con delección de genes supresores tumorales. Ciertas alteraciones genéticas asociadas con determinados

subtipos específicos de linfoma no Hodgkin, se cree que el microentorno tumoral influye de manera considerable en la supervivencia de las células tumorales y en la respuesta al tratamiento (Goldman & Schafer, 2016).

2.3.3.1. Genética en el linfoma no Hodgkin

En el estudio en gemelos no se han documentado el papel de genes con alta penetración en el riesgo de padecer linfoma no Hodgkin, pero hay evidencia de relación entre el componente genético y la génesis hallada en el complejo mayor de histocompatibilidad, alteraciones genómicas primarias y secundarias y los polimorfismos en un solo nucleótido (Rojas , Anaya , & Aristizábal , 2015).

La respuesta inmunitaria frente a tumores necesita de la participación de linfocitos T CD8+ y T CD4+, estas células se activan gracias a la presentación antigénica a través del complejo mayor de histocompatibilidad clase (CMH) I y II, al haber perdida o la expresión este disminuida de los CMH I y con mayor frecuencia CMH II está vinculada a la génesis del linfoma, permitiendo la evasión de la vigilancia inmunológica (Murphy, Travers , & Walport, 2015).

Los mecanismos genéticos primarios están relacionados con translocaciones cromosómicas específicas dando paso a la activación de oncogenes que permiten la proliferación, diferenciación y a la supervivencia celular, así como la progresión tumoral, como por ejemplo t(8;14) (q24;q32), t(11;14) (q13;q32) y t(14;18) (q32;q21) que son los encargados de la regulación de MYC, CCND1 y BCL2 encontrados en los linfomas de Burkitt, del manto y en el linfoma folicular respectivamente (Castellanos , Ramos, & Santoyo , 2016).

La inestabilidad genómica que genera anomalías cromosómicas primarias son producidos por eventos primarios que favorecen la supervivencia y progresión tumoral, estas alteraciones secundarias producen ganancias y pérdidas de material cromosómico, amplificaciones y re arreglos. Dentro de estas alteraciones características se encuentran las pérdidas de 7q y ganancias de 9q en linfomas de la zona marginal esplénica y primarios del mediastino, la perdida de 11q21 – q23 ubicados en los linfomas del manto, las alteraciones más comunes se encuentran en la perdida de 13q, 7q y 8q (Castellanos , Ramos, & Santoyo , 2016).

Al investigar polimorfismos de un nucleótido es muy extensa y se las ha dividido en grupos funcionales de genes acorde a su potencial biológico:

- **Genes que modifican la integridad del ADN:** la ataxia telangiectasia y el síndrome de ruptura de Nijmegen que involucran una reparación aberrante de puntos de ruptura del ADN de doble cadena se asocian a linfoma, Los genes que sufren polimorfismos en este grupo son: WRN, LIG4, BRCA1, BRCA2; XRCC3 y TP53 (Castellanos , Ramos, & Santoyo , 2016).
- **Genes relacionados con mecanismos epigenéticos:** variaciones en el proceso de metilación intervienen en la génesis del linfoma mediante la hipometilación de protooncogénes o la hipermetilación de genes supresores tumorales, en el déficit de folatos o alteraciones genéticas en las vías del metabolismo del mismo pueden llegar a impedir la síntesis de ADN y en sus mecanismos de reparación (Castellanos , Ramos, & Santoyo , 2016).
- **Genes implicados en la supervivencia y crecimiento de células B:** la transformación neoplásica puede ser inducida por inflamación crónica mediante la proliferación y supervivencia de células mutadas mediante la activación de genes del factor nuclear κ B y AP-1 (Castellanos , Ramos, & Santoyo , 2016).
- **Genes reguladores de citocinas proinflamatorias:** polimorfismos en el factor de necrosis tumoral α y la interleucina 10 poseen una relación muy estrecha con la aparición de linfoma, El genotipo TNF-308G>A incrementa la producción de TNF α y a su vez incrementa en un 25% es riesgo de linfoma no Hodgkin y en 65% para el linfoma difuso de células grandes, los genotipos IL-10-3575T>A e IL-10-1082A>G están vinculados con la disminución de IL – 10 y está relacionado con el linfoma difuso de células grandes (Castellanos , Ramos, & Santoyo , 2016).
- **Genes de la inmunidad innata:** polimorfismos en TLR4 y CARDI15/NOD2 incrementan el riesgo (Castellanos , Ramos, & Santoyo , 2016).
- **Genes reguladores del estrés oxidativo:** el genotipo Leu/Leu es inducido por el polimorfismo del gen del óxido nítrico sintetasa produce un incremento de 2 a 3 veces el riesgo de linfoma no Hodgkin, linfoma difuso de células grandes y linfoma folicular (Castellanos , Ramos, & Santoyo , 2016).
- **Genes implicados en la regulación de energía:** la obesidad está implicada en alteraciones del mecanismo inmunitario al aumentar los mediadores inflamatorios

como la leptina, TNF α , IL – 6, PCR y la disminución de grelina (péptido antiinflamatorio), polimorfismos en los genes de la leptina, neuropéptido Y, así como el de la grelina tiene vinculación con linfoma (Castellanos , Ramos, & Santoyo , 2016).

- **Genes implicados en la producción de hormonas sexuales y el metabolismo:** el genotipo CYP17A134T>C (relación con la producción de estrógenos y progesterona) incrementan el riesgo en un 40% de linfoma no Hodgkin, el polimorfismo del gen catecol – O – metiltransferasa (metabolismo de estrógenos) incrementa en 2 veces el riesgo de linfoma (Castellanos , Ramos, & Santoyo , 2016).

2.3.3.2. Patogenia molecular de los linfomas no Hodgkin

En las neoplasias linfoides es esencial la activación de los oncogenes. Los oncogénes en varios casos envían mensajes celulares que se traducen en el núcleo produciendo cambios en los patrones transcripcionales, existiendo múltiples señales oncogénicas en cascada asociadas a diferentes variedades de linfoma no Hodgkin. En los humanos hay presencia de genes homólogos a los oncogenes de los retrovirus, esto genes los protooncogénes tienen la función de regulación, progresión del ciclo celular y apoptosis, pero tienen el potencial de activarse por una gran variedad de mecanismos genéticos, tales como las mutaciones puntuales, amplificaciones o translocaciones cromosómicas convirtiéndose en oncogenes (Kasper, Hauser, & Jameson, 2016).

Las translocaciones cromosómicas son el principal mecanismo de activación de protooncogénes. Las translocaciones que se han documentado en los linfomas no Hodgkin consisten en recombinaciones recíprocas y balanceo del material genético entre dos sitios cromosómicos específicos, dando como resultado la desregulación de la expresión de los protooncogénes por dos mecanismos (Murphy, Travers , & Walport, 2015):

- **Desregulación homotópica:** se produce en las células normales cuando los protooncogénes se expresan del tejido donde se inicia la neoplasia, pero en el tumor su expresión cambia (Castellanos , Ramos, & Santoyo , 2016).

- **Desregulación heterotópica:** se produce cuando la expresión del protooncogén no se realiza fisiológicamente en células no neoplásicas y se expresa ectópicamente como resultado de la translocación (Castellanos , Ramos, & Santoyo , 2016).

Las excepciones en el linfoma no Hodgkin del modelo de desregulación son la t(2;5) del linfoma anaplásico de células grandes T y la t(11;18) del linfoma MALT, las cuales producen genes de fusión que codifican proteínas quiméricas, en la desregulación del ciclo celular en los linfomas de células B los genes implicados en la patogenia son (Castellanos , Ramos, & Santoyo , 2016):

Tabla 2. Vías de regulación afectadas en el linfoma no Hodgkin

Linfoma	Genes involucrados	Vías de regulación afectadas.
Baja tasa de crecimiento	BCL – 2 NF – κ B PAX – 5	Apoptosis
Alta tasa de crecimiento	BCL – 6 LDCG	Proliferación
Muy agresivos	c – Myc p53 p27K1P1 p16INK4a p14ARF	Supresión de tumores

Fuente. Linfoma no Hodgkin: algunos tópicos sobre genética y patogenia molecular

2.3.3.2.1. Familia BCL – 2

Es una proteína que regula la apoptosis mediante la vía intrínseca, determinan la supervivencia o la viabilidad celular al regular la función mitocondrial, protegiendo la actividad mitocondrial mientras que otros permiten la liberación del citocromo c por el espacio intermembrana de la mitocondria. El citocromo c interactúa con Apaf – 1 y la caspasa 9 para formar el opoptosoma el cual activa a la caspasa 3 que es la que permite la fragmentación del ADN y la escisión proteica (Castellanos , Ramos, & Santoyo , 2016).

Los antiapoptóticos BCL – 2 y BCL – XL, los antiapoptóticos se dividen en dos grupos: donde se encuentra Bax y Bak y otro que contiene a Bad, Bim, Bik y Bid. La expresión de BCL – 2 se produce por t(14;18) (q32;q21) que se yuxtapone en el locus de BCL – 2 y el de las inmunoglobulinas provocando incremento en los niveles de BCL – 2 en el interior de la célula, esto produce sobreproducción de células neoplásicas y

concomitantemente resistencia a la quimioterapia y radioterapia (Castellanos , Ramos, & Santoyo , 2016).

2.3.3.2.2. Familia BCL – 6

Regula a los elementos linfoides como represor de la transcripción, su expresión es en células B de los centros germinativos permitiendo el cambio de clase y las mutaciones hipersomáticas, la sobre expresión de BCL – 6 originada por la traslocación 3p27 y regiones de diferentes cromosomas suprime a STAT6 y Blimp – 1 en el linfoma difuso de células grandes a su vez que reprime la activación de células B, su diferenciación y apoptosis (Castellanos , Ramos, & Santoyo , 2016).

2.3.3.2.3. Familia ciclina D1

BCL – 1 un protooncogén llamado también CCND1 o PRAR1 tiene relación con el linfoma del manto, el producto de este protooncogén la ciclina D1 reguladora del ciclo celular en las fases G a la S mediante la fosforilación de la proteína supresora de tumor de retinoblastoma libera el factor de transcripción E2F. El aumento en la producción de la ciclina D1 acorta la fase G1 y produce disminución la subordinación a los mitógenos celulares. El t(11;14) (q13;q32) se sobrepone al locus de la ciclina D1 del cromosoma 11 al de la inmunoglobulina en el cromosoma 14 originando la sobre producción (Castellanos , Ramos, & Santoyo , 2016).

2.3.3.2.4. Familia c – MYC

Vinculado estrechamente con el linfoma de Burkitt, el incremento en la producción se debe a la sobre posición del locus de c – MYC ubicado en 8q24 y el de los potenciadores de las inmunoglobulinas. La translocación más frecuente se da en t(8;14) (q24;q32) ubicado en la cadena pesa de las inmunoglobulinas, en la cadena kappa de las inmunoglobulinas en el cromosoma 2, t(2;8) (p12;q24) y en la cadena lambda del cromosoma 22, t(8;22) (q24;q11). Este gen al reclutar acetilasas de histonas activan procesos de transcripción (Castellanos , Ramos, & Santoyo , 2016).

2.3.3.2.5. Familia NF - κB

La vía de esta familia le da a las células neoplásicas superioridad en la supervivencia inhibiendo la apoptosis por medio de factores antiapoptóticos además incluye al inhibidor celular de la apoptosis (c - IAP) y al factor 1 asociado al receptor de TNF (TRAF1), la mitad de los linfomas no Hodgkin tipo MALT tienen un aumento en la actividad en la familia de estos genes (Castellanos , Ramos, & Santoyo , 2016).

La t(11,18) es la presente con mayor frecuencia en linfomas MALT, se origina por la sobre posición del gen inhibidor 2 de la apoptosis (API – 2) del cromosoma 11 en el gen MLT del cromosoma 18. La translocación (API – 2/MALT1) genera proteínas de fusión que induce al NF – κ B se traslade al núcleo produciendo actividad antiapoptótica. Otra translocación en los linfomas MALT es t(1;14) (p22;q32) que induce al gen de BCL – 10 controle elementos que potencian el locus de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas del cromosoma 14 con inducción posterior del NF – κ B (Castellanos , Ramos, & Santoyo , 2016).

2.3.3.2.6. Vía PI3K/Akt/mTOR

Es una vía de control de tránsito por medio del ciclo celular, su mutación estimula la proliferación celular en especial en el linfoma de Burkitt (Castellanos , Ramos, & Santoyo , 2016).

2.3.3.2.7. Vía MAPK

Esta vía libera citosinas y factores de crecimiento e induce la señalización de vías antiapoptóticas que en diferentes estadios está en relación con la génesis del linfoma no Hodgkin (Castellanos , Ramos, & Santoyo , 2016).

2.3.3.3. Vías de diseminación

Las cualidades de migración y motilidad le dan la capacidad de ejercer funciones de defensa frente a microorganismos, los linfocitos maduros pasan de la sangre a los tejidos y en sentido inverso recirculando y transitando continuamente, la circulación no es un fenómeno al azar siendo guiados por mecanismo a tejidos específicos mediado por moléculas de adhesión y citosinas (Rojas , Anaya , & Aristizábal , 2015).

El estadio de maduración y el contacto antigénico inician la migración de los linfocitos; los linfocitos maduros naive tienen un gran tropismo por órganos linfoides secundarios, de no existir contacto antigénico los linfocitos naive salen de los órganos linfoides y regresan al grupo circulante, pero de existir contacto con antígenos la salida quedaría bloqueada iniciándose un proceso de expansión clonal y formación de células de memoria, siendo a la vez importante la participación de células dendríticas en la presentación de antígenos (Rojas , Anaya , & Aristizábal , 2015). En el marco del linfoma no Hodgkin la migración fisiológica es la que permite la diseminación de la neoplasia siendo muy diferente a la metástasis producidas por otros tumores (Castellanos , Ramos, & Santoyo , 2016).

2.3.4. Clasificación

En los métodos de estadificación ha cambiado con el descubrimiento de las células de Reed – Sternberg hace más de un siglo lo que ha permitido definir de manera más precisa el linfoma Hodgkin como una patología diferente, mientras los demás tipos de linfomas se los clasifica como linfomas no Hodgkin, en la década de los noventa se desarrolló un sistema de clasificación en el cual se incluyen criterios morfológicos, inmunológicos, genéticos y clínicos, la clasificación Revised European – American Lymphoma (REAL) que permitió subtipos clínico – patológicos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) adoptó este sistema de clasificación (Goldman & Schafer, 2016).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) establece la división tomando en cuenta el origen ya sea B o T/NK, también toman en consideración el que deriven de células primitivas o de células periféricas, reconociendo en estos subgrupos entidades clínicas y anatomopatológicas específicas. “El tipo más frecuente es el linfoma difuso de linfocitos B grandes, que representa el 31% de todos los linfomas no Hodgkin en el mundo. El siguiente tipo más frecuente es el linfoma folicular, que corresponde al 22% de los casos. El linfoma folicular es relativamente más frecuente en Norteamérica y Europa Occidental, y menos habitual en Asia. Otros tipos menos comunes, cada uno de los cuales supone el 5-10% de todos los linfomas no Hodgkin, son los linfomas MALT de la zona marginal extraganglionares, los linfomas T periféricos, los linfomas linfocíticos de células pequeñas y el linfoma del manto. Otros tipos menos frecuentes representan menos del 2% de los linfomas no Hodgkin” (Goldman & Schafer, 2016).

Los linfomas no Hodgkin en la clasificación de la OMS poseen patrones clínicos característicos razón por la que hemopatólogos pueden establecer una clasificación precisa en el 85% de los casos, al usar micromatrices de ADN ha permitido la identificación de subtipos de linfoma no Hodgkin, otro criterio de clasificación es el patrón de expresión genética al compararlos con linfocitos B normales del centro germinal, a los linfocitos B posteriores al centro germinal o a los patrones similares observados en los tumores de la enfermedad de Hodgkin, siendo este último más frecuente en mujeres jóvenes con masas grandes ubicadas en el mediastino (Kaushansky, Lichtman, Prchal, & Levi, 2016).

2.3.5. Manifestaciones Clínicas

Las linfadenopatías en el linfoma no Hodgkin, es la forma de presentación que aparece con más frecuencia. En la mayor de las circunstancias aparece una adenopatía cervical, axilar o inguinal. Las afectaciones de los ganglios por lo general son firmes, indoloros y no hay una asociación a infecciones localizadas regionalmente (Cancer.Net, 2018).

Por otra parte, el dolor torácico, tos, el síndrome de vena cava superior, dolor abdominal o de espalda, la compresión medular y la sintomatología producida por la insuficiencia renal asociada a la compresión ureteral son característicos de las adenopatías a nivel del mediastino o retroperitoneo (Goldman & Schafer, 2016).

Las asociaciones a síntomas sistémicos frecuentemente se relacionan al diagnóstico de linfoma no Hodgkin, la sintomatología más común se asocia a fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso no explicada. Con la presentación de esta sintomatología sin una causa aparente, lleva a los profesionales de la salud a sugerir el diagnóstico de linfoma. Dentro de la sintomatología menos representativa incluyen a la fatiga, que frecuentemente debuta en el momento del diagnóstico al momento de interrogar al paciente de forma cuidadosa, y prurito (Goldman & Schafer, 2016).

La afectación del linfoma no Hodgkin incluye a cualquier órgano del cuerpo; el funcionamiento inadecuado desencadena la sintomatología que permite realizar un diagnóstico, como, por ejemplo, la sintomatología neurológica en los linfomas cerebrales primarios, en el linfoma MALT pulmonar es característica la disnea, en el linfoma MALT gástrico o linfoma difuso de células B grandes en común encontrar dolor epigástrico,

sensación nauseosa y vómito. obstrucción intestinal en el linfoma del intestino delgado, masas testiculares en los linfomas difusos de linfocitos B grandes y lesiones cutáneas en los linfomas cutáneos. En sus muchas formas de presentación las afecciones de la médula ósea pueden ser causa de mieloptosis masiva e insuficiencia medular. Estos pacientes pueden cursar con infecciones, hemorragias y anemia (Kaushansky, Lichtman, Prchal, & Levi, 2016).

Muchas alteraciones en el sistema inmunológico pueden ser la causa de la manifestación de un tipo de linfoma no Hodgkin. Una anemia hemolítica autoinmune o una trombocitopenia inmunitaria pueden ser manifestaciones del comienzo de un linfoma no Hodgkin, sobre todo en el caso de los linfomas linfocíticos de células pequeñas/leucemia linfática crónica, pero también en otros subtipos, como el linfoma difuso de linfocitos B grandes (Kaushansky, Lichtman, Prchal, & Levi, 2016).

La neuropatía periférica, que está asociada con un aumento en la producción de una proteína monoclonal está implicada en algunos subtipos. Sin embargo, es más común la del linfoma linfoplasmocítico y en ciertos casos se la vincula al síndrome POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína M y cambios cutáneos). En una serie de problemas neurológicos paraneoplásicos está la polineuropatía desmielinizante, el síndrome de Guillain – Barré, la disfunción autónoma y la neuropatía periférica. Los síndromes paraneoplásicos asociados a los linfomas no Hodgkin pueden afectar a la piel (pénfigo), al riñón (glomerulonefritis) y a otros sistemas orgánicos (vasculitis, dermatomiositis e ictericia colestásica) (Goldman & Schafer, 2016).

2.3.6. Diagnóstico Diferencial

Se debe excluir cualquier causa de adenopatías o esplenomegalia que se pueda confundir con un linfoma no Hodgkin en especial en pacientes con linfoma extenso, la confusión que se puede crear hay que descartarla con una biopsia. Es de gran importancia identificar y plantearse la posibilidad de un diagnóstico de linfoma no Hodgkin en pacientes con un cuadro clínico acorde para luego confirmarla con una toma de muestra por medio de biopsia que sea adecuada, siendo importante a un hematólogo experto para la interpretación. Nunca debe inferirse el diagnóstico y los pacientes por ningún motivo deben iniciar el tratamiento hasta la confirmación del diagnóstico, debe aplicarse esto también a los pacientes en los que la remisión completa se ha alcanzado con el tratamiento

inicial; nunca se debe tratar una supuesta recidiva vasados únicamente en función de los síntomas o de las alteraciones en estudios de imagen, mientras no se realice una biopsia que la demuestre (Goldman & Schafer, 2016).

2.3.7. Diagnostico

Con un linfoma no Hodgkin cada paciente nuevo debe ser sometido a una valoración integral y exhaustiva de una forma sistemática. Las diferencias sutiles en los estudios histopatológicos pueden variar la terapéutica, el elemento más imprescindible en el abordaje del linfoma no Hodgkin es establecer un diagnóstico preciso. En ciertas circunstancias es necesario emplear biopsias con aguja gruesa para instaurar el diagnóstico primario. Las punciones – aspiraciones con aguja fina no se deben emplear en el diagnóstico de linfoma ya que pueden entorpecer el diagnóstico exacto del subtipo específico de linfoma. En el mayor de los casos es muy necesaria la biopsia escisional para el diagnóstico inicial (Kaushansky, Lichtman, Prchal, & Levi, 2016).

2.3.7.1. Antecedentes y examen médico

La anamnesis correcta que recabe información que incluya la sintomatología, posibles factores de riesgo, entre otras afecciones médicas. En el examen físico, se prestará especial atención a los ganglios linfáticos y áreas del cuerpo que pudieran estar afectadas como por ejemplo el bazo e hígado, la causa más común del agrandamiento de los ganglios linfáticos son las infecciones y se deberá determinar si hay presencia de infección en la cercanía del ganglio inflamado (Society J. d., 2017).

2.3.7.2. Análisis de muestra de sangre

Los análisis de sangre no son un mecanismo de diagnóstico de linfoma, pero pueden brindar información de que tan avanzado está el linfoma (Society J. d., 2017):

- **Biometría hemática:** en una persona en la que se conoce la presencia de linfoma los recuentos de células sanguíneas pueden estar bajos indicándonos que el linfoma está creciendo en la medula ósea con la afectación en el desarrollo de nuevas células sanguíneas (Society J. d., 2018).
- **Química sanguínea:** para determinar la función renal o hepática.

- **Lactato deshidrogenasa (LDH):** un nivel elevado de LDH es común encontrarlos en pacientes con linfoma (Society J. d., 2018).
- **Determinación viral:** en algunos tipos de linfoma e incluidas ciertas modalidades de tratamiento es importante determinar la presencia o infección viral tal como el virus de la hepatitis B o C, virus de la inmunodeficiencia humana, virus de Epstein – Barr, etc., que son infecciones que pueden alterar o modificar el enfoque terapéutico (Society J. d., 2018).

2.3.7.3. Biopsia

Un pequeño fragmento de ganglio es extraído o como primera elección extraer el ganglio linfático completo para el análisis en el laboratorio. Es la manera de confirmación de que un paciente presenta linfoma no Hodgkin, en ocasiones la biopsia no se realiza inmediatamente ya que la sintomatología puede ser causada por otras patologías, como una infección u otro tipo de cáncer (Cancer.net, 2018).

Entre los varios tipos de biopsia, la decisión de cual tipo de biopsia depende de la situación de cada persona. La biopsia por escisión o incisión, son las más comunes y de elección ante la sospecha de linfoma ya que proporciona información suficiente para el diagnóstico e identificar el tipo de linfoma. Dependiendo de la localización de la adenopatía se puede utilizar anestesia local o anestesia general (Cancer.net, 2018):

- **Biopsia por escisión:** extracción completa del ganglio linfático...
- **Biopsia por incisión:** extirpación de una parte pequeña de un tumor o de un ganglio linfático...

La biopsia con aguja es de las técnicas menos invasivas en comparación con la escisión e incisión, pero presenta desventajas, que la muestra obtenida no es muy representativa para establecer un diagnóstico o el tipo. Se convierte en un examen de elección si hay aparición diseminación a otros órganos tales como los pulmones, senos, tiroides y en ciertas ocasiones es necesario utilizar otras técnicas de biopsia para determinar el subtipo de linfoma, el uso de técnicas de imagen está indicado dependiendo de la profundidad del ganglio linfático afectado para poder guiar con precisión la aguja y la obtención de una

muestra adecuada, al tener un diagnóstico el examen es de utilidad para determinar propagación o una reaparición del cáncer posterior al tratamiento (Society J. d., 2017).

- **Biopsia por aspiración con aguja fina:** extracción de una pequeña cantidad de un ganglio agrandado o de una masa tumoral (Society J. d., 2018).
- **Biopsia por aspiración con aguja gruesa:** extracción de una muestra en mayor cantidad o volumen (Society J. d., 2018).

Existen otros procedimientos que no se usan para diagnosticar la enfermedad, pero su utilidad se presenta al momento de determinar la etapa de un linfoma ya diagnosticado (Society J. d., 2018):

- **Aspirado de médula ósea:** utilizado para determinar la extensión a la médula ósea, esta muestra se obtiene por lo general de la pelvis, pero se puede tomar de otros huesos dependiendo de la necesidad o de si hay alguna contraindicación, se extra mediante jeringuilla médula ósea roja (Society J. d., 2018).
- **Biopsia de médula:** extracción de una cantidad pequeña de hueso y médula con una aguja más gruesa que la utilizada en la aspiración medular (Society J. d., 2018).
- **Punción lumbar:** de utilidad para determinar presencia de células de linfoma en el líquido cefalorraquídeo o para determinar ciertos tipos de linfoma o la metástasis hacia el sistema linfoide (Society J. d., 2018).
- **Muestras de líquido pleural o peritoneal:** un linfoma de aparición o propagación a tórax o abdomen pueden acumular líquido en estas cavidades, para la extracción y estudio de este líquido se realiza una toracocentesis o una paracentesis (Society J. d., 2018).

2.3.7.4. Pruebas de laboratorio de las muestras de biopsia

El hematólogo realiza un examen de las muestras obtenidas sea de biopsia o de líquido, realiza un análisis morfológico de las células para determinar la presencia del linfoma o el subtipo, pero es necesaria la ayuda de otras pruebas de laboratorio (Cancer.net, 2018):

- **Inmunofenotipificación:** uso de tinción histológica en cortes finos de tejido para realizar antígenos de superficie expresados en las células neoplásicas del linfoma además nos proporciona información de la identidad de las células que están afectada sean estas B, T o NK y brinda información sobre la biología del linfoma (Cancer.net, 2018).
- **Citometría de flujo e inmunohistoquímica:** similar a la inmunofenotipificación, en la que las muestras de biopsia son tratados con anticuerpos que se adhieren a marcadores de superficie celular y posteriormente analizadas para determinar la unión de los anticuerpos, ayuda a determinar la presencia del linfoma o la diseminación (Cancer.net, 2018).
- **Análisis citogenético:** establece un análisis en células en fase de división para determinar la cantidad y la morfología cromosómica, puede establecer si hay cambios en su tamaño o el número, así como alteraciones a nivel estructural. La citogenética determina anomalías cromosómicas, la hibridación in situ con fluorescencia (FISH) utiliza marcadores genéticos con unión a genes específicos pudiendo detectar cambios muy pequeños en las secuencias de ADN (Cancer.net, 2018).
- **Reacción en cadena de la polimerasa (PCR):** de utilidad para amplificar una poca cantidad de ADN o ARN, de utilidad en la detección de remanentes de células de linfoma (Cancer.net, 2018).
- **Perfiles de expresión genética y análisis de micromatrices:** útiles para la identificación de subtipos y factores de riesgo y establece una predicción frente a la respuesta al tratamiento y los pacientes que podrían tener riesgo de recidiva (Cancer.net, 2018).

2.3.7.5. Estudios por imagen

En estos estudios el uso de ondas sonoras, rayos X, partículas radioactivas o campos magnéticos como métodos no invasivos que permiten obtener imágenes o cortes del interior de cuerpo para establecer las posibles causas de la sintomatología, determinar el estadio, identificar la mejor opción terapéutica, o recidiva posterior al tratamiento (Cancer.net, 2018).

- **Rx de tórax o abdomen:** útil para determinar masas o ganglios linfáticos en estas zonas (Cancer.net, 2018).
- **Ecografía:** de utilidad para observar ganglios linfáticos o masas próximos a la superficie, pudiendo tener imágenes de abdomen, tórax o de órganos que pudieran estar afectados: como pulmones, hígado, bazo o riñones (Cancer.net, 2018).
- **Tomografía computarizada:** produce cortes transversales del cuerpo ayudando a determinar con mayor exactitud la localización de una masa o ganglio linfático agrandado que no se encuentra a simple vista que pudieran estar localizados en cualquier parte del cuerpo u órgano (Cancer.net, 2018).
- **Imágenes por resonancia magnética:** permite observar imágenes detalladas de órganos y tejidos blandos, ayuda a identificar la propagación o el apareamiento en estructuras como la medula espinal o el cerebro (Cancer.net, 2018).
- **Tomografía por emisión de positrones:** con la inyección de glucosa radioactiva se produce captación por las células con un índice metabólico mayor principalmente en células neoplásicas, útil en la detección de zonas pequeñas, incluso se pueden observar zonas que aparentemente pudieran ser normales con otros estudios por imagen, se puede utilizar en el curso o después del tratamiento para determinar los efectos del tratamiento o posterior al mismo (Cancer.net, 2018).
- **Gammagrafía ósea:** se realiza ante la sospecha de migración ósea, se inyecta tecnecio radioactivo para detectar cambios óseo o zonas de afectación por masas tumorales (Cancer.net, 2018).

2.3.7.6. Pruebas de función cardiaca y pulmonar

Pruebas empleadas no para el diagnóstico, pero útil para el seguimiento de la función cardiaca o pulmonar posterior o en el curso de un tratamiento para el linfoma que pudieran producir afectación a estos órganos, para el seguimiento se puede realizar un ecocardiograma o estudio MUGA para valorar la función cardiaca y pruebas de función pulmonar como una espirometría, para valorar el funcionamiento pulmonar (Cancer.net, 2018).

2.3.8. Sistema de Estadificación

Para el inicio de un tratamiento de un linfoma no Hodgkin es esencial estudiar la extensión: al establecer o identificar la diseminación de la enfermedad, determinar los valores pronósticos y brindar la información necesaria para el diseño de una estrategia adecuada para el tratamiento (Salar Silvestre , 2014).

El sistema clinicopatológico de estadificación de Ann Arbor proyectado para la utilización en el linfoma no Hodgkin y modificado en la conferencia de Costwolds, permite establecer la diseminación de los linfomas, además, de que este sistema permite la separación de los estadios en dos categorías I y II frente III y IV que ha permitido proporcionar una valoración pronostica (Salar Silvestre , 2014).

Establecido el diagnóstico es de gran importancia una correcta y meticulosa valoración, anamnesis y exploración física exhaustiva además de exámenes complementarios (Goldman & Schafer, 2016) (Salar Silvestre , 2014).

Se establece también, una segunda división en categorías A (sin síntomas generales definidos) y B (con perdida inexplicada mayor al 10% del peso en un periodo de 6 meses, fiebre mayor a 38 °C sin explicación y sudoración nocturna), se debe conocer los sitios de la enfermedad para evaluar la respuesta al tratamiento (Salar Silvestre , 2014).

Tabla 3. Clasificación de Ann Arbor (modificación de Cotswolds)

Estadio	Descripción
I	“Afectación de una única región ganglionar o una única estructura linfoide (bazo, timo, anillo de Waldeyer) (I) o de una única y “limitada” localización extralinfática (I-E)”
II	“Afectación de 2 o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma (II) o afectación limitada y por contigüidad (a partir de una zona ganglionar afecta) de una localización extralinfática y de una o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma (II-E)” “Debe indicarse el número de localizaciones ganglionares con un dígito en subíndice (II3, II4...)”
III	“Afectación de regiones linfáticas a ambos lados del diafragma (III), que pueden estar acompañadas por afectación extralinfática localizada (III-E)”.
III – 1	“Afectación esplénica o de ganglios hiliares hepáticos o esplénicos, celiacos o portales”.
III – 2	“Afectación ganglios paraaórticos, iliacos o mesentéricos”
IV	“Afectación diseminada de uno o más órganos extralinfáticos, asociada o no a enfermedad en los ganglios linfáticos”

	“Debe indicarse en subíndice las iniciales de los órganos afectados (M: médula ósea; H: hígado; L: pulmón; O: hueso; P: pleura; D: piel)”.
Criterios de “masa voluminosa” (bulky)	“Cualquier masa ganglionar igual o superior a 10 cm, medible por exploración física o por técnicas de imagen”.
Añadir la letra X	“En mediastino (Rx de tórax): cuando el diámetro máximo de la masa es igual o superior a 1/3 del diámetro del tórax medido a la altura de D5-D6”
Subtipos	A: Asintomático.
A	
B	B: “Fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso superior al 10% del peso corporal en los 6 meses previos”

Fuente. Cuadernos de hematología 2013

En los linfomas pediátricos se emplea la clasificación de St. Jude Murphy a diferencia de la clasificación de Ann Arbor usada en adultos, para estadificar el linfoma no Hodgkin, la nueva clasificación de la International Pediatric Non – Hodgkin Lymphoma Staging System (IPNHLSS) y los International Pediatric Non – Hodgkin Lymphoma Response Criteria (IPNHLRC) abarcan la afectación extranodal (tejidos blandos, piel y hueso) muy comunes en los linfomas pediátricos (Sánchez de Toledo & Sábado Álvarez , 2016).

Tabla 4. Clasificación de Murphy o de Saint Jude

Estadio	Descripción
I	Único tumor ganglionar o extra ganglionar. Excepto masas torácicas o abdominales.
II	El linfoma es un sólo tumor y también se encuentra en los ganglios linfáticos cercanos de sólo una parte del cuerpo Múltiples tumores ganglionares o extra ganglionares en un mismo lado del diafragma. Tumor abdominal completamente reseado (incluso con ganglios afectados).
III	Tumores a ambos lados del diafragma Tumor torácico (mediastínico, pleural o tímico). Tumor abdominal masivo Tumor paraespinal o paramenínico
IV	Afectación del SNC o de la MO (5-25% blastos)

Fuente. Revista de pediatría integral 2016

2.3.9. Tratamiento

El comportamiento indolente o agresivo de los linfomas hace que el tratamiento inicial y la intensidad del mismo, estén indicadas por el subtipo, etapa de la enfermedad y el estado

funcional del paciente. La meta en un tratamiento adecuado es la eliminación de tantas células neoplásicas como sea posible y producir una “remisión completa”, produciendo en algunas ocasiones la curación de la enfermedad. También se puede mantener controlada la enfermedad por varios años, aunque los exámenes de control muestren zonas residuales entrando en un estado de “remisión parcial” (Feugier & Perrot, 2015).

En los subtipos de linfoma con una malignidad baja y en pacientes sin sintomatología se puede optar por un enfoque “expectante” retrasando el tratamiento hasta el apareamiento de signos de diseminación de la enfermedad, con una correcta vigilancia se puede iniciar el tratamiento de la manera más eficaz, tomando en cuenta que hay tipos de linfoma de duración larga y progresión lenta o linfomas agresivos de tratamiento inmediato (Feugier & Perrot, 2015).

Dentro de las opciones de tratamiento primero se debe establecer un equipo multidisciplinario además de tomar en consideración el tipo y subtipo de linfoma no Hodgkin, la etapa o diseminación para establecer el plan de tratamiento (Feugier & Perrot, 2015).

2.3.9.1. Espera vigilante

Si el estado general es bueno o se presenta una forma de linfoma indolente o aún no se ha presentado sintomatología o problemas relacionados a órganos, el tratamiento no es urgente y probablemente no sea necesario un tratamiento al instante, la conducta con estos pacientes es la espera vigilante o vigilancia expectante. En esta vigilancia se establece un plan de supervisión a estos pacientes mediante examen físico, de laboratorio e imagen periódicamente, el tratamiento se inicia en el momento del apareamiento de los síntomas o el empeoramiento o progresión del cáncer, esta modalidad de tratamiento no repercute en la sobrevivencia de los pacientes siendo de gran utilidad los seguimientos regulares y meticulosos (Cancer.net, 2018).

2.3.9.2. Quimioterapia

Hay fármacos que como función general tienen la capacidad de detener el crecimiento y la división de las células neoplásicas. Es el tratamiento de elección por oncólogos clínicos o hematólogos. El número de medicamentos a emplear, así como las dosis y el tiempo de

tratamiento tienen dependencia del tipo y la etapa del linfoma y como coadyuvante a la quimioterapia están los medicamentos de inmunoterapia. Los ciclos de quimioterapia están divididos en un periodo de tratamiento seguido de un descanso permitiendo al cuerpo una fase de recuperación, pueden llegar a ser de varias semanas y pueden ser regímenes ambulatorios u hospitalarios (Hernández & Aguayo, 2015). La administración de la mayoría de los medicamentos en la quimioterapia son por vía intravenosa o por vía oral y no tienen la capacidad de alcanzar el sistema nervioso central, para llegar a esta región se los administra directamente en el líquido cefalorraquídeo (quimioterapia intratecal) (Catellanos , Ramos, & Martínez , 2012).

Los efectos secundarios por el uso de la quimioterapia como modalidad de tratamiento son muy frecuentes y están supeditados a la clase y dosis de los medicamentos empleados, así como el tiempo de uso de los mismos. Generalmente los efectos secundarios producidos por el tratamiento desaparecen al terminar el mismo; al ser efectos secundarios graves se puede reducir la dosificación y aplazar el tratamiento o utilizar alternativas para aminorar estos efectos (Hernández & Aguayo, 2015).

Con el inicio de la quimioterapia uno de los posibles efectos secundarios que se presentan es el “síndrome de lisis tumoral” de aparición más común en linfomas de crecimiento rápido o de gran tamaño; al eliminarse las células de linfoma los productos generados son llevados al torrente circulatorio para su posterior eliminación renal, pero estos productos al exceder la tasa de depuración pueden acumularse en las membranas de filtración glomerular y producir daño o insuficiencia renal (Catellanos , Ramos, & Martínez , 2012).

2.3.9.3. Radioterapia

Para la destrucción de células cancerosas el empleo de rayos X, electrones o protones de alta intensidad son la alternativa para esta modalidad de tratamiento. El radioncólogo emplea estos métodos como haz externo para eliminar el linfoma no Hodgkin, para ello el especialista establece un régimen de radioterapia calculando la cantidad de radiación y el tiempo de exposición, así como también los ángulos para emitir los haces de radiación, esta preparación es llamada “simulación”. Esta alternativa de tratamiento es de utilidad en los estadios I y II, la combinación de esta modalidad de tratamiento con la quimioterapia presenta utilidad en linfomas avanzados o agresivos, de igual manera el empleo de la radioterapia previo a un trasplante de células madre o como alternativa para

mejorar la calidad de vida como un método para aliviar la sintomatología o cuando los tumores ejercen compresión a otros órganos o estructuras anatómicas (Greb, Bohlius , Schiefer, & Schwarzer, 2014).

2.3.9.4. Inmunoterapia

Es una terapia de reforzamiento o la versión artificial del sistema inmunológico del paciente, cuya función es la eliminación de las células neoplásicas o impedir el crecimiento acelerado de estas células (society, 2017).

- **Anticuerpos monoclonales (inmunoterapia pasiva o terapia dirigida):** versiones artificiales de los anticuerpos con el diseñadas especialmente para acometer blancos específicos en la superficie celular de los linfocitos afectados como por ejemplo los anticuerpos **anti - CD20** son proteínas ubicadas en los linfocitos B, los anticuerpos **anti - CD52** ubicados en linfocitos T, B, NK y monocitos o los anticuerpos **anti - CD30** ubicados en células T (society, 2017), son de administración endovenosa y prolongada, en este proceso pueden producir reacciones en la infusión u horas después que van desde náuseas y vómito hasta severos como dolor precordial, dificultad para respirar o aturdimiento (Society J. d., 2018).
- **Inhibidores de puestos de control en el sistema inmunitario:** la regulación y división celular están controladas por una compleja serie de “puntos de control” cuya función es provocar una respuesta o inhibirla, intervienen en la regulación del sistema inmunológico o impide la respuesta inmune descontrolada, dentro de los “reguladores negativos” están las moléculas PD1, PDL1 y CTLA4, los anticuerpos monoclonales que bloquean a estas moléculas produciendo respuesta antitumoral, siendo efectiva la combinación de anticuerpos que bloquean los puntos de control con los antitumorales (society, 2017).
- **Anticuerpos conjugados:** es la combinación de un anticuerpo monoclonal con una toxina u otra sustancia con potencial terapéutico, este conjugado sirve como un vehículo específico que va dirigido a las células neoplásicas evitando las células normales que no expresan el marcador de superficie específico del tratamiento (society, 2017).

- **Radioinmunoterapia:** es un anticuerpo monoclonal unido a un isotopo radioactivo que cumple con la función de dirigir radiación directamente a las células neoplásicas, el blanco de esta modalidad de tratamiento es el antígeno **CD20** que dirige el conjugado a las células B malignas (society, 2017).
- **Interferones e interleucinas:** son sustancias pertenecientes al grupo de las citocinas cuya función es estimular o inhibir respuestas celulares, dentro de la terapia antineoplásica es no específica. El **INFα** es producida en los linfocitos interviniendo en la proliferación de estas células, es el interferón más usado en el tratamiento del cáncer, en dosis altas actúa como un medicamento quimioterapéutico teniendo como función el impedir la proliferación de células neoplásicas. La interleucina 2 está en estudio para su utilización en el tratamiento de las neoplasias (society, 2017).
- **Infusión de linfocitos del donante:** es la extracción de linfocitos de un donante compatible que posteriormente se infunde a un paciente por medio de un alotrasplante de células madre, el objetivo esperado es identificar y destruir las células neoplásicas. Al infundir linfocitos T se puede inducir otra remisión, en raras ocasiones se puede producir una “enfermedad de injerto contra huésped” en la que se ataca las células del receptor como piel, hígado, tubo digestivo (society, 2017).
- **Alotrasplante de células madre de intensidad reducida:** son un enfoque a la inmunoterapia llamado también “trasplante no mieloablatoivo” que es una alternativa de menor intensidad que el alotrasplante convencional en la cual se usa células de un donante compatible para combatir la enfermedad, esto depende del efecto “injerto frente tumor” donde las nuevas células inmunitarias destruyen la mayoría de células neoplásicas restantes y como coadyuvante se realiza una terapia inmunitaria para inhibir los linfocitos T del receptor, el objetivo final de esta modalidad es que las células madre del donante colonicen la médula ósea de receptor y empiece la producción de nuevas células inmunitarias (society, 2017).
- **Terapia con receptores de antígenos quiméricos (CAR – T):** es un tipo de terapia de carácter personalizado que se está estudiando en ensayos clínicos. Se extrae linfocitos T del receptor y realizan una modificación genética dando como resultado la expresión de “receptores de antígenos quiméricos” en la superficie celular que les permite a los linfocitos T reconocer un antígeno específico en las células neoplásicas siendo una terapia personalizada y de gran importancia para

proteger contra las recidivas, se han reportado remisiones completas en el 90% de los casos en ensayos clínicos (society, 2017).

- **Vacunas terapéuticas para el cáncer:** las vacunas experimentales para ciertos tipos de cáncer están en fase de estudio, pero tienen la función de inducir una respuesta inmune contra células neoplásicas (society, 2017).

2.3.9.5. Terapia dirigida

Es la dirección de genes a proteínas específicas de las células neoplásicas o a las condiciones de los tejidos que ayudan al crecimiento y supervivencia de estas células produciendo que se bloquee el crecimiento y la posterior diseminación limitando el daño a células sanas (Society J. d., 2018).

- **Inhibidores del proteasoma:** la función es evitar que los complejos enzimáticos proteosómicos inutilicen a las proteínas que se encargan de mantener los procesos de división celular (Society J. d., 2018).
- **Inhibidores de histona deacetilasa (HDAC):** pueden afectar a los genes de activación de las proteínas histona, llegando a impedir la activación de genes o de silenciarlos (Society J. d., 2018).
- **Inhibidores de cinasa:** al bloquear a las cinasas, proteínas que normalmente emiten señales intracelulares como inducir la proliferación celular, estos inhibidores tienen como blanco a la tirosina cinasa de Bruton (BTK) implicada en la proliferación y supervivencia de los linfomas y PI3K proteína de transducción de señales y de control del crecimiento celular (Society J. d., 2018).

2.3.9.6. Dosis altas de quimioterapia y trasplante de progenitores hematopoyéticos

Con un trasplante de células madre también se puede emplear dosis altas de quimioterapia. los medicamentos de quimioterapia en dosis altas producen daños graves a la médula ósea, pero con el trasplante se restaura la función medular y se producen nuevas células sanguíneas. El tratamiento es empleado en pacientes en remisión o que presentan recaídas durante o después del tratamiento. Sin embargo, los autotrasplantes no pueden ser una alternativa si el linfoma se ha propagado a la médula ósea, esta modalidad de tratamiento es muy riesgosa por los efectos secundarios y el rechazo al trasplante (Society J. d., 2018).

- **Trasplantes autólogos:** se emplean las células del propio receptor obteniéndolas posterior al tratamiento cuando el paciente entra en remisión, se las congela para su almacenamiento; luego de otro ciclo de quimioterapia (condicionamiento) se las infunde por vía endovenosa (linfoma, 2014).
- **Trasplantes alogénico:** se emplean células madre de un donador compatible generalmente de parientes en primer grado o sangre de cordón umbilical. El HLA del donante deber ser lo más compatible posible con el HLA del receptor para evitar rechazo del trasplante (linfoma, 2014).

2.3.9.7. Cirugía

Es frecuente su empleo, pero para la toma de biopsias y en raras ocasiones como tratamiento, la cirugía es de opción para el tratamiento de linfomas de origen en el bazo u órganos fuera del sistema inmune como la tiroides o el estómago que no se hayan propagado más allá de ellos (Society J. d., 2018).

2.3.10. Síntomas, atención de los síntomas y efectos secundarios

Uno de los aspectos a considerar es la atención de la sintomatología y los efectos secundarios a consecuencia del tratamiento, llamada atención paliativa (mejora la calidad de vida de pacientes y familiares que se enfrentan a los problemas relacionados con la enfermedades) y atención para el apoyo en las necesidades físicas, emocionales y sociales (Paliativos, 2015).

- **Antibióticos y antivirales:** el tratamiento para el linfoma no Hodgkin puede ocasionar susceptibilidad a infecciones bacterianas, virales o reactivación de virus reduciendo la cantidad de leucocitos normales, incluso la esplenectomía constituye un riesgo para contraer infecciones graves, cuando los pacientes se curan el sistema inmune puede mejorar. Sin embargo, hasta el restablecimiento del sistema inmune es necesario proveer de un soporte para evitar complicaciones o infecciones producto de bacterias o virus reactivados como el virus de la hepatitis B, es una recomendación las terapias antimicrobianas y la administración de ciertas vacunas terminado el tratamiento como la vacuna contra el neumococo, la gripe y el herpes zoster, así como también terapias antivirales (Paliativos, 2015).

- **Inmunoglobulina endovenosa:** con el tratamiento o por el propio linfoma no Hodgkin los pacientes presentan niveles de inmunoglobulina bajos que pueden ocasionar infecciones pulmonares o de los senos paranasales, mediante una determinación sanguínea se puede verificar los niveles de inmunoglobulinas y si presenta niveles por debajo del valor de referencia se puede administrar anticuerpos del donantes (inmunoglobulinas por vía intravenosa) con el objetivo de hacer prevención (Paliativos, 2015).
- **Tratamiento para el recuento bajo de células sanguíneas:** al presentar neutropenia como consecuencia del tratamiento para el linfoma no Hodgkin que lleva a contraer infecciones graves se usa factores de crecimiento administrados por vía endovenosa. En la trombocitopenia inmune se transfunde plaquetas de un donador, en el caso de continuar con niveles bajos de plaquetas por el tratamiento del linfoma se pueden utilizar corticoides o la inyección endovenosa de factores de crecimiento plaquetarios previo a un análisis de médula ósea para descartar otra causa de trombocitopenia a más de la producida por el tratamiento antineoplásico. La anemia hemolítica autoinmune es causa de anemia por el linfoma no Hodgkin o su tratamiento para prevenirla se hace transfusiones de componentes globulares (en lo posible se evita por la hemolisis producida por autoanticuerpos), corticoides, extirpación del bazo o el uso de eritropoyetina para estimular su desarrollo de persistir se debe modificar las dosis o intervalos del tratamiento antineoplásico (Narro , Rodríguez , & Garcia , 2018).
- **Neuropatía:** los agentes para la quimioterapia en ciertos casos pueden causar daño en los nervios periféricos traduciéndose en parestias o parestesias intermitentes o permanentes. Esta complicación tiene opciones limitadas de tratamiento, se debe vigilar al paciente y de ser grave hay que ajustar la dosis (Paliativos, 2015).
- **Leucoencefalopatía multifocal progresiva:** afectación infrecuente del SNC con consecuencias mortales, producido por la activación del virus de John Cunningham , su aparición se da en personas gravemente inmunocomprometidas, dentro de la sintomatología que presenta encontramos mala coordinación, debilidad motora, cambios visuales y del habla, no hay un tratamiento para prevenir o tratar este efecto secundario solo una vigilancia expectante (Paliativos, 2015).

- **Tratamiento de soporte Cuidados paliativos:** este tipo de tratamiento se administra conjuntamente con el tratamiento antineoplásico, los objetivos de este tratamiento son aliviar los efectos secundarios producto del tratamiento, con la administración de antieméticos, analgésicos, sedantes, oxígeno en caso de dificultad respiratoria, etc., es importante que el paciente comunique los efectos secundarios que presenta para según eso establecer el tratamiento paliativo más adecuado (Narro , Rodríguez , & Garcia , 2018).
- **Aspectos psicológicos:** el impacto de emocional posterior al diagnóstico de un cáncer es una situación compleja y difícil de afrontar; la información proporcionada por el personal de salud que en muchos casos es de difícil comprensión e implica una toma de decisiones llevando a situaciones estresantes. Además, la incertidumbre laboral, desplazamiento social, estudios y el incremento de los gastos, incluso después de la recuperación el miedo a la recaída son factores que producen gran tensión emocional por lo que es importante mantener relaciones afectivas interpersonales, grupos de apoyo de ser necesario acudir donde un psicólogo es de suma importancia para afrontar la enfermedad y las posibles consecuencias producto del tratamiento (Narro , Rodríguez , & Garcia , 2018).

Tabla 5. Efectos Secundarios

Efectos secundarios comunes
Alopecia
Aftas bucales
Anorexia
Náuseas y vómito
Diarrea o estreñimiento
Aumento del riesgo de infección
Sangrado o hematomas
Fatiga
Dificultad respiratoria
Ampollas y descamación en la piel
Disminución del recuento sanguíneo
Llagas o dificultad en la deglución
Efectos secundarios por medicamentos
Medicamentos con platino → neuropatía periférica...
Ifosfamida → vejiga neurogénica
Doxorrubicina → cardiopatías
Bleomicina → injuria pulmonar
Afectación de la fertilidad
Riesgo de leucemia varios años después
Efectos secundarios por radiación
Daño pulmonar → dificultad respiratoria

Daño Cardíaco → probabilidad de infarto
Alteración tiroidea → cansancio, aumento de peso
Alteración del SNC → mareo, cefalea, pérdida de memoria, cambios de personalidad, problemas en la concentración
Poco frecuentes → aumento el riesgo de cáncer pulmonar, de seno o en otros órganos

Fuente. American cancer society 2018

2.3.11. Remisión y probabilidad de recurrencia

Al no haber sintomatología y si mediante exámenes de laboratorio o de imagen se confirma la desaparición del linfoma, entrando en lo que se llama “remisión completa” o “sin evidencia de enfermedad”. La “remisión parcial” es consecuencia de una regresión mayor al 50% comparándolo con el estado previo al tratamiento que aún se puede detectar. Los estados de remisión pueden ser de curso temporal o permanente y es de gran importancia entender los riesgos de una recurrencia y las opciones de tratamiento frente a esto (Gómez , García , & Trujillo , 2017).

El reaparecimiento del linfoma posterior al tratamiento se denomina linfoma recurrente, si el cáncer reaparece en el mismo sitio se lo designa como “recurrencia local”, en las cercanías “recurrencia regional” o en otro lugar “recurrencia a distancia”. En base a esto se practicará nuevamente una serie de exámenes para recabar la información suficiente sobre la recurrencia, se hará una nueva biopsia para determinar que no se haya modificado o se haya convertido en un subtipo más agresivo, para plantearse opciones de tratamiento en una recurrencia es importante considerar la localización del linfoma y la agresividad, el tratamiento previo y el estado general del paciente. Los planes de tratamiento anteriormente descritos se incluirán nuevamente, pero se debe considerar un método distinto de administración o un ritmo diferente o el poner en práctica ensayos clínicos (Gómez , García , & Trujillo , 2017).

2.3.12. Linfoma no Hodgkin progresivo y refractario

En muchos casos la remisión completa no es posible presentando enfermedad residual estable, o una enfermedad residual activa que a pesar del tratamiento sigue creciendo. Con una enfermedad residual estable la enfermedad pasa a ser un linfoma no Hodgkin indolente (linfoma de crecimiento lento) y entra en vigilancia expectante o a recibir tratamiento con anticuerpos monoclonales para entrar en fase de remisión completa. Sin

embargo, si el linfoma no Hodgkin entra en una fase activa de crecimiento y diseminación conocida como progresión el tratamiento se iniciará de forma activa. Si el linfoma reaparece en un periodo de 6 meses o las modalidades de tratamiento ya no son eficaces se le da la denominación de linfoma no Hodgkin refractario y es recomendable replantearse las opciones de tratamiento o incluso buscar una segunda opinión para establecer una nueva línea de tratamiento o ampliar las opciones terapéuticas (Gómez , García , & Trujillo , 2017).

2.3.13. Si el tratamiento no funciona

En muchos casos la recuperación completa no es posible o es de difícil control, pasando a llamarse cáncer “avanzado o terminal”; con un linfoma avanzado o indolente es importante considerar la esperanza de vida y los cuidados para pacientes terminales (“es aquel que no tiene tratamiento específico curativo o con capacidad para retrasar la evolución y que por ello conlleva a la muerte en un tiempo variable”), que consisten en mejorar la calidad de vida. Además, es importante tomar a consideración las opciones terapéuticas y su utilidad en pacientes terminales ya que en muchos ámbitos puede ser en extremo perjudicial o incluso acortar el periodo de vida (Gómez , García , & Trujillo , 2017).

2.4. Tasas y factores de supervivencia que afectan el pronóstico

Las tasas de supervivencia nos muestran a los pacientes en la misma etapa y tipo de cáncer que se mantienen con vida en un periodo de tiempo (5 años) posterior al diagnóstico siendo el porcentaje de pacientes que viven en ese lapso de tiempo, también se debe tomar en cuenta que hay pacientes que pueden vivir más de este tiempo. Las tasas de supervivencia relativa, se realiza una comparación entre personas con cáncer y personas de características similares pertenecientes a la población general (Salas & Hernández , 2015).

La tasa de supervivencia relativa y general a los 5 años para los pacientes con linfoma no Hodgkin es del 71% y se debe tomar en cuenta que sufren variaciones de acuerdo al tipo y etapa del linfoma. El Índice Pronóstico Internacional (IPI) fue creado para determinar el pronóstico de pacientes con linfomas agresivos y de alto crecimiento, pero muestra utilidad en otros linfomas, para determinar una predicción se tiene que depender de 5

factores: la edad, la etapa, si el linfoma está o no en otros órganos, estado general del paciente y el nivel de lactato deshidrogenasa (Salas & Hernández , 2015).

Tabla 6. Factores pronósticos en linfoma no Hodgkin

Factores para un pronóstico favorable	Factores para un pronóstico adverso
Tener 60 años de edad o menos	Tener más de 60 años de edad.....
Etapa I o etapa II	Etapa III o IV.....
No hay linfoma fuera de los ganglios linfáticos, o el linfoma está sólo en un área fuera de los ganglios linfáticos.	Hay linfoma en más de un órgano del cuerpo fuera de los ganglios linfáticos.....
Estado general de la persona: ECOG \leq 2	Estado general de la persona: ECOG \geq 2.....
LDH sérica normal	LDH sérica alta.....

Fuente. American cancer society 2018

A los factores adversos se les asigna una puntuación de 1 y si no existen se les asigna 0, en base a eso a los pacientes con linfoma se los divide en cuatro grupos de riesgo (Salas & Hernández , 2015):

- Riesgo bajo → 0 – 1
- Riesgo intermedio bajo → 2
- Riesgo intermedio alto → 3
- Alto riesgo → 4 – 5

El índice pronóstico internacional revisado, está basado en pacientes con linfomas de crecimiento rápido y con modalidades de tratamiento más actuales, este índice pronóstico divide a los pacientes en tres categorías (Salas & Hernández , 2015):

- Muy favorable → 0
- Favorable → 1 – 2
- Desfavorable → 3 o +

El IPI ha permitido una mejor forma de plantear una modalidad de tratamiento que el que se puede hacer solo tomando en cuenta el tipo y estado del linfoma surgiendo gran relevancia con los nuevos protocolos de tratamiento y seguimiento (Salas & Hernández , 2015).

El Índice internacional de pronóstico del linfoma folicular, utiliza factores pronósticos un tanto diferentes al índice internacional de pronóstico (Salas & Hernández , 2015).

Tabla 7. Factores pronósticos en linfoma no Hodgkin folicular

Factores para un pronóstico favorable	Factores para un pronóstico adverso
Tener 60 años de edad o menos	Tener más de 60 años de edad
Etapa I o etapa II	Etapa III o IV
Hemoglobina de 12 g/dL o más	Hemoglobina menor de 12 g/dL
Cuatro o menos áreas de ganglios linfáticos afectadas	Más de cuatro áreas de ganglios linfáticos afectadas
LDH sérica normal	LDH sérica alta

Fuente. American cancer society 2018

El índice internacional de pronóstico para linfoma folicular divide a los pacientes en tres grupos:

- Bajo riesgo → 0 – 1
- Riesgo intermedio → 2
- Alto riesgo → 3 o +

El estudio de este índice proporcionó la siguiente tabla de supervivencia:

Tabla 8. tasa de supervivencia a 5 y 10 años

Grupo de riesgo	Tasa de supervivencia a 5 años	Tasa de supervivencia a 10 años
Bajo riesgo	91%	71%
Riesgo intermedio	78%	51%
Alto riesgo	53%	36%

Fuente. American cancer society 2018

Con el advenimiento de los anticuerpos monoclonales, se mejoró las tasas de supervivencia general, modificando la supervivencia, la evaluación se realizó en un seguimiento a dos años obteniendo las siguientes tasas (Salas & Hernández , 2015):

Tabla 9. Tasa de supervivencia a 2 años con la implementación de anticuerpos monoclonales

Grupo de riesgo	Tasa de supervivencia a 2 años
Bajo riesgo	98%
Riesgo intermedio	94%
Alto riesgo	87%

Fuente. American cancer society 2018

2.5. Escala de estado funcional de Karnofsky y ECOG

La escala de Karnofsky fue la primera escala de evaluación de funcionalidad que establecer criterios para valorar a un individuo en su estado de actividad, capacidad de trabajo, nivel de cuidados requeridos, gravedad, progresión de la enfermedad y necesidades de hospitalización. La escala establece una puntuación de 100 como salud normal a 0 como muerte con valores que descienden de 10 en 10, pero ha sido desplazada por la escala de ECOG para valorar si el paciente es o no candidato a quimioterapia. La Escala de ECOG incluye la funcionalidad y evalúa los efectos de la quimioterapia en pacientes, la escala consta de 6 niveles que van desde funcionalidad normal ECOG 0 hasta la muerte ECOG 5, se emplea 2 parámetros para establecer una categoría, la capacidad de deambular y la necesidad de cuidados, en la actualidad es de suma importancia al tomar de decisiones en lo que se refiere a quimioterapia (Pérez & Acevedo , 2014).

Tabla 10. Escala funcional de Karnofsky

Definición	%	Criterio
Capaz de realizar actividad normal y de trabajar. No requiere cuidados especiales....	100	Normal, no hay molestias. No hay evidencia de enfermedad.....
	90	Capaz de realizar actividad normal. Signos y síntomas menores de enfermedad.
	80	Actividad normal con esfuerzo. Algunos signos y síntomas de enfermedad.....
Incapaz de trabajar. Capaz de vivir en casa y de satisfacer la mayoría de las necesidades personales. Requiere una cantidad variable de asistencia.....	70	Cuida de sí mismo. Incapaz de realizar actividad normal o de realizar trabajo activo.
	60	Requiere de asistencia ocasional, pero es capaz de satisfacer la mayoría de sus necesidades.
	50	Requiere asistencia considerable y cuidados médicos frecuentes.....
Incapaz de cuidarse por sí mismo. Requiere cuidados institucionales u hospitalarios. La enfermedad puede estar progresando rápido....	40	Discapacitado. Requiere cuidados especiales y asistencia.
	30	Gravemente discapacitado. Hospitalización está indicada, aunque muerte no se ve inminente.....
	20	Muy enfermo, hospitalización es necesaria. Tratamientos de soporte activo son necesarios.
	10	Moribundo, proceso fatal progresando rápidamente
	0	Fallecido.....

Fuente. Clasificaciones en gastroenterología 2014

Tabla 11. Escala funcional de Karnofsky

Puntaje	Descripción
0	Completamente activo, capaz realizar todas las actividades previas a la enfermedad, sin restricción.
1	Restringido en actividad física extrema, capaz de caminar y realizar trabajos livianos, ej., trabajo en la casa liviano, trabajo de oficina.
2	Capaz de caminar y de autocuidado, pero incapaz de realizar cualquier tipo de trabajo. Deambula más de 50% de las horas que está despierto.
3	Capaz de autocuidado limitado, se mantiene postrado o en silla más de 50% de las horas que está despierto.
4	Completamente incapacitado. No puede realizar autocuidado. Totalmente confinado en cama o silla.
5	Muerte.....

Fuente. Clasificaciones en gastroenterología 2014

Tabla 12. Índice Pronóstico Internacional IPI y FLIPI

Factor pronóstico	Variables
Edad del enfermo	≤60 años vs. >60 años.....
Actividad del enfermo según criterios ECOG	<2 vs. ≥2
Estadio clínico de linfoma	I/II vs. III/IV.....
Número de localizaciones extraganglionares del linfoma	≤1 vs. >1.....
Actividad de LDH en suero	≤normalidad vs. >normalidad...
Grupos de riesgo	
Bajo	≤1
Intermedio bajo	2.....
Intermedio alto	3.....
Alto	≥4.....
Índice pronóstico internacional (FLIPI) para linfomas no Hodgkin de crecimiento lento	
Factor pronóstico	Variables
Edad del enfermo	≤60 años vs. >60 años.....
Número de localizaciones extraganglionares del linfoma	≤4 vs. >4
Estadio clínico de linfoma	I/II vs. III/IV.....
Concentración de hemoglobina	<12 g/dl vs. ≥12 g/dl.....
Actividad de LDH en suero	≤normalidad vs. >normalidad...
Grupos de riesgo	
Bajo	≤1.....
Intermedio	2-3.....
Alto	4-5.....

Fuente. EMPENDIUM 2018

CAPITULO III

3. MATERIALES Y METODOS

3.1. Tipo de estudio

Estudio de supervivencia.

3.2. Universo

Pacientes diagnosticados y tratados por Linfoma no Hodgkin en la Unidad de Oncología del Hospital SOLCA ubicado en Quito, en el periodo 2000 – 2013 con seguimiento hasta el 2018.

3.2.1. Criterios de inclusión:

- Se incluirá a los pacientes mediante información estadística de la Unidad de Oncología de SOLCA en Quito.
- Pacientes atendidos en la Unidad de Oncología del Hospital SOLCA diagnosticados y tratados de Linfoma no Hodgkin, que dispongan de un registro completo acorde a las variables a analizar.

3.2.2. Criterios de exclusión:

- Pacientes que abandonaron el tratamiento en la Unidad de Oncología del Hospital SOLCA
- Pacientes con neoplasia secundarias a metástasis procedente de otro órgano

3.3. Procedimiento de recolección de la información

Se solicitó la autorización al CEISH (Comité de Ético e Investigación en Seres Humanos) de SOLCA núcleo Quito, para llevar a cabo el estudio en esta casa de salud. Se analizó un total de 2157 pacientes de ambos sexos diagnosticados de linfoma no Hodgkin en el Hospital SOLCA núcleo Quito, cuya fecha de diagnóstico se realizó entre enero de 2000 y diciembre de 2013 con seguimiento hasta diciembre del 2018. La información concerniente al estado vital se consiguió mediante la historia clínica y datos del registro civil.

3.4. Operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN	DIMENSIÓN	ESCALA
EDAD	Número de años cumplidos desde su nacimiento.	Años	1. Años cumplidos
SEXO	Características biológicas que definen a los seres humanos como hombre o mujer (OMS).	Sexo	1. Masculino 2. Femenino
INSTRUCCIÓN	Es el aprendizaje de aquello que se considera útil o imprescindible para la vida, valor de práctica basada esencialmente en la transmisión de conocimientos.	Número de años aprobados ...	1. Primaria 2. Secundaria 3. Superior 4. Doctorado
SOBREPESO	Es el aumento de grasa corporal que es perjudicial para la salud, IMC >25	Kg/m ²	1. Si 2. No
LUGAR DE RESIDENCIA HABITUAL	Referencia a la localización o para nombrar determinado punto sobre la superficie terrestre.	Hallazgos mediante historia clínica, ubicación en las 4 regiones del país	1. Costa 2. Sierra 3. Oriente 4. Galápagos
USO DE IMPLANTES MAMARIOS ...	Es una prótesis que se utiliza para aumentar el volumen mamario o para reconstruir una mama después de una mastectomía.	Cirugía para el aumento de senos, cambio de forma	1. Si 2. No
ANTECEDENTE DE LINFOMA NO HODGKIN EN LA FAMILIA	Familiar directo que presente historia de haber tenido formación de células malignas	Hallazgos mediante historia clínica	1. Si 2. No
EXPOSICION PREVIA A MEDICAMENTOS PARA QUIMIOTERÁPIA	Es el uso de fármacos para destruir las células cancerosas. Actúa evitando que las células cancerosas crezcan y se dividan en más células.	Información proporcionada mediante anamnesis o datos de historia clínica previa	1. Medicamentos para quimioterapia Medicamentos para artritis reumatoide 2. Metrotexate 3. Inhibidores TNF
EXPOSICIÓN A LA RADIACIÓN	La radiación ionizante es un tipo de energía liberada por los átomos en forma de ondas electromagnéticas (rayos gamma o rayos X) o partículas (partículas alfa y beta o neutrones).	Exposición laboral o mediante procedimientos médicos	1. Si 2. No
IMNUNOSUPRESIÓN E INMUNODEFICIENCIA	Disminución o anulación de la respuesta inmunológica del organismo mediante tratamiento médico.	Mediante datos de anamnesis, por hallazgos de laboratorio o diagnóstico previo	1. Quimioterapia 2. VIH

	Estado del organismo consecuente a una deficiencia funcional del sistema inmunitario de defensa.		<ol style="list-style-type: none"> 3. Síndromes Genéticos que cursan con inmunodeficiencia 4. Enfermedades Autoinmunes... 5. Bacterias con afectación al sistema MALT
OCUPACIÓN	Actividad laboral a la que dedica la mayor cantidad de tiempo (exposición laboral a derivados del benceno, sustancias petroquímicas, exposición a radiación ionizante)	Tipo de empleo u ocupación proporcionado por el paciente en la anamnesis...	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tipo de actividad que desempeña
ÍNDICE PRONÓSTICO	Determina el pronóstico de pacientes con linfomas agresivos y de alto crecimiento	Mediante escala de valoración para determinar el estadio o extensión del cáncer	<ol style="list-style-type: none"> 1. Índice IPI 2. Índice FLIPI
MEDICAMENTOS DE QUIMIOTERAPIA	Son medicamentos contra el cáncer que usualmente se inyectan en una vena o se administran por vía oral. Estos medicamentos entran al torrente sanguíneo y llegan a casi todas las áreas del organismo	Información proporcionada mediante anamnesis o datos de historia clínica previa	<ol style="list-style-type: none"> 1. CHOP 2. R – CHOP
EXAMEN FISICO Y BIOPSIA	<p>El médico o enfermero palpan masas o cualquier otra cosa que no parezcan habituales.</p> <p>Extracción de células o tejidos para que un patólogo las pueda observar al microscopio y verificar si hay signos de cáncer.</p>	<p>Predecir el diagnóstico de una enfermedad, es dirigida y específica de acuerdo a los síntomas</p> <p>Toma de una muestra representativa del tumor o ganglios afectados para estudio por patología</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No <ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No
SIGNOS Y SINTOMAS DE LINFOMA NO HODGKIN	Descritos en el marco teórico...	Hallazgos semiológicos, descritos en marco teórico...	<p>Síntomas B</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Fiebre 2. Sudoración nocturna 3. Pérdida de peso

3.5. Plan de análisis de datos

Se realizó un análisis descriptivo e inferencial, estimado la supervivencia mediante el método actuarial. La significación se obtuvo mediante la prueba Overall.

Los datos obtenidos fueron procesados mediante el programa SPSS 25 licencia PUCE.

3.6. Aspectos bioéticos

Al ser un estudio observacional, no se alterará el tratamiento de los sujetos de la investigación, además de que no se utilizará ningún tipo de información personal de los pacientes.

CAPITULO IV

4. RESULTADOS

4.1. Características Demográficas

4.1.1. Número de Pacientes

Se analizó un total de 2157 pacientes de ambos sexos diagnosticados de linfoma no Hodgkin en el Hospital SOLCA núcleo Quito, la fecha de diagnóstico se realizó entre enero de 2000 y diciembre de 2013, el seguimiento se realizó hasta diciembre de 2018.

4.1.2. Género

En el estudio se encontró que 1069 pacientes son hombres (49.6%) y 1088 pacientes son mujeres (50.4%).

4.1.3. Edad al momento del diagnóstico

Las edades que fueron encontradas al momento del diagnóstico fueron de 0 – 105 años, con una media de 54.62, una mediana de 58 años y una desviación estándar de 19.97. Se realizó una división en grupos etarios de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), observándose que en su infancia (0 – 1 años) el 1%, primera niñez (1 – 4 años) el 8%, segunda niñez (5 – 12 años) el 2.4%, adolescencia (13 – 19 años) el 3.2%, primera adultez (20 – 29 años) el 6.7%, jóvenes adultos (30 – 44 años) el 14.6%, adultez media (45 – 59 años) el 25.7%, adultez posterior (60 – 74 años) el 30.3% y senectud (75 años en adelante) el 16.1%.

4.1.4. Nivel de instrucción

Dentro del nivel de instrucción se encontró que 51.3% tienen un nivel de instrucción primaria, 25.4% secundaria, 13.3% superior, 8.5% sin ningún tipo de instrucción y tan solo 1.5% son infantes o se desconoce el nivel de educación.

4.1.5. Lugar de residencia

Al tomar el lugar de residencia actual, los pacientes con el 85.9% corresponde a la región Sierra, 10.8% a la región Costa, 3.3% al Oriente y Galápagos. El orden por provincia corresponde a: Pichincha con el 56.2% seguidor por Imbabura 8.3%, Tungurahua con el 6.1%, Santo Domingo y Cotopaxi con el 10%, Chimborazo con el 3.8%, Bolívar, Carchi y Manabí con el 6.7%, Esmeraldas, Loja y Sucumbíos con el 4.5%, al resto de provincias le corresponde un porcentaje del 4.4%.

4.1.6. Ocupación

Dentro de la ocupación de los pacientes el 35.3% correspondes a quehaceres domésticos, seguido por un 12.7% que no refirieron ningún tipo de ocupación, 8.2% corresponde a agricultores y jardineros, 6.9% corresponde a jubilados que no especifican su ocupación anterior, el 6% a estudiantes, el 3% a choferes, el 2.8% a empleados administrativos, el 25.1% restante está dividido entre: auxiliares de enfermería, abogados, médicos, odontólogos, etc.

4.1.7. Consumo de tabaco

Dentro del consumo de tabaco se encontró una media de 4.43 con una desviación estándar de 37.45. El 58.4% refirieron nunca haber consumido tabaco, el 23.3% se desconoce si consume o consumió alguna vez tabaco, el 11.2% correspondió al consumo actual de tabaco, el 3.9% fueron consumidores, el 2.6% consumidores ocasionales y el 0.3% fumadores pasivos.

4.1.8. Consumo de alcohol

Dentro del consumo de alcohol se encontró una media de 4.71 con una desviación estándar de 37.45. El 53.3% no presentan historial de consumo de alcohol, el 23.2% no se conoce si consumen o consumieron bebidas alcohólicas, el 12.4% son consumidores al momento del diagnóstico, el 8.1% son consumidores ocasionales, 2.5% tienen historial de consumo y tan solo 0.2% no se cuentan con datos.

4.1.9. Antecedentes Familiares y Personales

El 74% de los pacientes en el presente estudio no presentan antecedentes familiares de cáncer de ningún tipo, 26% de los pacientes si presentan antecedentes de cáncer en algún miembro de su familia. El 3.7% presentaron antecedentes personales de algún tipo de cáncer o enfermedad previo o posterior al diagnóstico de linfoma no Hodgkin y el 96.3% no presentaron ningún tipo de neoplasia o enfermedad de importancia previo o posterior al diagnóstico.

4.1.10. Tipo de Linfoma no Hodgkin

De los pacientes diagnosticados de linfoma no Hodgkin el 49% presentaron linfoma maligno de células B grandes difuso SAI, el 13.4% mostraron linfoma maligno no Hodgkin SAI, el 5.8% manifestaron linfoma maligno SAI, el 5.3% de los pacientes tuvieron linfoma folicular, el 4.5% presentaron linfoma maligno linfocítico de células B, el 3.7% mostraron linfoma de células T periféricas SAI, el 2.4% tuvieron linfoma maligno de células pequeñas y grandes mezcladas difuso, el 2.4% presentaron linfoma de Burkitt, el restante 13.5% mostraron otro tipo de linfoma no Hodgkin.

4.1.11. Sintomatología

La sintomatología que presentaron los pacientes en el estudio fue 28.8% para la sintomatología B, 16% no presentó la triada sintomatológica del linfoma no Hodgkin y el 55.2% no hay datos

4.1.12. Localización

En los sitios de localización primaria del linfoma no Hodgkin se encontró que el 41.9% tuvieron ganglios linfáticos regionales múltiples, 13.2% presentaron ganglios linfáticos cabeza, cara y cuello, en el 5.7% la localización fue en estómago, 4.6% se localizaron ganglios linfáticos intraabdominales, el 4.1% se encontró en amígdala palatina SAI, 3.7% se ubicó en ganglios linfáticos sin especificar el sitio, en el 2.2% se halló en las fosas nasales, en el 2% se delimitó en los ganglios linfáticos regionales inguinales y

extremidades inferiores, 1.2% se situó en los ganglios linfáticos de axila y extremidad superior, 21.2% lo ocuparon otras localizaciones

4.1.13. Estadio

En estadio clínico del linfoma no Hodgkin el 18.5% corresponde al estadio X (es decir, con una masa ganglionar \geq a 10 cm detectado por técnica de imagen o exploración física, masa de bulky), 13.6% al estadio IV, el 10.8% al estadio IIIB, 9.9% al estadio II, 9.1% al estadio III, 8.7% al estadio IVB, 6.6% al estadio I, 5.1% al estadio IIB, en lo que corresponde al resto de estadios suma un 17.7%

4.1.14. Grado de diferenciación histológica

Dentro de los grados de diferenciación el grado 5 (células B precursoras, pre B y células B) presentó el 56.3%, el grado 9 (tipo de células no determinadas, no indicado o no aplicable) mostró el 30.5%, el grado 5 (células T) tuvo el 11.4%, el grado 7 (células nulas, no T, no B) obtuvo el 1.2% y el grado 8 (células NK) presentó 0.7%.

4.1.15. Zonas de infiltración

En los sitios de infiltración se encontró que el 4.5% se localizó como un tumor maligno de bronquios o pulmón, en el 3.3% se ubicó como un tumor maligno del sistema nervioso central, en el 2.3% se encontró un carcinoma de células hepáticas, en el 1.4% se halló un tumor maligno del peritoneo, en el 1.3% se ubicó como un tumor maligno de la pleura, en el 1% se presentó como un tumor maligno de huesos y articulaciones, 7.3% lo ocuparon otras localizaciones.

4.1.16. Tiempo de vida

El tiempo de vida en meses de los pacientes fueron de 0 – 231 meses, con una media de 56.04, una mediana de 34 meses y una desviación estándar de 58.91.

4.1.17. Lugar de diagnóstico y/o tipo de tratamiento

En cuanto al lugar donde se efectuó el diagnóstico y/o el tipo de tratamiento que fue empleado, se encontró que el 40.8% se diagnosticó fuera de SOLCA y la decisión de tratamiento o de no tratamiento se realizó en SOLCA, el 30.6% se diagnosticó y la decisión de tratamiento o de no tratamiento se realizó en SOLCA, el 9.5% se diagnosticó fuera de SOLCA y se realizó tratamiento específico fuera de SOLCA (quimio, radioterapia, otros), el 7.6% se diagnosticó y tratamiento se realizó fuera de SOLCA y solo acudió por recaída, el 2.1% se diagnosticó fuera de SOLCA y parte del tratamiento se realizó en SOLCA, el 9.4% mostró otros lugares de diagnóstico y tratamiento.

4.1.18. Tratamiento

- **Tratamiento curativo recibido en SOLCA:** el 34.1% de los pacientes fueron tratados con quimioterapia, 11.1% con radioterapia, 8.8% se los trató con una combinación de radioterapia + quimioterapia, con el 5.8% se usó dos sesiones de quimioterapia, 2.8% se empleó una combinación de quimioterapia + rituximab, con el 1.9% se manejó 2 sesiones de quimioterapia + radioterapia, 3.5% de las modalidades de tratamiento fue una mezcla entre radioterapia, quimioterapia y rituximab, del 32.1% se desconoce la modalidad de tratamiento empleado.
- **Tratamiento no curativo:** con el 6.4% de los pacientes se empleó terapia dirigida, el 2.7% recibió únicamente radioterapia, el 1.1% recibió una combinación de radioterapia + terapia dirigida, el 0.8% se le practicó un procedimiento quirúrgico, el 0.5% se manejó con quimioterapia, al 0.8% se empleó una mezcla de cirugía, tratamiento clínico, quimioterapia, radioterapia, terapia dirigida y rituximab, el 87.7% se desconoce la modalidad de tratamiento empleado.
- **Tratamiento por fuera de SOLCA:** el 12.7% de los pacientes recibió quimioterapia, 0.5% se lo manejó con una combinación de quimioterapia + rituximab, 0.3% se le practicó cirugía, 0.3% recibió quimioterapia + radioterapia, 0.3% fue tratada con una combinación de cirugía, quimioterapia, radioterapia y rituximab, el 85.8% se desconoce la modalidad de tratamiento empleado.
- **Razones por las cuales no recibieron tratamiento:** el 5.5% de los pacientes falleció antes de recibir una propuesta de tratamiento, al 3.4% se tomó la decisión

de no tratarlo por enfermedad avanzada o por tratamiento de recurrencia, el 3.3% solo recibió el tratamiento inicial fuera de SOLCA, el 3% se le proporcionó solo tratamiento paliativo, el 1.9% de los pacientes abandonó SOLCA antes de una propuesta de tratamiento, el 1.4% solo acudió por exámenes, 0.1% no se le proporcionó tratamiento por comorbilidades, 81.4% no se conocen las razones por la que no se le proporcionó tratamiento.

- **Razones de rechazo del tratamiento:** el 3.2% de los pacientes en el estudio no se le administró quimioterapia porque el tutor o el paciente lo rechazaron, 1.2% se le recomendó la quimioterapia, pero se desconoce si fue administrada, 0.6% no se administró la quimioterapia por fallecimiento o abandono antes de planificar el tratamiento, 0.6% no se le realizó radioterapia porque el tutor o el paciente lo rechazaron.

4.1.19. Estado del tratamiento

En cuanto al estado del tratamiento se encontró que el 78.7% el tratamiento se completó, en el 9.1% el tratamiento fue incompleto por abandono, en el 6.4% se completó el tratamiento por transferencia, el 5.7% el tratamiento es incompleto.

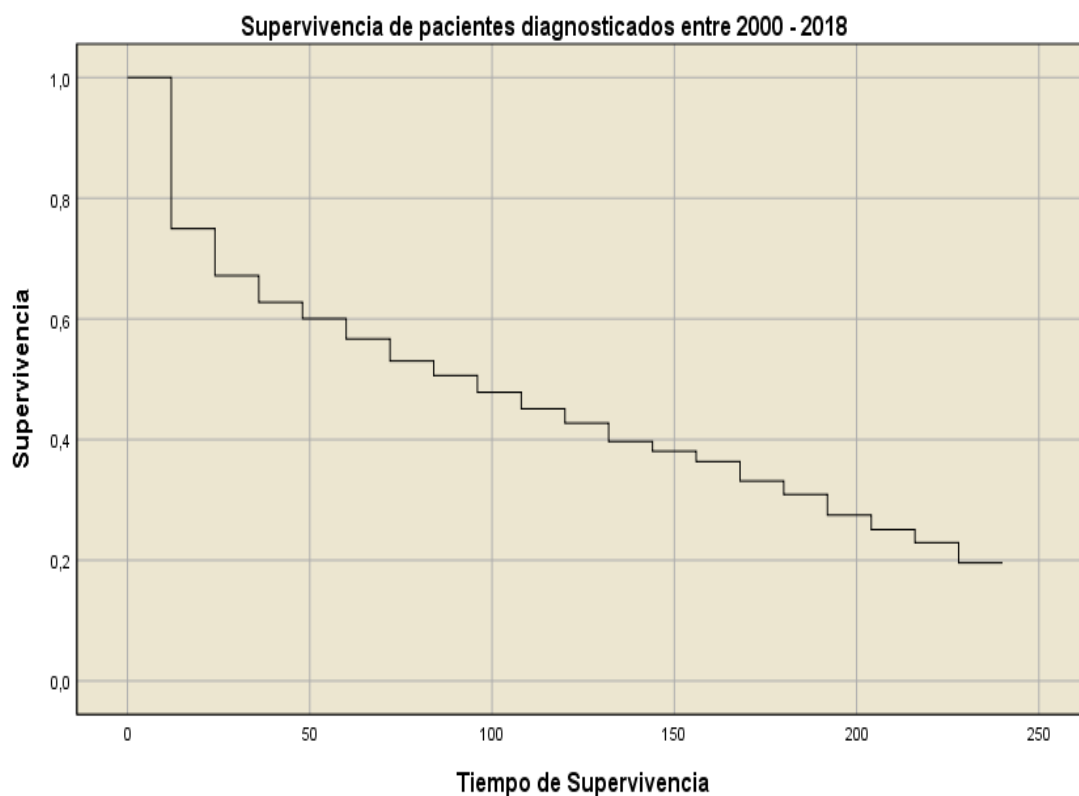
4.1.20. Causa de fallecimiento

El 50.5% (1089 pacientes) ya han fallecido. Entre las causas del fallecimiento destacó que el 41.4% fue por neoplasias malignas, declaradas o presuntas de ser primarias de tejidos linfoides, en el 7.7 % los síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos y de laboratorio fueron la causa del fallecimiento, en el 4.2% se destacó como causa a las neoplasias malignas secundarias y de enfermedades, en el 1.9% se debió a neoplasias digestivas, el 3% fueron por causas como causas externas de morbilidad y mortalidad, tumores in situ, neoplasias malignas, etc.

4.2. Supervivencia Global

El promedio de vida a los 4 años posteriores al diagnóstico fue del 64.4%. La supervivencia global de los pacientes en el estudio a los 5 años del 53%. A los 10 años del 40% y a los 15 años del 27%, mientras que el 22% de los pacientes superaron los 15 años de vida, se muestra gráficamente a continuación:

Gráfico 1. Supervivencia de pacientes con linfoma no Hodgkin diagnosticados



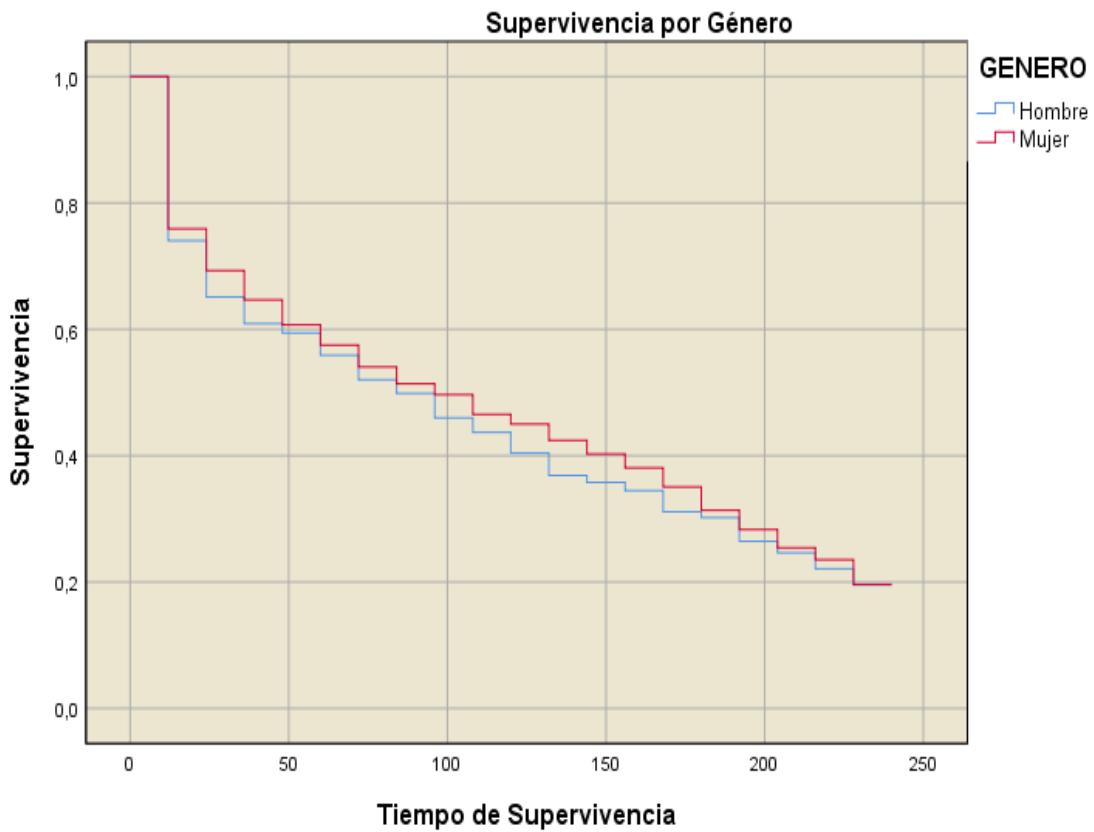
Fuente: Unidad de Oncología del Hospital SOLCA periodo 2000 – 2018

Elaborado por: Carlos Revelo

4.2.1. Supervivencia por género

La supervivencia para los pacientes del género masculino a los 5 años fue del 52%, a los 10 años del 37%, a los 15 años del 26%. Para el género femenino a los 5 años fue del 54%, a los 10 años del 42%, a los 15 años fue del 28%, se muestra gráficamente a continuación:

Gráfico 2. Supervivencia por género



Fuente: Unidad de Oncología del Hospital SOLCA periodo 2000 – 2018

Elaborado por: Carlos Revelo

Valor de P: 0.109

4.2.2. Supervivencia según etapas del ciclo vital OMS

Tomando la clasificación de la OMS para grupos etarios se elaboró esta tabla con la supervivencia a los 5, 10 y 15 años:

Tabla 13. Supervivencia según etapas del ciclo vital OMS

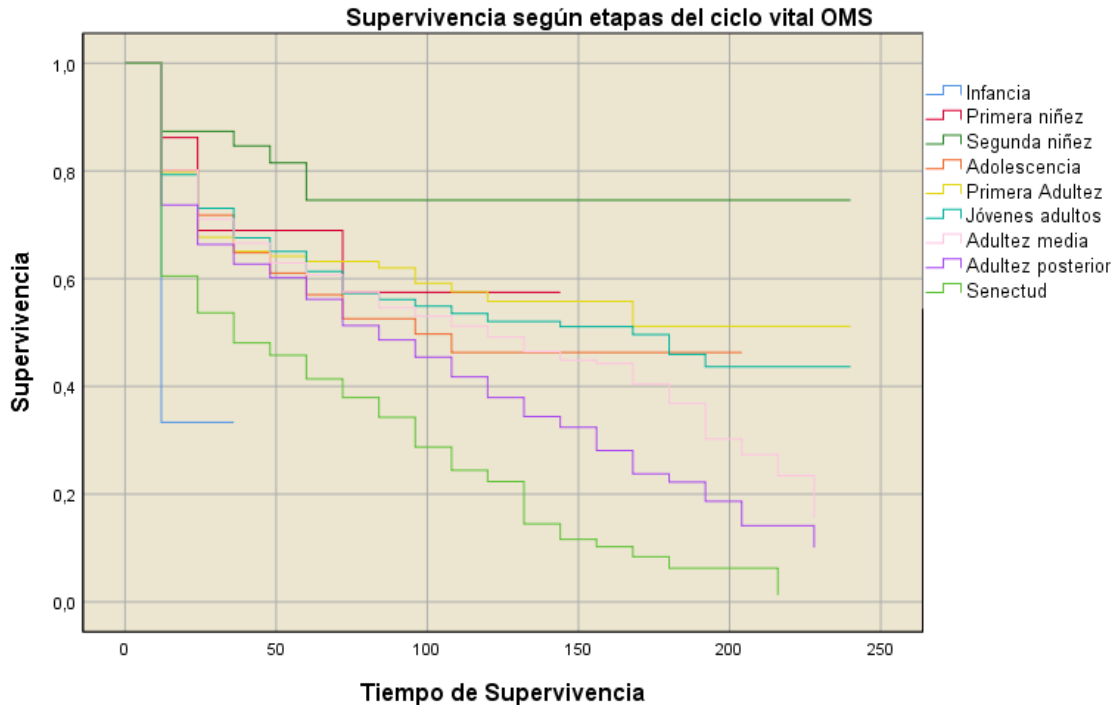
	5 años	10 años	15 años
Infancia	33% (2 años)		
Primera niñez	57%	57%	
Segunda niñez	75%	75%	75%
Adolescencia	53%	46%	46%
Primera adultez	63%	56%	51%
Jóvenes adultos	57%	52%	44%
Adultez media	58%	46%	30%
Adultez posterior	51%	34%	19%
Senectud	38%	14%	6%

Fuente: Unidad de Oncología del Hospital SOLCA periodo 2000 – 2018

Elaborado por: Carlos Revelo

En el siguiente grafico se puede apreciar la supervivencia por ciclo vital de la OMS:

Gráfico 3. Supervivencia según etapas del ciclo vital OMS



Fuente: Unidad de Oncología del Hospital SOLCA periodo 2000 – 2018

Elaborado por: Carlos Revelo

Valor de P: <0.05

4.2.3. Supervivencia por nivel de instrucción

Tomando en cuenta el nivel de instrucción, así como de los pacientes de los que no se pudo obtener esa información se determinó la supervivencia en el lapso de 5 a 15 años posteriores al diagnóstico:

Tabla 14. Supervivencia por nivel de instrucción

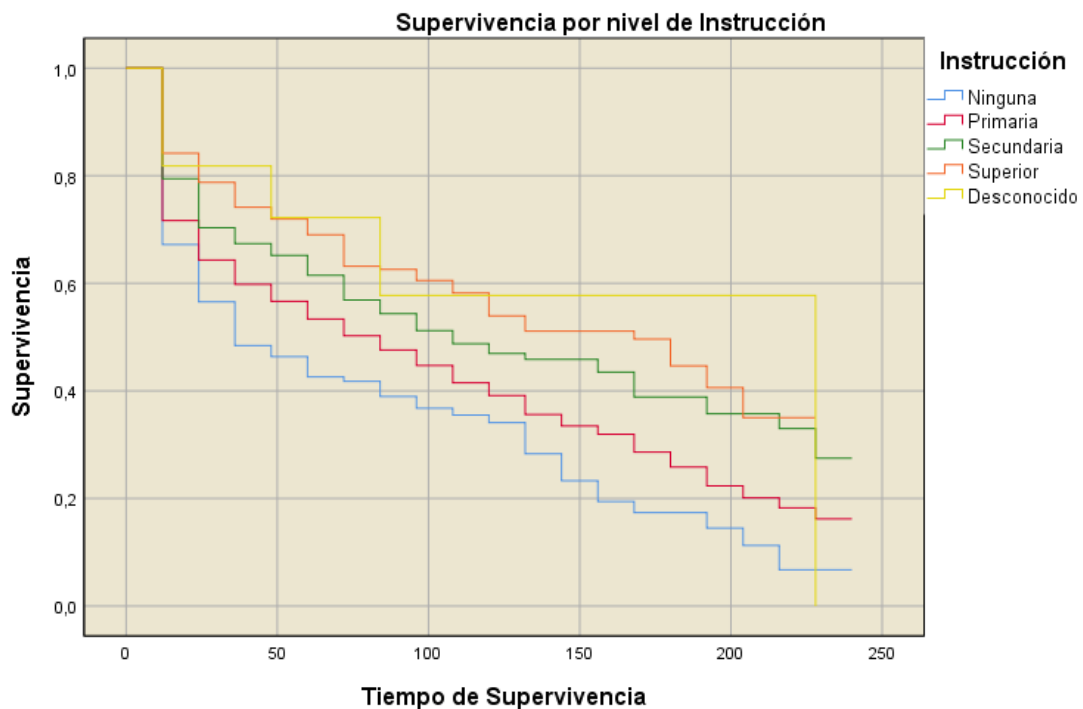
	5 años	10 años	15 años
Sin ninguna Instrucción	40%	28%	14%
Primaria	50%	36%	22%
Secundaria	57%	46%	36%
Superior	63%	51%	41%
Desconocido	72%	58%	58%

Fuente: Unidad de Oncología del Hospital SOLCA periodo 2000 – 2018

Elaborado por: Carlos Revelo

A continuación, se puede observar gráficamente la supervivencia por nivel de instrucción:

Gráfico 4. Supervivencia por nivel de instrucción



Fuente: Unidad de Oncología del Hospital SOLCA periodo 2000 – 2018

Elaborado por: Carlos Revelo

Valor de P: <0.05

4.2.4. Supervivencia por el riesgo de la ocupación

Se tomó la clasificación de riesgo laboral del Ministerio del Trabajo y Riesgos Laborales de España para realizar la agrupación y determinar la supervivencia:

Tabla 15. Supervivencia por el riesgo de la ocupación

	5 años	10 años	15 años
Químicos	44%	36%	13%
Físicos	57%	46%	38%
Biológicos	54%	38%	31%
Q, F, B	53%	40%	26%
Inhalatorios	65%	65%	65%
Se desconoce	48%	30%	17%

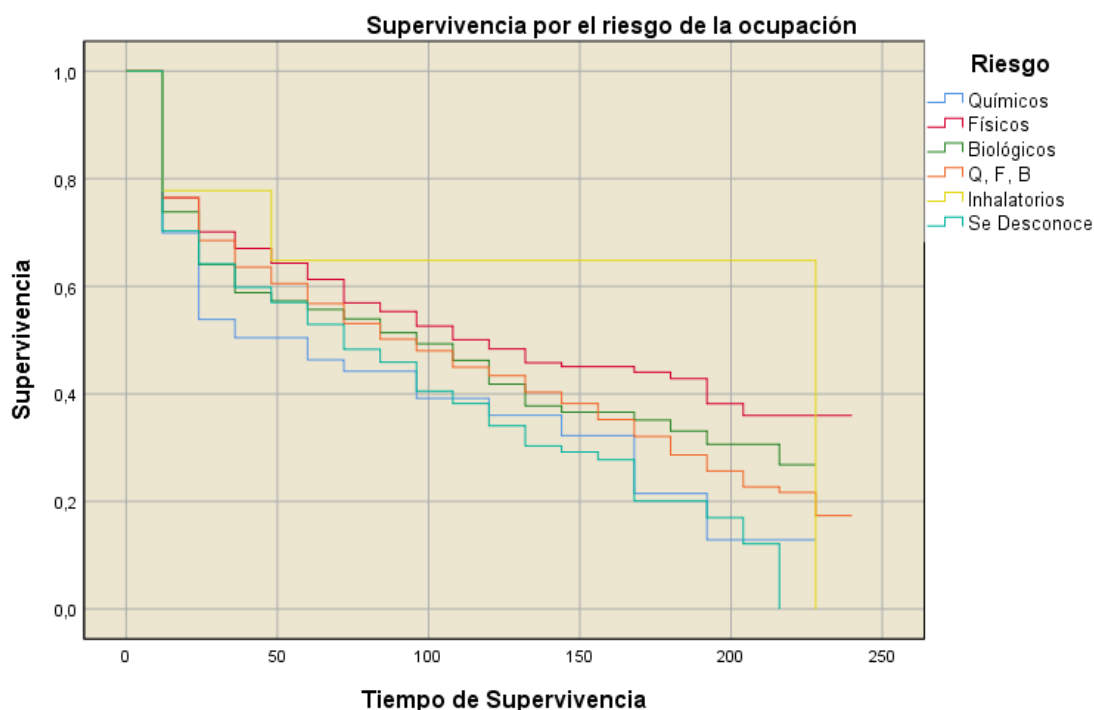
Fuente: Unidad de Oncología del Hospital SOLCA periodo 2000 – 2018

Elaborado por: Carlos Revelo

* Q, F, B (riesgos químicos, físicos y biológicos)

A continuación, se puede observar gráficamente la supervivencia por el riesgo de la ocupación:

Gráfico 5. Supervivencia por el riesgo de la ocupación



Fuente: Unidad de Oncología del Hospital SOLCA periodo 2000 – 2018

Elaborado por: Carlos Revelo

Valor de P: 0.073

4.2.5. Supervivencia por provincias

En la siguiente tabla se puede apreciar la supervivencia de los pacientes según la provincia de residencia habitual:

Tabla 16. Supervivencia por provincias

	5 años	10 años	15 años
Azuay	44%	44%	44%
Bolívar	42%	26%	6%
Cachi	49%	25%	20%
Cotopaxi	42%	32%	26%
Chimborazo	52%	42%	32%
El Oro	45%	15%	
Esmeraldas	46%	32%	11%
Guayas	72%	17%	
Imbabura	55%	49%	37%
Loja	56%	38%	23%
Los Ríos	26%	13%	13%
Manabí	41%	31%	19%
Napo	78%	47%	47%
Pastaza	46%	46%	
Pichincha	55%	43%	30%
Tungurahua	52%	32%	25%
Sucumbíos	31%	23%	
Orellana	42%	28%	
Santo Domingo	59%	38%	28%

Fuente: Unidad de Oncología del Hospital SOLCA periodo 2000 – 2018

Elaborado por: Carlos Revelo

Valor de P: 0.039

4.2.6. Supervivencia por regiones, regiones agrícolas, regiones, volcánicas, etnias, Oleoducto de Crudos Pesados (OCP), frontera norte

Se realizó una clasificación de acuerdo a regiones geográficas del Ecuador, así como en las regiones de mayor asentamiento indígena y afro ecuatorianos y a factores de riesgo en regiones volcánicas, de agricultura, regiones por donde cruza el Oleoducto de Crudos Pesados y provincias de la frontera norte debido a las fumigaciones realizadas en esas zonas por plantaciones de cocaína:

Tabla 17. Supervivencia regiones, regiones agrícolas, volcánicas, etnias, OCP, frontera norte

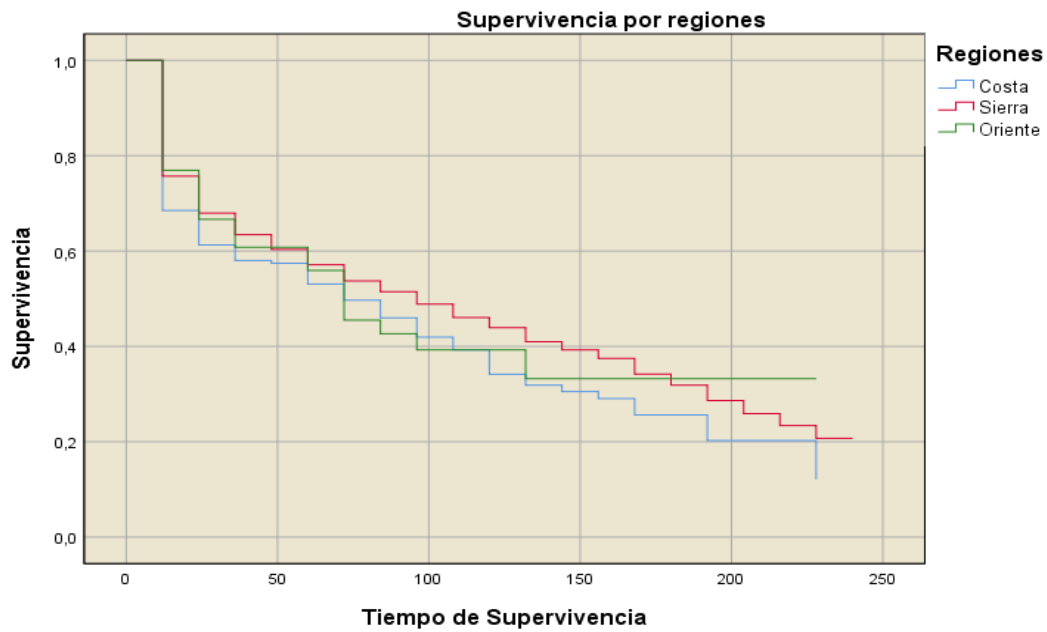
	5 años	10 años	15 años
Costa	50%	32%	20%
Sierra	54%	41%	29%
Oriente	46%	33%	33%
Regiones Agrícolas	53%	40%	27%
Resto de Provincias	53%	38%	29%
Regiones Productoras de Papa	49%	33%	26%
Resto de Provincias	54%	41%	28%
Provincias Indígenas	50%	38%	28%
Resto de Provincias	54%	40%	28%
Provincias Afro ecuatorianas	51%	37%	27%
Resto de Provincias	54%	40%	28%
Provincias Volcánicas	54%	42%	30%
Resto de Provincias	49%	31%	19%
Regiones del OCP	55%	42%	29%
Resto de Provincias	50%	36%	25%
Regiones Frontera Norte	44%	26%	18%
Resto de Provincias	54%	41%	28%

Fuente: Unidad de Oncología del Hospital SOLCA periodo 2000 – 2018

Elaborado por: Carlos Revelo

A continuación, se puede observar gráficamente la supervivencia por regiones del Ecuador:

Gráfico 6. Supervivencia por regiones



Fuente: Unidad de Oncología del Hospital SOLCA periodo 2000 – 2018

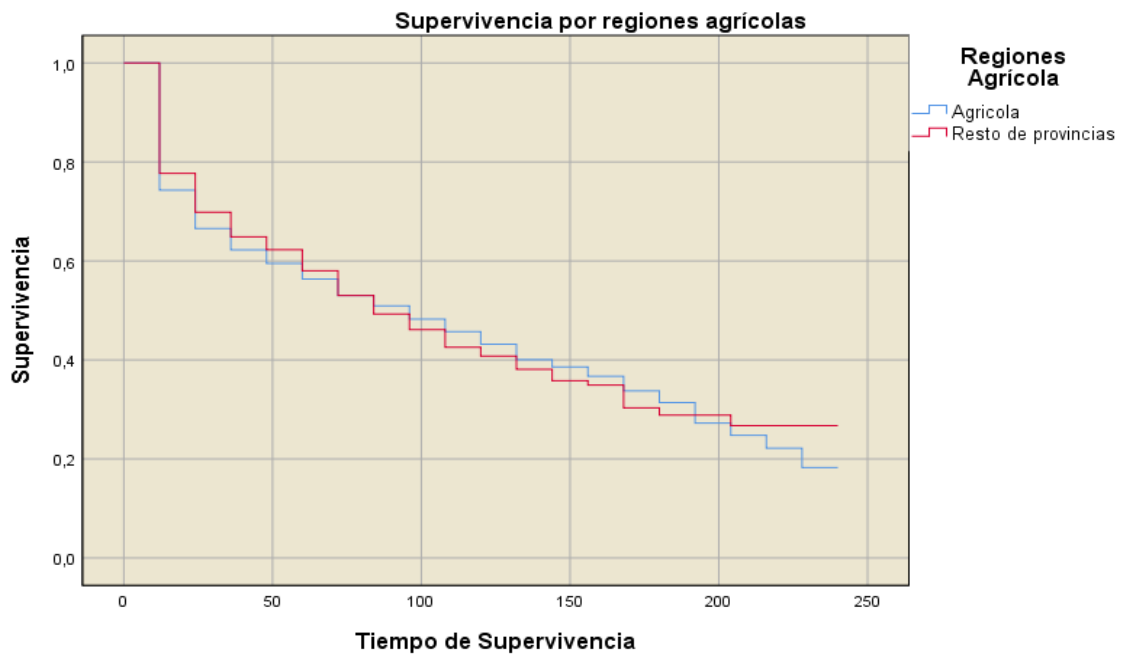
Elaborado por: Carlos Revelo

Valor de P: 0.132

A continuación, se puede observar gráficamente la supervivencia por regiones agrícolas:

Gráfico 7. Supervivencia por regiones agrícolas

Fuente: Unidad de Oncología del Hospital SOLCA periodo 2000 – 2018

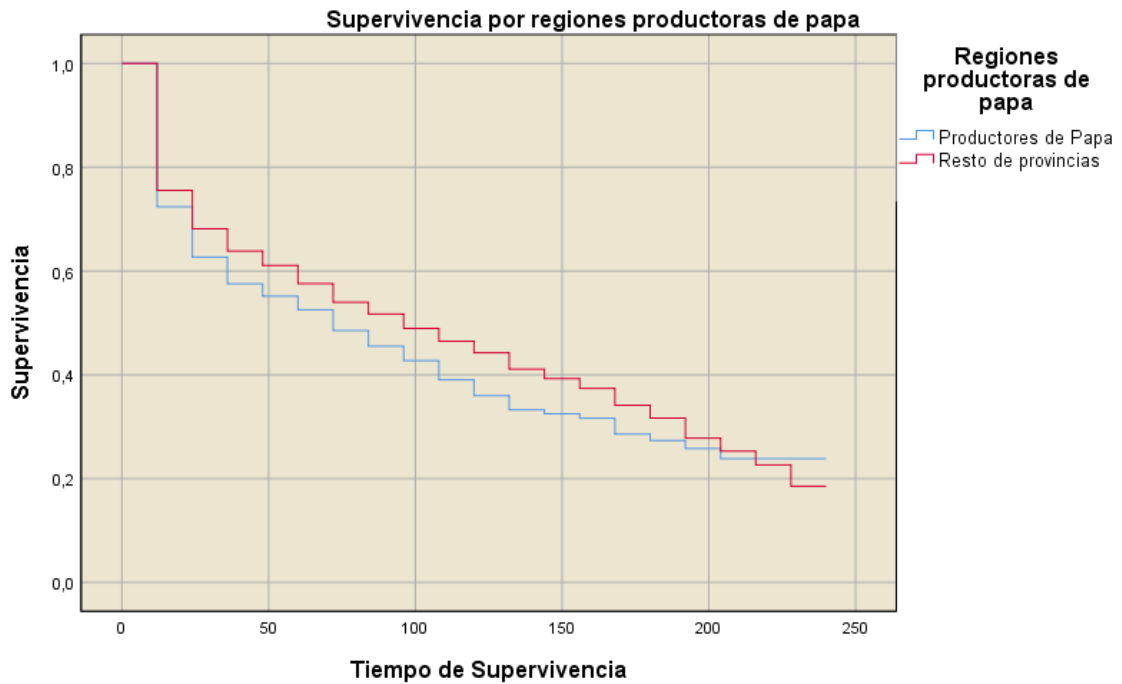


Elaborado por: Carlos Revelo

Valor de P: 0.263

A continuación, se puede observar gráficamente la supervivencia por regiones productoras de papa:

Gráfico 8. Supervivencia por regiones productoras de papa



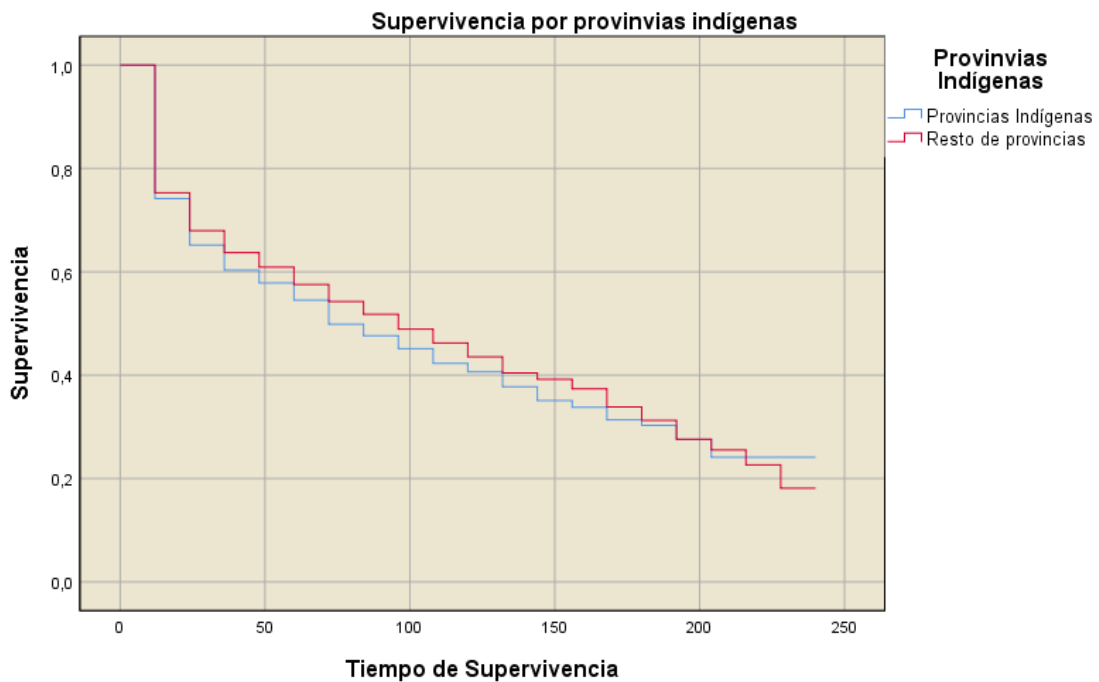
Fuente: Unidad de Oncología del Hospital SOLCA periodo 2000 – 2018

Elaborado por: Carlos Revelo

Valor de P: 0.054

A continuación, se puede observar gráficamente la supervivencia por regiones indígenas:

Gráfico 9. Supervivencia por provincias indígenas



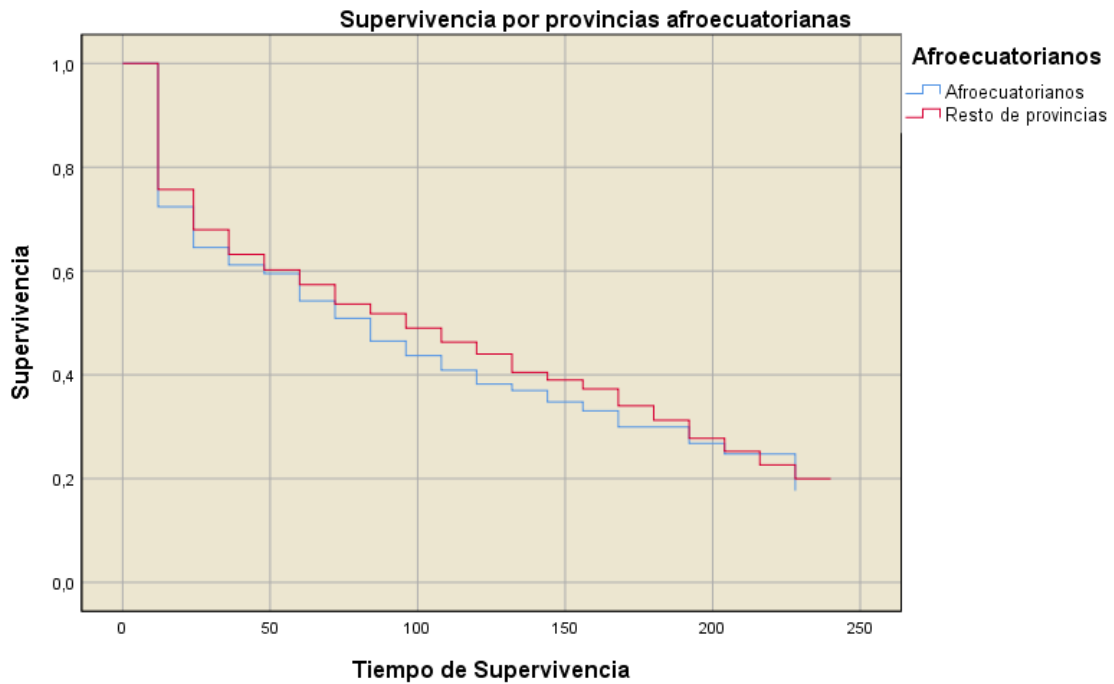
Fuente: Unidad de Oncología del Hospital SOLCA periodo 2000 – 2018

Elaborado por: Carlos Revelo

Valor de P: 0.397

A continuación, se puede observar gráficamente la supervivencia por regiones afro ecuatorianas:

Gráfico 10. Supervivencia por provincias afro ecuatorianas



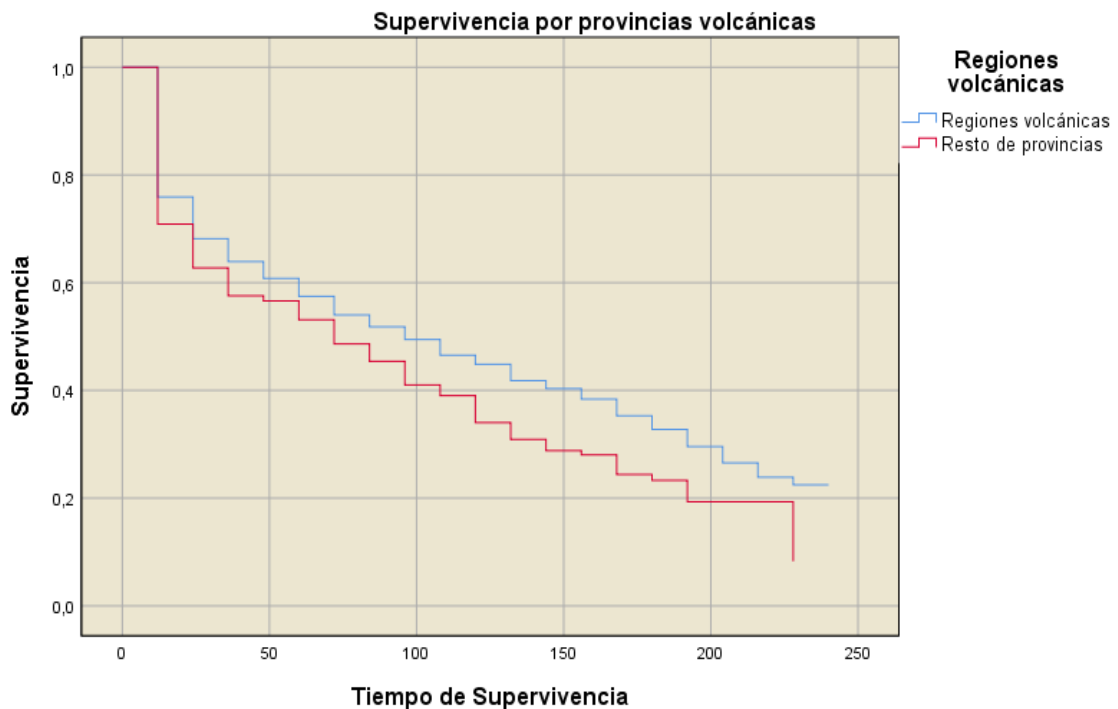
Fuente: Unidad de Oncología del Hospital SOLCA periodo 2000 – 2018

Elaborado por: Carlos Revelo

Valor de P: 0.192

A continuación, se puede observar gráficamente la supervivencia por regiones volcánicas:

Gráfico 11. Supervivencia por regiones volcánicas



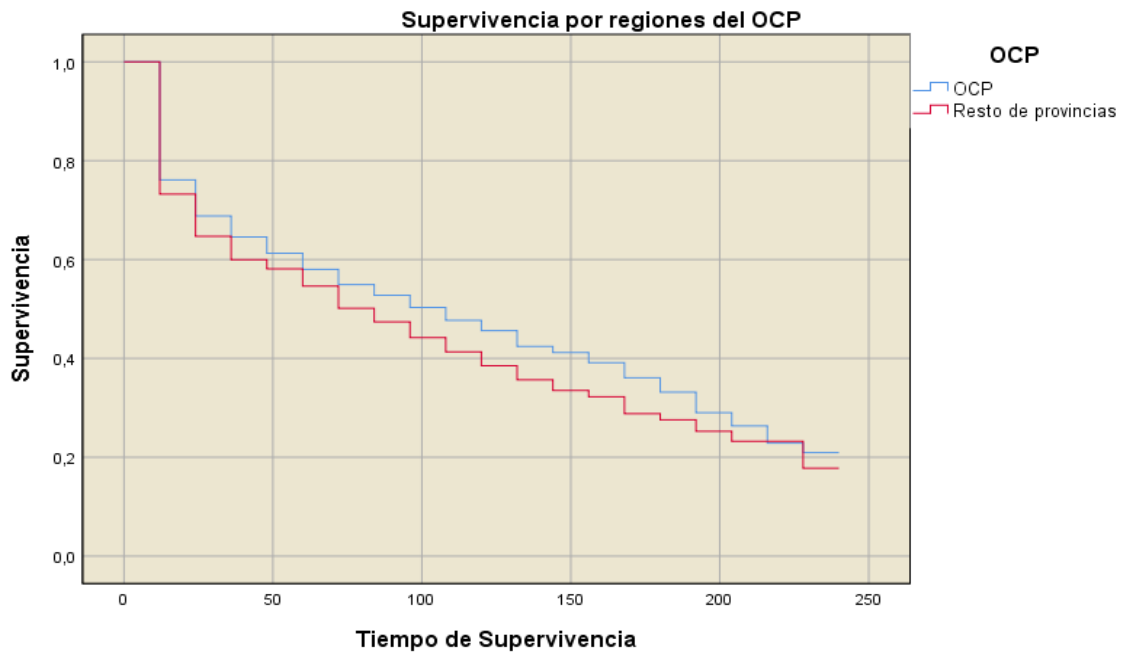
Fuente: Unidad de Oncología del Hospital SOLCA periodo 2000 – 2018

Elaborado por: Carlos Revelo

Valor de P: 0.012

A continuación, se puede observar gráficamente la supervivencia por regiones del Oleoducto de Crudos Pesados:

Gráfico 12. Supervivencia por regiones del Oleoducto Crudos Pesados



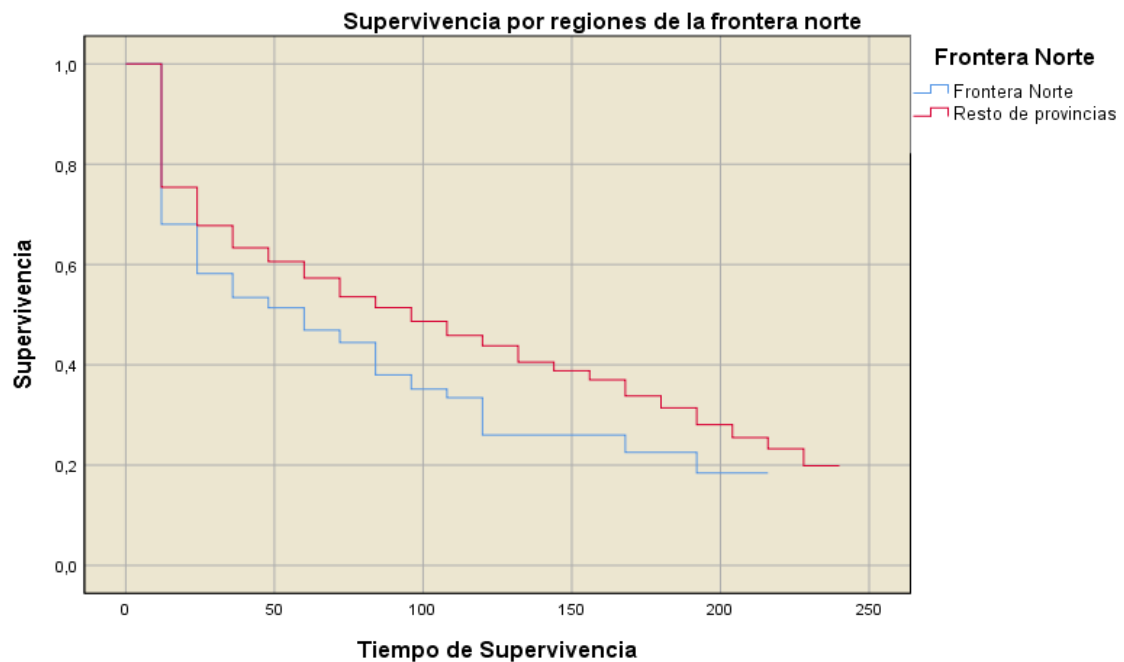
Fuente: Unidad de Oncología del Hospital SOLCA periodo 2000 – 2018

Elaborado por: Carlos Revelo

Valor de P: 0.061

A continuación, se puede observar gráficamente la supervivencia por regiones de la frontera norte:

Gráfico 13. Supervivencia por regiones de la frontera norte



Fuente: Unidad de Oncología del Hospital SOLCA periodo 2000 – 2018

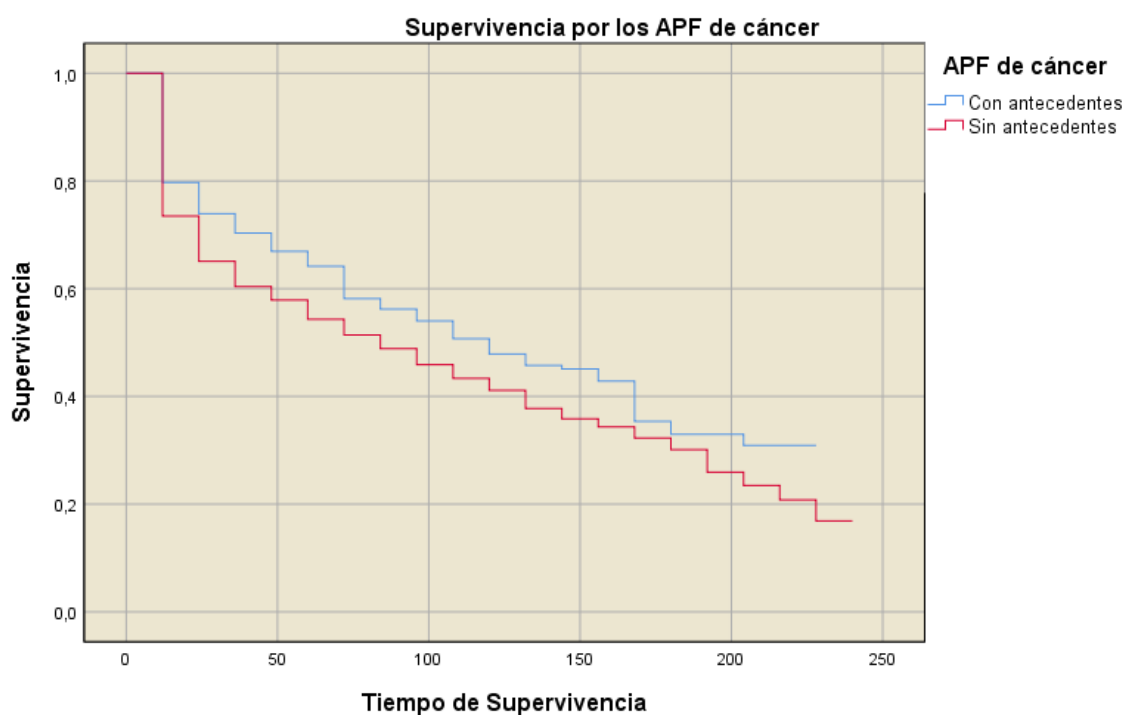
Elaborado por: Carlos Revelo

Valor de P: 0.01

4.2.7. Supervivencia por antecedentes familiares de cáncer

La supervivencia por los antecedentes familiares de cáncer se encontró que a los 5 años la supervivencia fue del 58%, a los 10 años del 46% y a los 15 años del 33%, mientras que los que no presentaron antecedentes familiares la supervivencia fue a los 5 años fue del 51%, a los 10 años del 38% y a los 15 años del 26%, se muestra gráficamente a continuación:

Gráfico 14. Supervivencia por los APF de cáncer



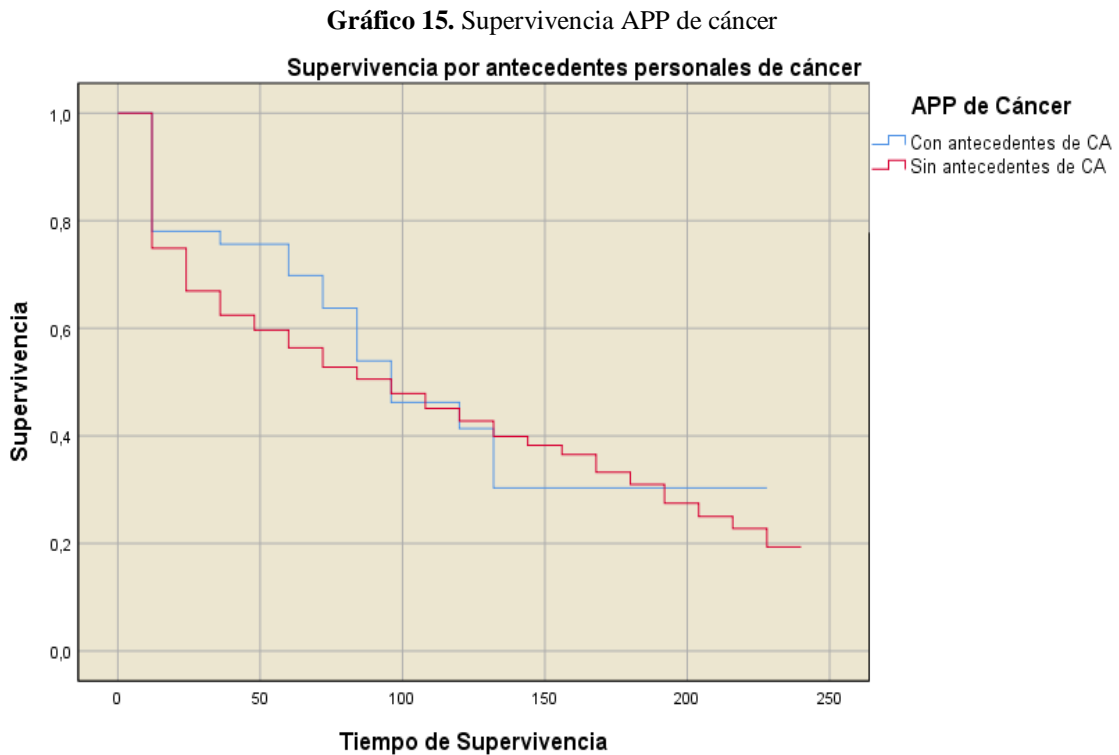
Fuente: Unidad de Oncología del Hospital SOLCA periodo 2000 – 2018

Elaborado por: Carlos Revelo

Valor de P: 0.01

4.2.8. Supervivencia por antecedentes personales de cáncer

La supervivencia por los antecedentes personales de cáncer se encontró que a los 5 años la supervivencia fue del 64%, a los 10 años del 30% y a los 15 años del 30%, mientras que los que no presentaron antecedentes personales la supervivencia fue a los 5 años fue del 53%, a los 10 años del 40% y a los 15 años del 27%, se muestra gráficamente a continuación:



Fuente: Unidad de Oncología del Hospital SOLCA periodo 2000 – 2018

Elaborado por: Carlos Revelo

Valor de P: 0.234

4.2.9. Supervivencia por comorbilidades

Se tomó en consideración las comorbilidades más prevalentes en Ecuador para determinar su asociación con la supervivencia en pacientes con linfoma no Hodgkin:

Tabla 18. Supervivencia por los tipos más prevalentes de cáncer

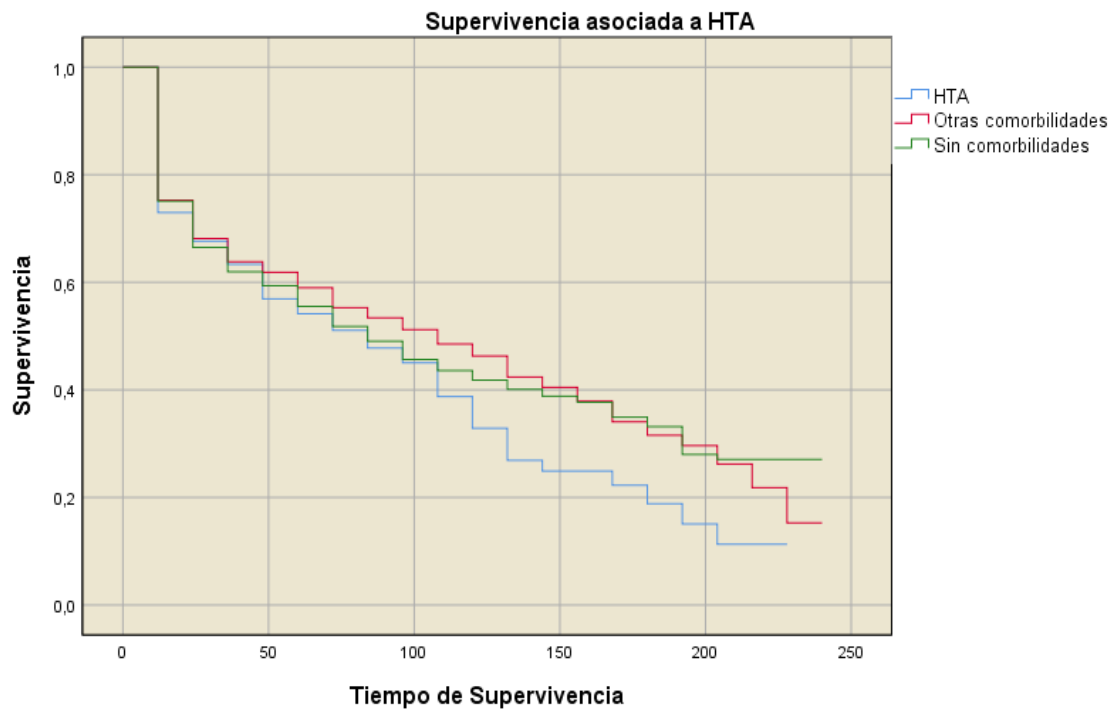
	5 años	10 años	15 años
Hipertensión arterial	51%	27%	15%
Otras comorbilidades	55%	42%	30%
Sin comorbilidad	52%	40%	28%
Diabetes mellitus 2	53%	27%	14%
Otras comorbilidades	54%	40%	28%
Sin comorbilidades	52%	40%	28%
Hipotiroidismo	57%	22%	
Otras comorbilidades	54%	40%	27%
Sin comorbilidades	52%	40%	28%

Fuente: Unidad de Oncología del Hospital SOLCA periodo 2000 – 2018

Elaborado por: Carlos Revelo

A continuación, se puede observar gráficamente la supervivencia asociada a hipertensión arterial:

Gráfico 16. Supervivencia asociada a Hipertensión arterial



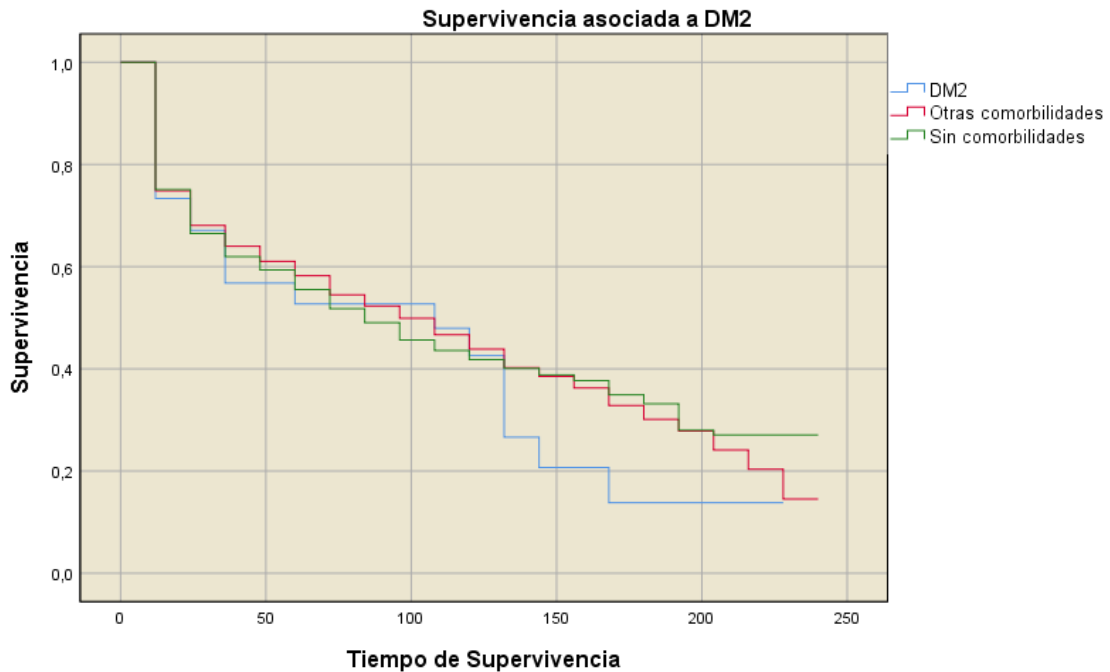
Fuente: Unidad de Oncología del Hospital SOLCA periodo 2000 – 2018

Elaborado por: Carlos Revelo

Valor de P: 0.596

A continuación, se puede observar gráficamente la supervivencia por el riesgo de la ocupación:

Gráfico 17. Supervivencia asociada a Diabetes mellitus 2



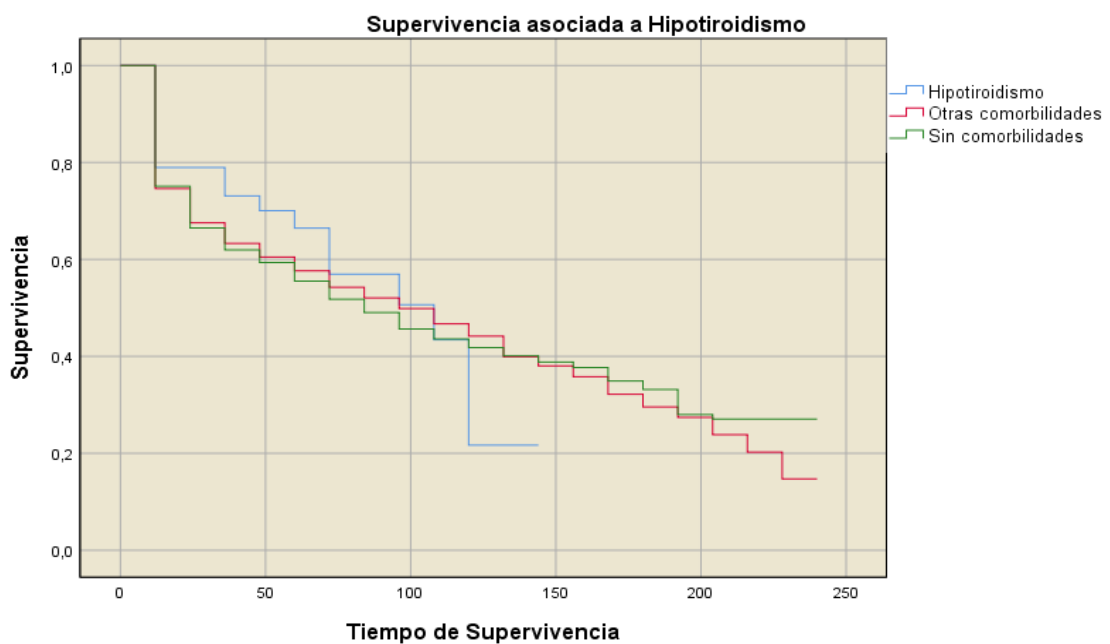
Fuente: Unidad de Oncología del Hospital SOLCA periodo 2000 – 2018

Elaborado por: Carlos Revelo

Valor de P: 0.713

A continuación, se puede observar gráficamente la supervivencia asociada a hipotiroidismo:

Gráfico 18. Supervivencia asociada a Hipotiroidismo



Fuente: Unidad de Oncología del Hospital SOLCA periodo 2000 – 2018

Elaborado por: Carlos Revelo

Valor de P: 0.535

4.2.10. Supervivencia por consumo de tabaco

Se tomó en consideración el consumo o no de tabaco para determinar su asociación como factor de riesgo y determinar su influencia en la supervivencia:

Tabla 19. Supervivencia por consumo de tabaco

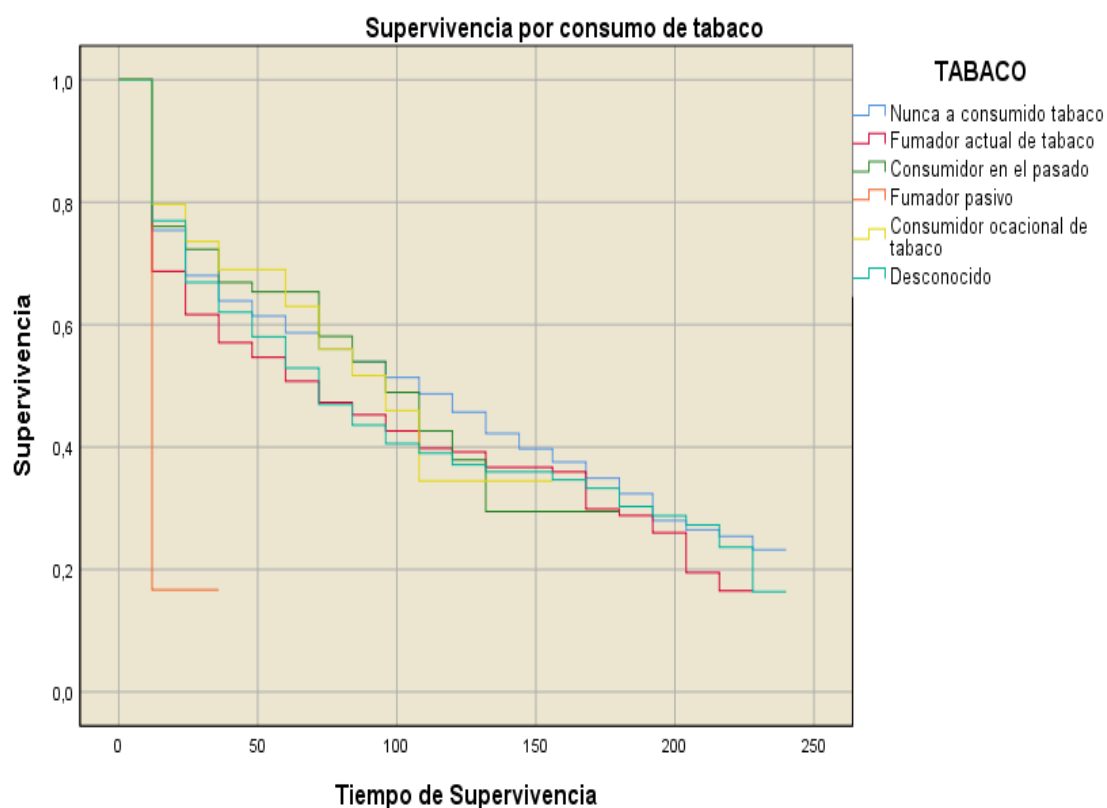
	5 años	10 años	15 años
Nunca	56%	42%	28%
Fumadores actuales	47%	37%	26%
Consumidores en el pasado	58%	29%	
Consumidores ocasionales	56%	34%	
Desconocido	47%	36%	29%

Fuente: Unidad de Oncología del Hospital SOLCA periodo 2000 – 2018

Elaborado por: Carlos Revelo

A continuación, se puede observar gráficamente la supervivencia por consumo de tabaco:

Gráfico 19. Supervivencia por consumo de tabaco



Fuente: Unidad de Oncología del Hospital SOLCA periodo 2000 – 2018

Elaborado por: Carlos Revelo

Valor de P: 0.013

4.2.11. Supervivencia por consumo de alcohol

Se tomó en consideración el consumo o no de alcohol para determinar su asociación como factor de riesgo y determinar su influencia en la supervivencia:

Tabla 20. Supervivencia por consumo de tabaco

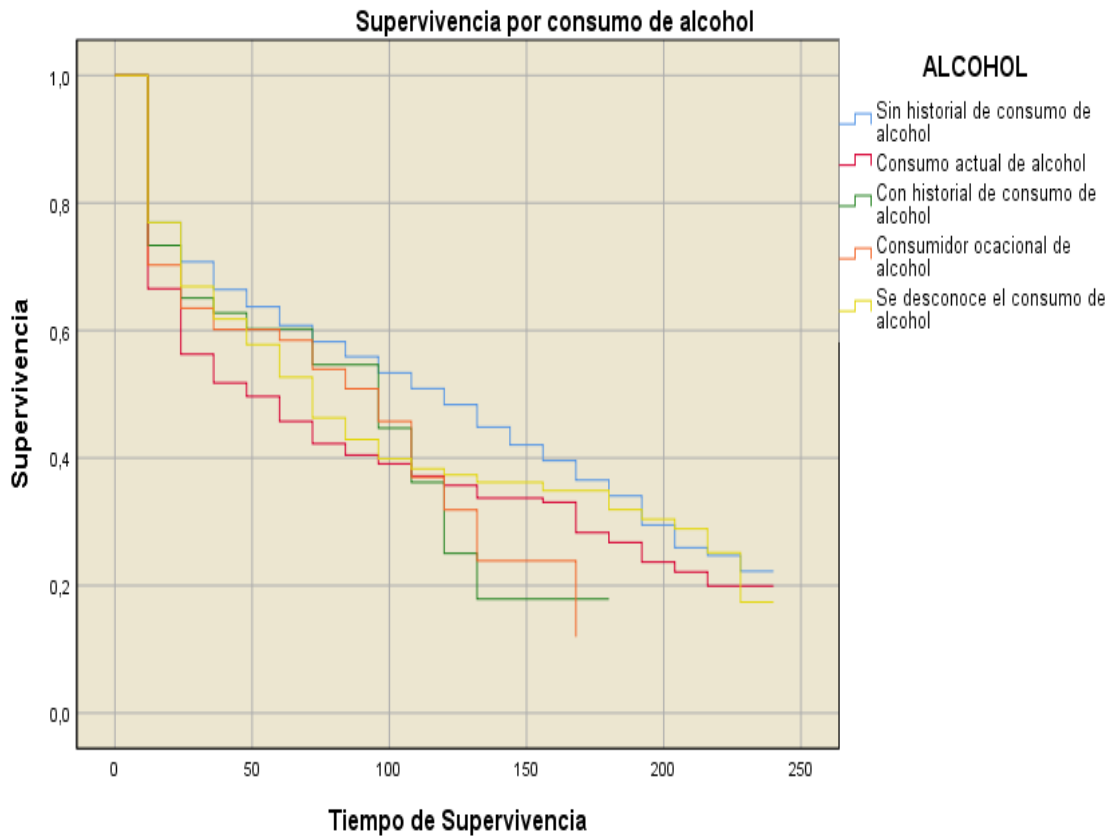
	5 años	10 años	15 años
Nunca	58%	45%	30%
Consumidores actuales	42%	34%	24%
Historial de consumo	55%	18%	
Consumidores ocasionales	54%	24%	
Desconocido	46%	36%	30%

Fuente: Unidad de Oncología del Hospital SOLCA periodo 2000 – 2018

Elaborado por: Carlos Revelo

A continuación, se puede observar gráficamente la supervivencia por consumo de alcohol:

Gráfico 20. Supervivencia por consumo de alcohol



Fuente: Unidad de Oncología del Hospital SOLCA periodo 2000 – 2018

Elaborado por: Carlos Revelo

Valor de P: <0.05

4.2.12. Supervivencia por el diagnóstico

Se elaboró la tabla de supervivencia en base a los diagnósticos realizados en SOLCA núcleo Quito:

Tabla 21. Supervivencia por el diagnóstico

	5 años	10 años	15 años
Linfoma maligno SAI	52%	41%	16%
Linfoma maligno no Hodgkin SAI	56%	44%	31%
Linfoma Hodgkin y no Hodgkin compuesto	46%		
Linfoma maligno linfocítico células B	54%	41%	22%
Linfoma de células del manto	40%	40%	
Linfoma maligno de células pequeñas y grandes mezcladas difuso	50%	39%	39%
Linfoma maligno de células B grandes difuso SAI	50%	35%	24%
Linfoma maligno de células B grandes difuso inmunoblastico SAI	63%	23%	
Linfoma de Burkitt	61%	61%	61%
Linfoma folicular	67%	59%	37%
Linfoma folicular grado 2	82%	50%	
Linfoma folicular grado 1	61%	55%	33%
Linfoma células T periféricas SAI	51%	19%	
Linfoma cutáneo de células T. SAI	48%	48%	48%
Linfoma de células NK / T nasal y tipo nasal	51%	45%	22%

Fuente: Unidad de Oncología del Hospital SOLCA periodo 2000 – 2018

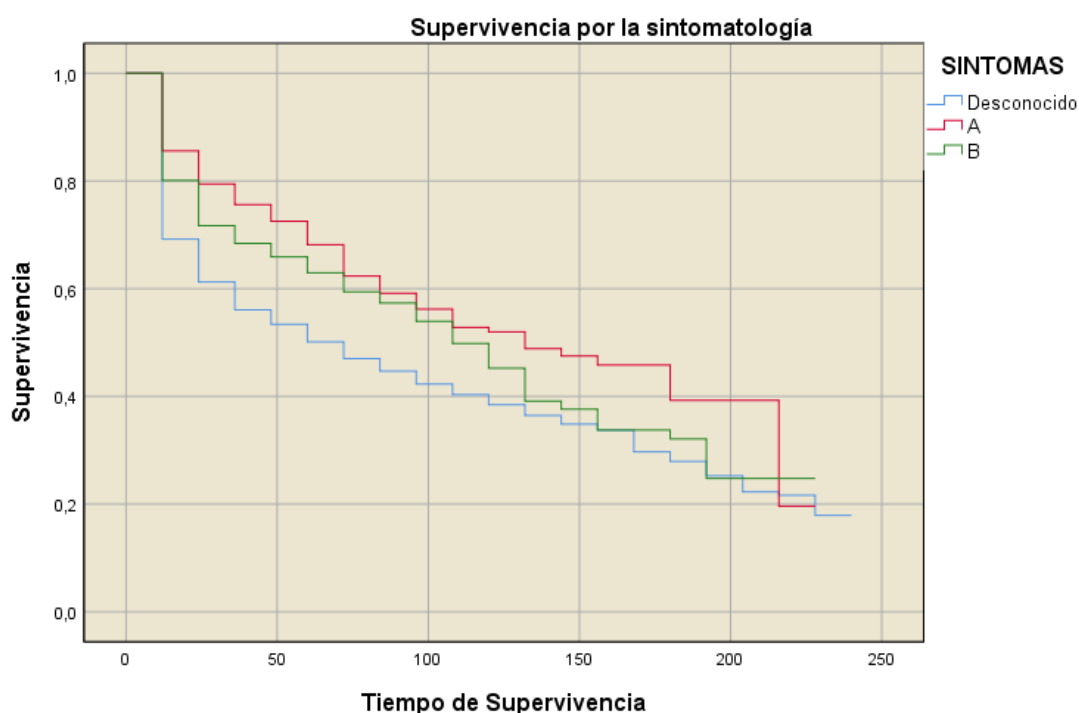
Elaborado por: Carlos Revelo

Valor de P: <0.05

4.2.13. Supervivencia por la sintomatología

En lo que se refiere a la supervivencia por la sintomatología, los que presentaron síntomas A en los 5 primeros años fue del 62%, a los 10 años del 49%, a los 15 años del 39%, los que mostraron síntomas B a los 5 años fue del 59%, a los 10 años del 39%, a los 15 años del 25%, mientras que los pacientes que se desconoció la sintomatología que presentaron la supervivencia a los 5 años fue del 47%, a los 10 años del 36% y a los 15 años del 25%, se muestra gráficamente a continuación:

Gráfico 21. Supervivencia por la sintomatología



Fuente: Unidad de Oncología del Hospital SOLCA periodo 2000 – 2018

Elaborado por: Carlos Revelo

Valor de P: <0.05

4.2.14. Supervivencia por región de tumor primario

Se realizó una agrupación en regiones anatómicas con el fin de englobar la gran variedad de regiones en las que se puede presentar el apareamiento del tumor primario en los diferentes subtipos de linfoma no Hodgkin:

Tabla 22. Supervivencia por región de tumor primario

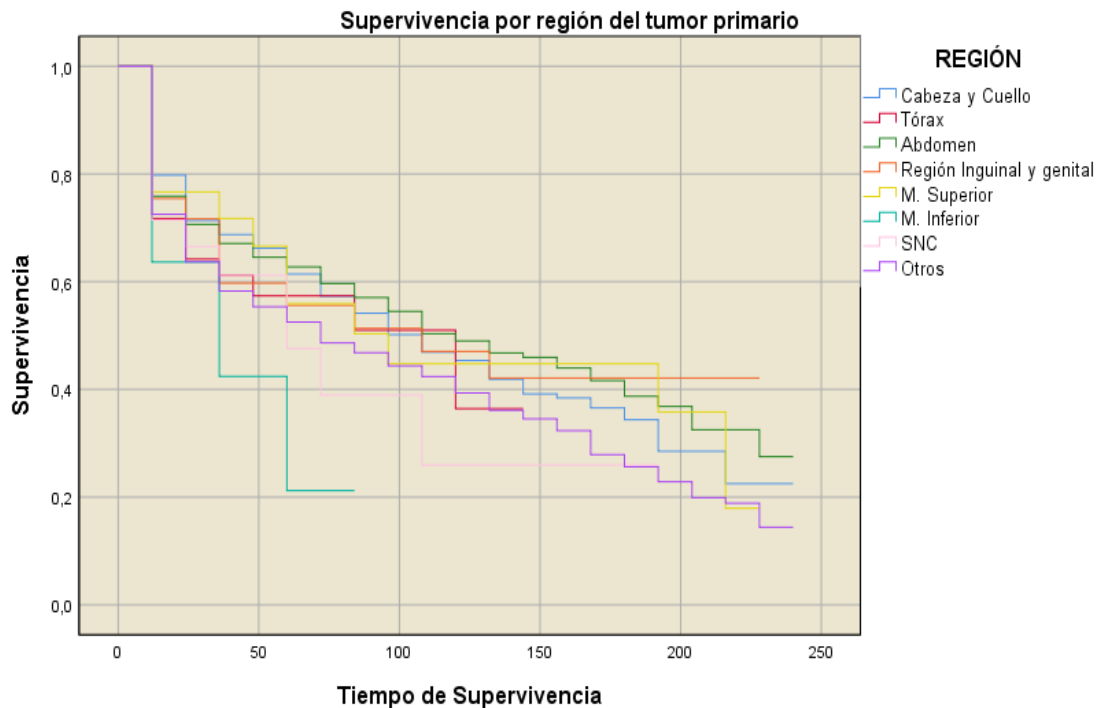
	5 años	10 años	15 años
Cabeza y Cuello	57%	42%	29%
Tórax	57%	36%	
Abdomen	60%	47%	37%
Región Inguino – Genital	56%	42%	42%
Miembro Superior	56%	45%	36%
Miembro Inferior	21%		
SNC	39%	26%	26%
Otras localizaciones	49%	36%	26%

Fuente: Unidad de Oncología del Hospital SOLCA periodo 2000 – 2018

Elaborado por: Carlos Revelo

A continuación, se puede observar gráficamente la supervivencia por región del tumor primario:

Gráfico 22. Supervivencia por región del tumor primario



Fuente: Unidad de Oncología del Hospital SOLCA periodo 2000 – 2018

Elaborado por: Carlos Revelo

Valor de P: 0.019

4.2.15. Supervivencia por el estadio clínico

La tabla fue elaborada en base a la clasificación de Ann Arbor para determinar cuáles estadios tienen un mejor pronóstico de supervivencia:

Tabla 23. Supervivencia por el estadio clínico

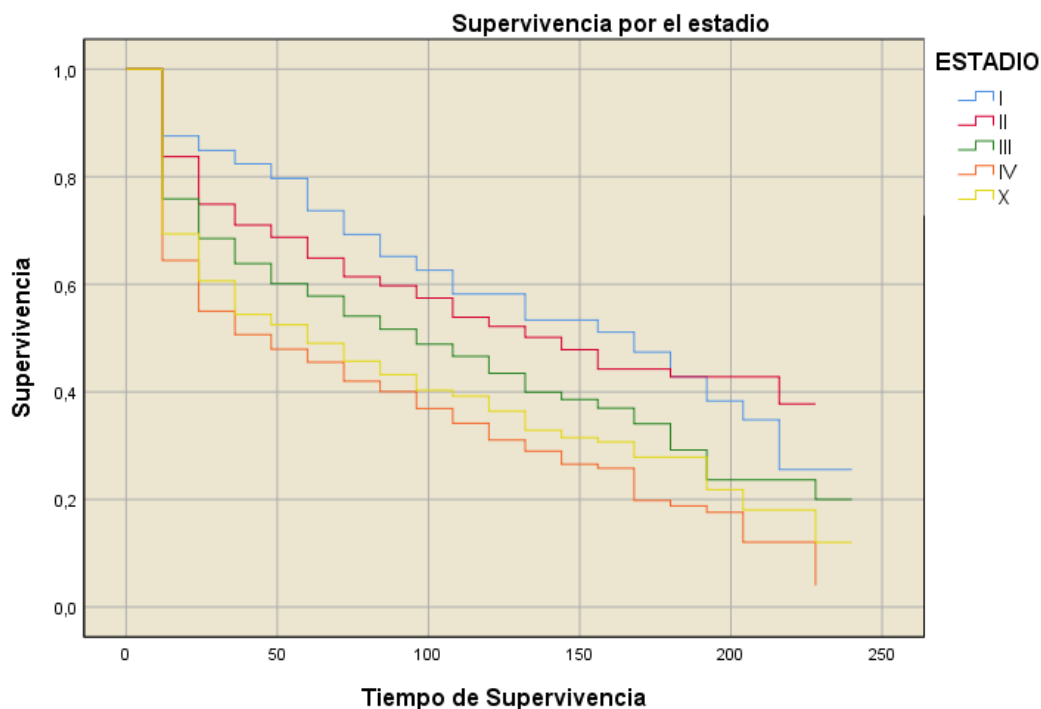
	5 años	10 años	15 años
I	69%	53%	38%
II	61%	50%	43%
III	54%	40%	24%
IV	42%	29%	18%
X	46%	33%	22%

Fuente: Unidad de Oncología del Hospital SOLCA periodo 2000 – 2018

Elaborado por: Carlos Revelo

A continuación, se puede observar gráficamente la supervivencia por el estadio clínico:

Gráfico 23. Supervivencia por el estadio



Fuente: Unidad de Oncología del Hospital SOLCA periodo 2000 – 2018

Elaborado por: Carlos Revelo

Valor de P: <0.05

4.2.16. Supervivencia por diferenciación histológica

La tabla fue elaborada en base a la diferenciación histológica de la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología (CIE - O) para determinar cuáles grados de diferenciación tienen un mejor pronóstico de supervivencia:

Tabla 24. Supervivencia por diferenciación histológica

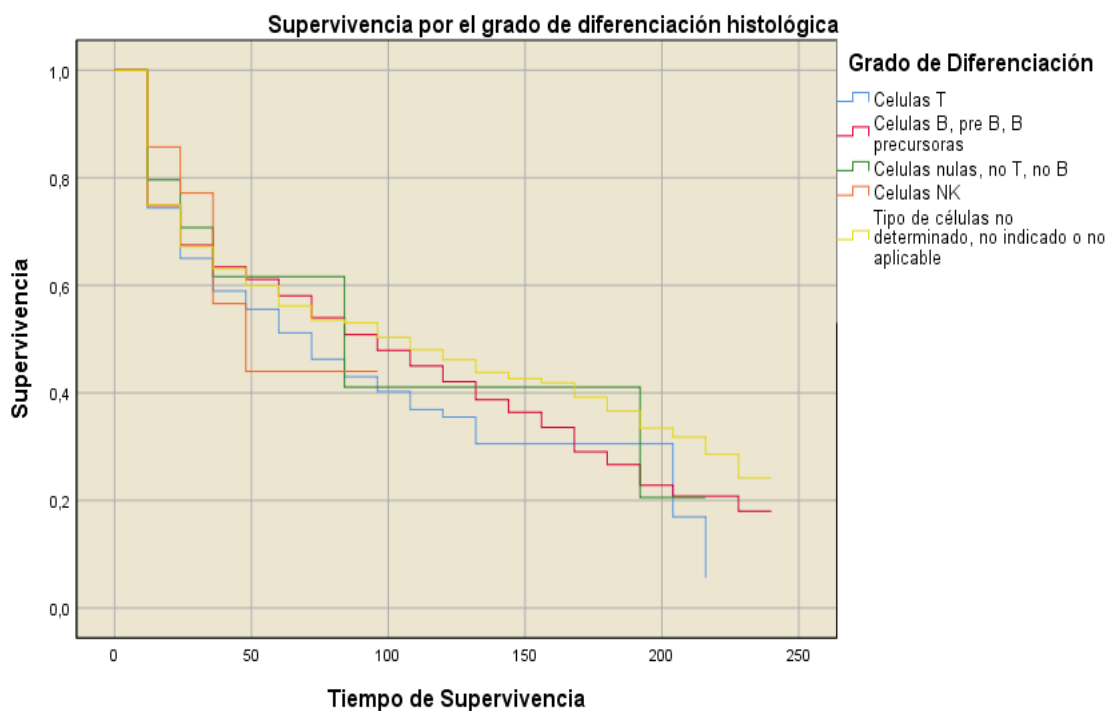
	5 años	10 años	15 años
Células T	46%	31%	31%
Células pre B, B, B precursoras	54%	39%	23%
Células nulas, no T, no B	62%	41%	21%
Células NK	44%		
Células no determinadas, no indicado o no aplicable	53%	44%	33%

Fuente: Unidad de Oncología del Hospital SOLCA periodo 2000 – 2018

Elaborado por: Carlos Revelo

A continuación, se puede observar gráficamente la supervivencia por diferenciación histológica:

Gráfico 24. Supervivencia por el grado de diferenciación histológica



Fuente: Unidad de Oncología del Hospital SOLCA periodo 2000 – 2018

Elaborado por: Carlos Revelo

Valor de P: 0.303

4.2.17. Supervivencia por el tipo de tratamiento recibido en SOLCA

Basado en las modalidades de tratamiento realizados en SOLCA núcleo Quito:

Tabla 25. Supervivencia por el tipo de tratamiento recibido en SOLCA

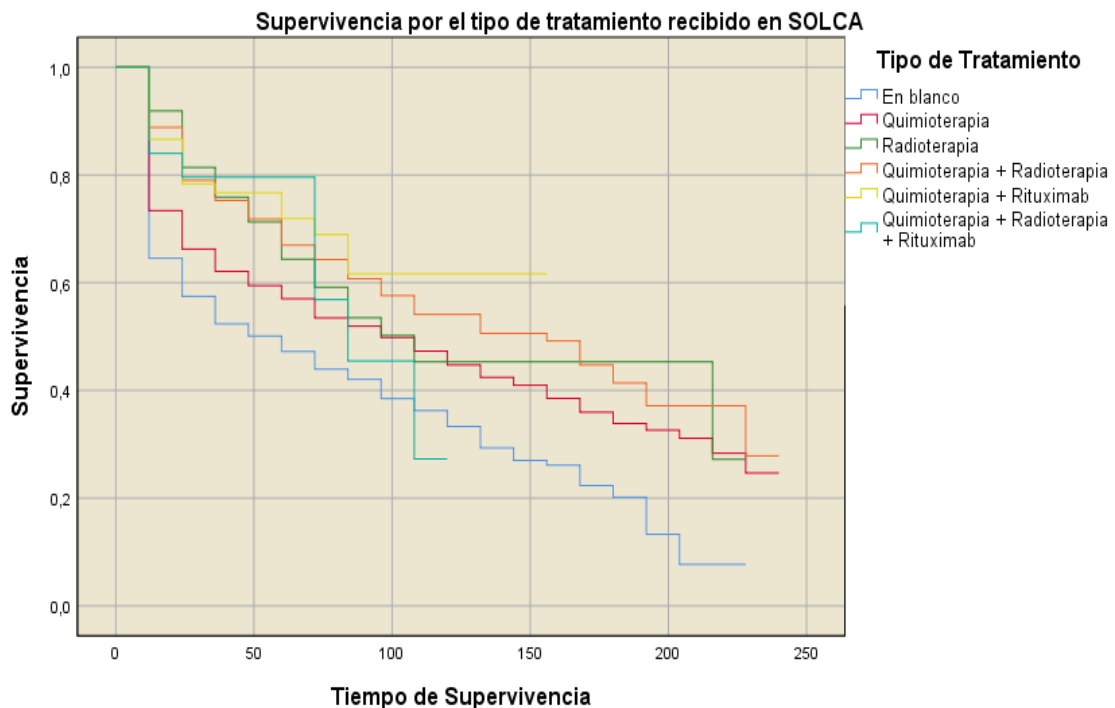
	5 años	10 años	15 años
Quimioterapia	53%	42%	33%
Radioterapia	59%	45%	45%
Quimioterapia + Radioterapia	64%	51%	37%
Quimioterapia + Rituximab	69%	62%	
Quimio + Radioterapia + Rituximab	57%		
Desconocido	44%	29%	13%

Fuente: Unidad de Oncología del Hospital SOLCA periodo 2000 – 2018

Elaborado por: Carlos Revelo

A continuación, se puede observar gráficamente la supervivencia por el tipo de tratamiento recibido en SOLCA:

Gráfico 25. Supervivencia por el tipo de tratamiento recibido en SOLCA



Fuente: Unidad de Oncología del Hospital SOLCA periodo 2000 – 2018

Elaborado por: Carlos Revelo

Valor de P: <0.05

4.2.18. Supervivencia por el tipo de tratamiento recibido fuera de SOLCA

Basado en las modalidades de tratamiento registradas en la base de datos de SOLCA núcleo Quito de pacientes que acudieron a la institución posterior a un tratamiento inicial fuera de SOLCA:

Tabla 26. Supervivencia por el tipo de tratamiento recibido fuera de SOLCA

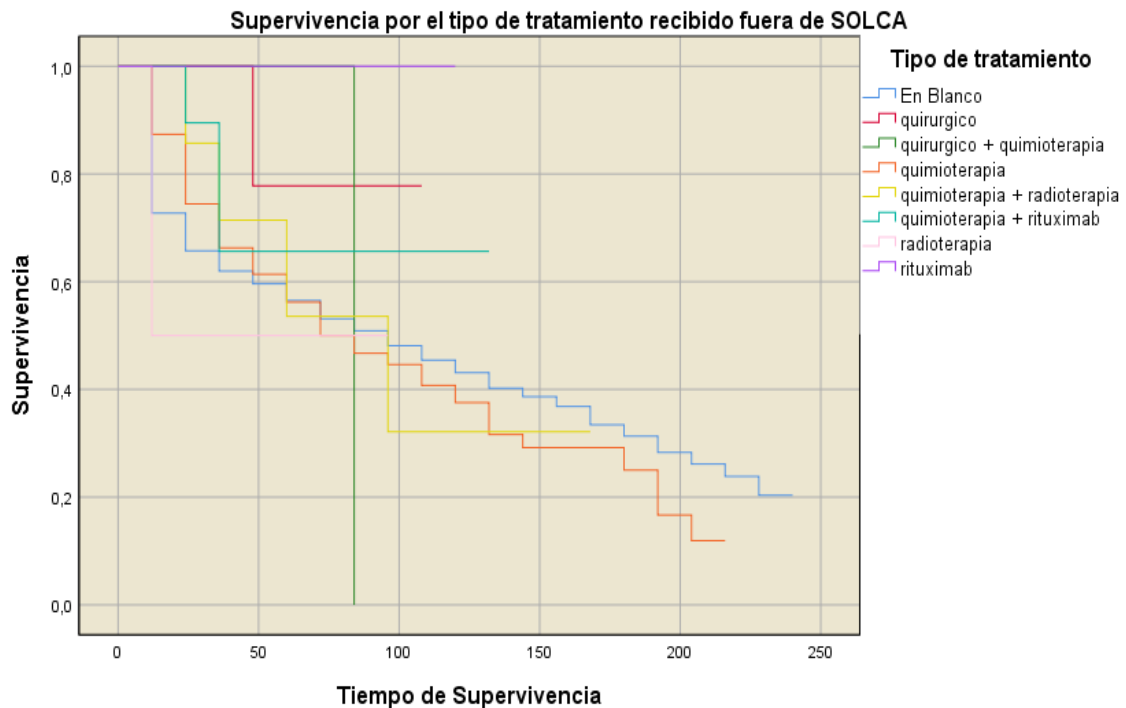
	5 años	10 años	15 años
Quirúrgico	78%		
Quimioterapia + cirugía	100%		
Quimioterapia	50%	32%	17%
Quimioterapia + Radioterapia	54%	32%	
Quimioterapia + Rituximab	66%	66%	
Radioterapia	50%		
Rituximab	100%		
Desconocido	53%	40%	28%

Fuente: Unidad de Oncología del Hospital SOLCA periodo 2000 – 2018

Elaborado por: Carlos Revelo

A continuación, se puede observar gráficamente la supervivencia por el tratamiento recibido fuera de SOLCA:

Gráfico 26. Supervivencia por el tipo de tratamiento recibido fuera de SOLCA



Fuente: Unidad de Oncología del Hospital SOLCA periodo 2000 – 2018

Elaborado por: Carlos Revelo

Valor de P: 0.046

CAPÍTULO V

5. DISCUSIÓN

El presente análisis está orientado en cumplir el objetivo principal de determinar la supervivencia de 2157 pacientes diagnosticados de linfoma no Hodgkin tratados en la Unidad de Oncología del Hospital SOLCA, durante el período 2000 – 2013 y seguimiento hasta el 2018, se evidenció que la supervivencia del linfoma no Hodgkin a 5 años después del diagnóstico fue del 53% a los 5 años, a los 10 años fue del 40%, a los 15 años del 27%. Estos hallazgos no mostraron concordancia con los que mencionado en la Sociedad Americana del Cáncer (ACS, 2018) que expusieron una supervivencia relativa y general del 71% a los 5 años posteriores al diagnóstico, se debe tomar en cuenta que las tasas de supervivencia sufren variaciones debido al tipo de metodología empleada y los criterios de inclusión para el análisis que presentan los diferentes países, otro criterio es según el tipo o la etapa del linfoma, incluso requiriendo la utilización de otros factores para determinar el pronóstico a largo plazo de los pacientes diagnosticados, como el empleo del Índice Internacional de Pronóstico (IPI) o en el caso del Índice Internacional del Linfoma Folicular (FLIPI) siendo este más específico para este tipo de linfoma no Hodgkin, mejorando o empeorando el pronóstico e incluso la perspectiva de supervivencia. (Abraira , 2017)

La supervivencia al ser valorada a nivel mundial, presentó diversas variaciones, en EE.UU la supervivencia reportada para 5 años fue del 71% (ACS, 2018), para Inglaterra y Gales fue del 70% a los 5 años y del 65% a los 10 años (UK, 2018), Irlanda del Norte a los 5 años del 60% a los 5 años, en el resto de Europa las tasas de supervivencia oscilan entre el 39% en Bulgaria al 74% en Islandia (ACS, 2018), en Tailandia y sureste de Asia la supervivencia a 5 años fue del 52.2% (Intragumtornchai, Bunworasate, & Lekhakula, 2017), en Colombia la tasa de supervivencia a 5 años fue del 70% y a los 10 años del 60% (Acuña , Sánchez , & Soler, 2018). Las diferencias internacionales marcadas que se presentaron en cuanto a la supervivencia pueden deberse a la biología del cáncer, el uso de métodos diagnósticos y detección oportuna de esta entidad patológica, acceso a la atención de calidad y prácticas de recopilación de datos. (Abraira , 2017)

Es de gran importancia entender que las tasas de supervivencia son datos estadísticos y estimaciones del tiempo en que una persona podría vivir después de su diagnóstico, estos

porcentajes se tomaron de personas que al menos fueron diagnosticadas y tratadas hace 5 años, actualmente se ha mejorado la comprensión del linfoma no Hodgkin y la forma en la que se lo debe manejar, sabiendo el sub tipo y los patrones individuales de cada uno se puede establecer la mejor atención adaptándolo a los beneficios y necesidades de cada paciente (UK, 2018). Además, también es importante destacar que al calcular las tasas de supervivencia no se pudieron tomar en cuenta factores que se agrupan en función de cuán lejos se produjo la propagación, factores pronósticos, incluso el estado de salud general de cada paciente, la rareza y diversidad de este tipo de cáncer o el tiempo que se demoró en identificar esta patología, se debe tomar en cuenta el modo o forma de recolección de la información para su posterior análisis, lo cual depende de cada país o de normas internacionales empleadas (ACS, 2018).

Las tasas de supervivencia general y relativas proporcionan una visión general; el tiempo de supervivencia que experimenta cada paciente puede ser mayor o menor dependiendo de las características clínicas y el sub tipo de linfoma no Hodgkin (Acuña , Sánchez , & Soler, 2018). La supervivencia ha mejorado y aumentado en los últimos 40 años, en un comienzo menos de la mitad de los pacientes diagnosticados sobrevivían por más de 10 años ahora son en promedio 8 de cada 10 los que sobreviven en el lapso de 10 años con un servicio de atención de calidad y vigilancia activa (Acuña , Sánchez , & Soler, 2018). En Ecuador estos valores no se reflejan debido a que no se ha planteado un plan de prevención, control y seguimiento de los casos con linfoma no Hodgkin que sean eficientes y se requiere en el país un Plan de Estrategias para la Atención Integral del Cáncer, tal como lo publica el Ministerio de Salud Pública en la Estrategia Nacional para el Control de Cáncer en el Ecuador 2013 – 2023 (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2017) específico para este tipo de cáncer. (Abaira , 2017)

La supervivencia del linfoma no Hodgkin presenta gran variedad de factores que alteran el pronóstico de la enfermedad, tales como socioeconómicos, ubicación geográfica, etnia, antecedentes familiares, enfermedades sistémicas, la edad, diagnóstico temprano, políticas de salud del gobierno, estilo de vida (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2017). La identificación de los factores asociados con este tipo de cáncer puede ayudar a determinar el riesgo de la población e informar para la posterior toma de decisiones sobre si someterse a tratamientos radicales o elegir supervisión y vigilancia activa (Morton , Slager, Cerhan , & Wang, 2017).

Con el presente análisis, se han tomado varios factores como el género para determinar las diferencias en la supervivencia entre ambos, mostrando una supervivencia para el género masculino de 52% a los 5 años, 37% a los 10 años y del 26% los 15 años, para el género femenino de 54% a los 5 años, 42% a los 10 años y del 28% los 15 años ($p=0.109$). Estos hallazgos concuerdan en que tienen mejor pronóstico las mujeres que los hombres reflejándose en la supervivencia, pero no se encontraron diferencias significativas en cuanto a hombres y mujeres como tal, cuando se comparó con el estudio realizado por la Cancer Research UK (UK, 2018) mostró una supervivencia a los 5 años del 78% y del 80% y a los 10 años de 68% y del 70% para hombres y mujeres respectivamente.

Nina Afshar et al. (2018), en su estudio diferencias en la supervivencia del cáncer por sexo, mencionaron que se desconoce las razones subyacentes a la desventaja masculina frente al cáncer, pero se propone varias teorías. Las hormonas sexuales pueden explicar las ventajas en la supervivencia en mujeres pre menopáusicas al influir en las características del tumor y el sistema inmunológico, ciertos estudios han informado que el cromosoma X afecta el funcionamiento del sistema inmune protegiendo a las mujeres de la progresión del cáncer o la metástasis. Además, un mejor conocimiento en los síntomas por parte de las mujeres y una mejor disposición a aceptar los exámenes de detección o búsqueda de ayuda médica oportuna contribuyen a su ventaja de supervivencia, otra teoría la encamina a las modalidades y cumplimiento del tratamiento así como las comorbilidades y hábitos propios de cada sexo relacionados con la salud (Afshar, Thursfield, Mitchell, & Farrugia, 2018).

La edad de presentación del linfoma no Hodgkin juega un papel determinante en la supervivencia y va paulatinamente disminuyendo mientras aumenta la edad. Dentro de los grupos etarios los pacientes pediátricos, adolescentes, adultos y adultos mayores (AYA por sus siglas en inglés) presentan variaciones que influyen directamente en la supervivencia dentro de los cuales destacaron los aspectos sociológicos y psicosociales de cada grupo de edad, mientras que otros están más relacionados con la condición médica general y el sub tipo de linfoma no Hodgkin. Aspectos sociológicos y psicosociales, los grupos etarios extremos como los pediátricos y adultos mayores enfrentan desafíos en los momentos de transición a la independencia o dependencia a sus cuidadores presentando problemas con la atención médica siendo inconsistentes con la detección y el diagnóstico

o problemas de adherencia al tratamiento o redes de apoyo menos estructuradas. Aspectos relacionados con el paciente, el índice pronóstico tiene importancia al valorar la condición clínica del paciente y el estado funcional, pero presentan limitaciones al valorar a los pacientes en los extremos de la vida al perder valor el estado funcional (ECOG) en pacientes pediátricos o el lactato deshidrogenasa (LDH) en adultos mayores, así como también los síndromes de inmunodeficiencia hereditarios o ligados al cromosoma X siendo importante realizar modificaciones para determinar la supervivencia (Sandlund & Martin, 2016).

La supervivencia que fue hallada en los grupos etarios es muy variada, pero muestra consistencia con lo descrito anteriormente y va disminuyendo paulatinamente mientras progresa la edad ($p < 0.05$), en el estudio realizado por la Cancer Research UK (2018) esta tendencia a disminuir con la edad es consistente, pero muestra una gran diferencia en el término del porcentaje de supervivencia que oscila entre el 86% - 43% a los 5 años, al compararlo con lo obtenido en el presente estudio que oscila entre el 75% - 47% a los 5 años (UK, 2018).

Al determinar la supervivencia por el nivel instrucción se muestra una tendencia a aumentar con el nivel educativo ($p < 0.05$), lo cual nos indica que mientras mejor sea el nivel de preparación la supervivencia aumenta, al contrario, con lo que sucede con un nivel de preparación pobre que puede llegar al analfabetismo la supervivencia disminuye. Con un buen nivel educativo permite a los pacientes detectar con facilidad anomalías o la presencia de sintomatología y acudir al médico para un diagnóstico oportuno o realizar un correcto seguimiento. (Abraira, 2017)

Es importante destacar la importancia de las actividades laborales en la génesis de un linfoma no Hodgkin y su influencia en la supervivencia, como lo demuestra el estudio de Mannetje et al. (2016), Ocupación y Riesgo de linfoma no Hodgkin, en el cual destaca las ocupaciones que involucran exposición a pesticidas y solventes que tienen una asociación con el linfoma no Hodgkin, las ocupaciones agrícolas, peluquería, trabajadores de la limpieza y pintores destacan como factores de riesgo con un OR de 1.26 (IC del 95%: 1.05 – 1.51). Además, otros factores de riesgo que han sido hipotetizados; incluyendo a agentes infecciosos, luz solar, polvo de textiles, de madera, minerales o metales presentan cierta asociación con el apareamiento de un linfoma, pero no son del

todo consistentes en los estudios realizados incluso las que presentan exposición a sustancias químicas aromáticas o halogenadas, esto es probablemente a que no se ha establecido un conjunto de ocupaciones bien definido y posibles exposiciones que sean relevantes para determinar la etiología, otra de las causas para encontrar hallazgos poco consistentes es la capacidad de encontrar estimaciones confiables para ocupaciones menos comunes convirtiéndolas en hallazgos casuales debido a la gran cantidad de ocupaciones evaluadas (Mennetje, De Roos, Boffetta, & Vermeulen, 2016).

En cuanto a la supervivencia en relación a la ocupación en la que involucra la exposición a sustancias químicas, físicas, biológicas, inhalatorias o una combinación de estas, en el presente estudio se muestra una supervivencia para las ocupaciones a agentes químicos del 44% a los 5 años, que muestra consistencia con los hallazgos del estudio mencionado anteriormente y su relación causal con los agentes químicos, mientras que los agentes hipotetizados mostraron una supervivencia mayor a los 5 años que va desde el 48% hasta el 65% ($p = 0.073$). Al tomar en cuenta a las regiones agrícolas, productoras de papa, regiones volcánicas, regiones por donde cruza el Oleoducto de Crudos Pesados (OCP) y regiones de la frontera norte relacionadas con las fumigaciones de cocaína la tasa de supervivencia a los 5 años fue de 53%, 49%, 54%, 55%, 44% ($p=0.263$; 0.054; 0.012; 0.061; 0.01) respectivamente, estas tasas de supervivencia son menores a las obtenidas en resto de regiones con las que fueron comparadas.

De acuerdo a lo reportado en la Sociedad Americana del Cáncer (2018) la población que presenta mayor probabilidad de padecer linfoma no Hodgkin es la población estadounidense y europea en comparación con los hispanos, afrodescendiente, indígenas y asiáticos. Las diferencias más sustanciales se mostraron en la supervivencia, los estadounidenses y europeos muestran una supervivencia más alta a la del resto de la población haciendo alusión a que las diferencias genéticas, el tipo de actividad laboral, contaminantes ambientales, infecciones, factores nutricionales, el tipo de tumor y la localización juegan un papel importante en el tiempo de supervivencia (ACS, 2018). En el Ecuador la supervivencia a 5 años para las provincias de mayor asentamiento indígena y afro ecuatoriano fue del 50% y 51% ($p=0.397$; 0.192) respectivamente, siendo menores en comparación a la población mestiza del resto de las provincias del país que fueron del 54%. Al valorar la supervivencia por las regiones se encontró que la región sierra presentó

una supervivencia mayor a 5 años del 54% en comparación a la región costa con 50% y la región oriente con 46% ($p=0.132$).

Los antecedentes familiares de cáncer son un factor de riesgo para el padecimiento de un tipo de cáncer en la descendencia directa como lo demuestra el estudio realizado por Bright et al (2019). Ciertos tipos de neoplasias se asocian a protones de herencia dominante o recesiva, el linfoma no Hodgkin se encuentra dentro de este patrón de herencia con un OR de 6.17 (IC 95%: 2.39 – 15.31), otra de las causas asociadas son los polimorfismos genéticos y a daños genéticos acumulativos que se pueden transmitir a la descendencia y en otros casos las causas pueden llegar a ser totalmente desconocidas (Bright, Reulen , Winter, & Stark, 2019). Este mismo estudio menciona que el padecer un tipo de cáncer previo es un factor de riesgo de padecer una neoplasia primaria subsecuente en el futuro con un OR de 2.6 (IC 95%: 2.4 – 2.8), la asociación que se mostró está en relación con los tipos de tratamiento recibidos mostrando una especial asociación al uso de radioterapia o isotopos radioactivos (Bright, Reulen , Winter, & Stark, 2019).

En las tasas de supervivencia encontradas en los datos proporcionados en SOLCA núcleo Quito se encontró una supervivencia a 5 años del 58% para pacientes con antecedentes familiares de cáncer; mientras que para los que no presentaron familiares la supervivencia a 5 años fue del 51% ($p=0.01$) que al no ser significativa mostro que los pacientes con antecedentes familiares mostraron una mejor supervivencia, lo que nos podría indicar que los pacientes se hacen un mejor control o acuden oportunamente al médico al presentar algún tipo de sintomatología que les resulte sugestiva de algún proceso neoplásico. (Abraira , 2017)

Al valorar la supervivencia en pacientes con comorbilidades dentro de las que se destacan la hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 e hipotiroidismos o una combinación de estas patologías, estas influyen en la supervivencia llegando a ser menor al ser comparadas con otras comorbilidades o incluso a los que no presentan enfermedades subyacentes que al no ser significativas estadísticamente muestran diferencias en el tiempo de sobrevivencia. La supervivencia en pacientes que presentan hipertensión es de 51% a los 5 años, los que presentan otras comorbilidades a los 5 años la supervivencia fue del 55% y los que no presentan comorbilidades fue del 52% a los 5 años ($p=0.596$). En

relación a los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 a los 5 años fue de 53% en comparación a los que tenían otras comorbilidades o los que no presentaron enfermedades subyacentes que mostraron una supervivencia a los 5 años 54% y 52% respectivamente ($p=0.713$). Los pacientes que presentaron hipertensión arterial y diabetes mellitus simultáneamente mostraron una supervivencia mayor que los pacientes que presentaron una de estas patologías siendo a los 5 años de 66%, los que presentaron otras patologías y los que no tuvieron comorbilidades a los 5 años fue del 54% y 52% respectivamente ($p=0.777$). (Abraira , 2017)

Al hablar de la supervivencia relacionada al consumo de alcohol y tabaco se mostraron hallazgos que no concuerdan con el presente estudio en el cual se destaca que el consumo de tabaco es un factor asociado al linfoma no Hodgkin en el estudio realizado por Gibson et al. (2016), con un OR de 1.36 (IC 95%: 1.07 – 1.75) mencionando que los compuestos carcinógenos del tabaco se metabolizan por enzimas xenobióticas como las enzimas N – acetiltransferasa 1 y 2 que metabolizan aminas aromáticas y heterocíclicas que contribuyen en la activación o desactivación de carcinógenos del tabaco modificando el riesgo de cáncer o su supervivencia (Gobson , Smedby, Skibola, & Hein, 2016). En un similar estudio de Jayasekara et al., al hablar del consumo de alcohol los hallazgos no fueron concluyentes, pero afirman que el consumo de alcohol no es un factor de riesgo significativo OR de 0.91 (IC 95%: 0.83 - 1) debido a que el consumo de alcohol en bajas dosis y de manera ocasional tiene un efecto inmunomodulador debido al contenido de antioxidantes flavonoides, resveratrol, mejoran la sensibilidad a la insulina y el xantohumol que tiene una potencial anti carcinogénico; este efecto es opuesto en consumidores crónicos en altas o bajas dosis de alcohol (Jayasekara , Juneja, Hodge, & De Robin , 2017).

La supervivencia en cuanto al consumo de alcohol y tabaco se encontró que en los consumidores en el pasado tuvieron una supervivencia a 5 años de 58%, del 56% los que nunca consumieron y los consumidores ocasionales, mientras que los fumadores actuales a 5 años la supervivencia fue del 47% ($p=0.013$). En cuanto al consumo de alcohol, los que nunca consumieron alcohol mostraron una supervivencia a 5 años del 58%, los consumidores actuales del 42%, con historial de consumo del 55% y los consumidores ocasionales del 54% ($p<0.05$).

En cuanto a la sintomatología que presentaron los pacientes en el estudio los que tuvieron síntomas B mostraron una supervivencia a los 5 años del 59%, mientras los que presentaron síntomas A la supervivencia fue del 62% y los que se desconoce el tipo de síntomas la supervivencia fue del 47% ($p=0.019$). Lo que nos indica que la supervivencia es mejor si no presenta los síntomas clásicos del linfoma no Hodgkin, aunque no se muestra ningún estudio que corrobore esta información, pero tiene un valor estadísticamente significativo.

Según el estudio de la Cancer Research UK (2018), los linfomas foliculares, el linfoma difuso de células B grandes dependiendo de su estadio mostraron mejores tasas de supervivencia debido al subtipo y por el menor estadio al momento de su detección mostrando tasas de supervivencia a los 5 años de 70% en estadios I al 58% en el estadio IV/X para estos subtipos y estadio de linfoma no Hodgkin, para el resto de linfomas dependiendo del subtipo y estadio la supervivencia va disminuyendo (UK, 2018). En el estudio realizado en SOLCA – Quito esta tendencia se muestra en similares características, pero con variaciones en el porcentaje de supervivencia mostrando una supervivencia a 5 años para esos tipos de linfoma del 82% hasta el 56% para los tipos de linfoma antes mencionadas, para el resto de linfomas diagnosticados la supervivencia va disminuyendo del 52% a 48% dependiendo del subtipo de linfoma ($p<0.05$). En cuanto a los estadios al momento del diagnóstico la tendencia es similar, en el estadio I la supervivencia a los 5 años va desde 69% al 42% para el estadio IV/X ($p<0.05$).

En cuanto a la región del tumor primario la mejor supervivencia a los 5 años se encuentra en los órganos de la región abdominal con 60% el cual va disminuyendo de mayor a menor en cabeza cuello y torax del 57%, región inguino – genital y miembro superior del 56%, en zonas no identificadas claramente del 49%, sistema nervioso central 39%, miembro inferior del 21% ($p=0.019$). Estos hallazgos nos hacen pensar que las tasas de supervivencia disminuyen entre más importante y vital sea el órgano afectado tanto para el tratamiento como para la afectación en el estilo y calidad de vida.

Entre los grados de diferenciación histológica la mejor supervivencia a 5 años encontrada fue del 62% para el grado 7 (Células nulas, no T, no B), el 54% corresponde al grado 6 (Células pre B, B, B precursoras), el grado 9 (Células no determinadas, no indicado o no aplicable) tiene el 53%, el grado 5 (células T) el 44% y el grado 5 el (células NK), esto

nos indica que entre menos sea el grado de diferenciación celular las tasas de supervivencia son mayores.

CAPÍTULO VI

6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1. CONCLUSIONES

- La supervivencia que mostraron los pacientes con linfoma no Hodgkin tratados en la Unidad de Oncología del Hospital SOLCA, durante el período de 2000 - 2018, a los 5 años posteriores al diagnóstico fue de 52% y 54% para hombres y mujeres respectivamente.
- Se identificó que el estadio del linfoma no Hodgkin se relaciona directamente con la supervivencia de esta patología corroborando que los estadios IV y X son los estadios que muestran una menor tasa de supervivencia; se encontró que el subtipo de linfoma no Hodgkin juega un papel importante en la supervivencia con valores estadísticamente significativos ($p < 0.05$) e incluso la sintomatología del paciente determinan en un factor importante en la sobrevida del paciente ($p < 0.05$).
- También se observó que el nivel educativo ($p < 0.05$), los antecedentes patológicos familiares ($p = 0.01$) determinan un mejor tiempo de supervivencia al afrontar los problemas que vienen con la enfermedad y a identificar de manera oportuna los posibles cambios en su estado de salud y realizar una oportuna visita. En lo concerniente a los factores asociados a la supervivencia el consumo de alcohol ($p < 0.05$) y tabaco ($p = 0.013$), los riesgos laborales y zonas donde se produjeron fumigaciones por cocaína ($p = 0.01$); al estar expuestos a sustancias químicas nocivas, tienen un fuerte impacto en la calidad de vida, así como en la progresión o apareamiento de la enfermedad.

6.2. RECOMENDACIONES

- Se recomienda en base a lo concluido en este estudio desarrollar una metodología que permita capacitar al personal de salud de atención primaria en la detección clínica del linfoma no Hodgkin y que a su vez los médicos eduquen a los pacientes que acuden a la consulta a prestar más atención a cambios en su salud y acudan de manera oportuna a un control médico.

El Ministerio de Salud Pública debe implementar estrategias para la atención del cáncer, en especial el tamizaje del linfoma no Hodgkin con lo que no se cuenta en las instalaciones de primer y segundo nivel.

- Identificar adecuadamente los factores asociados con el linfoma no Hodgkin en los pacientes que ya han sido diagnosticados, ya que al ser detectados a tiempo tienen el potencial de mejorar la respuesta al tratamiento y por lo tanto la supervivencia.

REFERENCIAS

- Abraira , V. (2007). *Salud Madrid* . Recuperado el 2018, de Hospita Universitario Ramón y Cajal : http://www.hrc.es/bioest/Supervivencia_1.html
- ACS, E. (Agosto de 2018). *American Cancer Society*. Recuperado el 2019, de American Cancer Society - Pronósticos: <https://www.cancer.org/es/cancer/linfoma-no-hodgkin/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/factores-pronosticos.html>
- Acuña , L., Sánchez , P., & Soler, L. (Marzo de 2018). *Cuenta de Alto Costo*. Recuperado el 2018, de Cuenta de Alto Costo: https://cuentadealtocosto.org/site/images/Publicaciones/2018/Indicadores_de_gestion_del_riesgo_en_adultos_con_Linfoma_no_Hodgkin_y_Linfoma_Hodgkin_en_Colombia.pdf
- AEAL, E. (2014). *Asociación Linfoma Mieloma y Leucemia* . (E. AEAL, Ed.) Recuperado el 2018, de AEAL: <http://www.aeal.es/diamundial2009/docs/Informaci%C3%B3n%20sobre%20el%20sistema%20linf%C3%A1tico.pdf>
- Afshar , N., Thursfield, V., Mitchell, P., & Farrugia, H. (Noviembre de 2018). *PUBMED*. doi:<https://doi.org/10.1007/s10552-018-1079-z>
- Bright, C., Reulen , R., Winter, D., & Stark, D. (Abril de 2019). *PUBMED*. doi:[https://dx.doi.org/10.1016%2FS1470-2045\(18\)30903-3](https://dx.doi.org/10.1016%2FS1470-2045(18)30903-3)
- Buitrón , R. (2016). *Herramientas en Epidemiología* (1 ed.). (R. Buitrón, Ed.) Quito - Ecuador: Qualityprint.
- Cancer.Net, J. E. (2018). Recuperado el 2018, de Cancer.net: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/linfoma-de-hodgkin/estad%C3%ADsticas>
- Cancer.net, J. E. (2018). *Cancer.net*. Recuperado el 2018, de Cancer.net : <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/linfoma-no-hodgkin/estad%C3%ADsticas>
- Castellanos , H., Ramos, C., & Santoyo , A. (2016). Algunos tópicos sobre genética y patogenia molecular . *Revista Venezolana de Oncología*, 28(2), 121 - 134 . Recuperado el 2018, de https://www.researchgate.net/publication/299560212_Linfomas_No_Hodgkin_Algunos_toipcos_sobre_genetica_y_patogenia_molecular
- Catellanos , H., Ramos, C., & Martínez , C. (2012). Quimioterapia en linfoma no hodgkin . *Revista Medica del Hospital General de México* , 73(4), 213 - 218. Recuperado el 2018, de <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-del-hospital-general-325-pdf-X0185106310903003>
- Diumenjo , M., Abriata, G., & Forman , D. (Septiembre de 2016). Elsevier - Clinical Key. 44, 168 - 167. Recuperado el 2019, de Elsevier - Clinical Key: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/playContent/1-s2.0-S1877782116300637?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1877782116300637%3Fshowall%3Dtrue&referrer=http:%2F%2Fgco.iarc.fr%2Fresources%2Fcsa.php>

- Ecuador, E. d. (2017). *Salud.gob.ec*. Recuperado el 2018, de Salud.gob.ec:
<https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2014/05/Linfoma-de-Hodgkin-en-Adultos-ilovepdf-compressed.pdf>
- EnAfirmativo, E. d. (2017). *EnAfirmativo* . Recuperado el 2018, de EnAfirmativo :
<https://enafirmativo.com/el-lymfoma-un-tipo-de-cancer-que-afecta-a-los-ganglios-lymfaticos/>
- Feugier, P., & Perrot, A. (2015). Linfomas no Hodgkin: diagnóstico y tratamiento. *EMC - Tratado de Medicina*, 16(1), 1 - 6. Recuperado el 2018, de
<https://www.sciencedirect.com/journal/emc-tratado-de-medicina/vol/16/issue/1>
- Fritz, A., Percy, C., & Jack, A. (2014). Clasificación Internacional de Enfermedades Oncológicas. (O. P. Salud, Ed.) *Revista Española de Salud Pública*, 77(5), 104 - 104. Recuperado el 2018, de
http://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/general/2003_clasificacion_internacional_de_enfermedades_para_oncologia_-_cie-o_3.pdf
- Garza , J., & Juárez , P. (2014). *El cáncer* (1 ed., Vol. 1). (C. Garza, Ed.) Monterrey: Repositorio Médico Digital. Recuperado el 2018, de http://eprints.uanl.mx/3465/1/El_Cancer.pdf
- Geneser, F., & Brüel , A. (2015). Histología. En F. Geneser, *Histología* (4 ed., Vol. 1, págs. 377 - 397). México : Panamericana . Recuperado el 2018
- Gobson , T., Smedby, K., Skibola, C., & Hein, D. (Noviembre de 2016). *PUBMED*.
doi:<https://dx.doi.org/10.1007%2Fs10552-012-0098-4>
- Goldman , L., & Schafer, A. (2016). *Tratado de Medicina Interna de Cecil* (25 ed.). (L. Goldman , Ed.) Barcelona: Elsevier. Recuperado el 2018
- Gómez , Y., García , D., & Trujillo , L. (2017). Supervivencia en pacientes con linfoma no hodgkin . *Revista Acta Medica del Centro* , 11(3), 125 - 137. Recuperado el 2018, de www.revactamedicacentro.sld.cu
- Greb, A., Bohlius , J., Schiefer, D., & Schwarzer, G. (2014). *Biblioteca Cochrane*.
doi:10.1002/14651858.CD004024.pub2
- Guillén, M. (2014). *Tesis Doctorales en Red* . Recuperado el 2018, de Tesis Doctorales en Red:
<https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/117855/TMPGP.pdf?sequence=1>
- Hematología, H. y. (2018). *Linfoma no Hodgkin*. Recuperado el 2018, de Manual MSD:
<https://www.msdmanuals.com/es-ec/professional/hematolog%C3%ADa-y-oncolog%C3%ADa/lymfomas/lymfomas-no-hodgkin>
- Hernández , G., & Aguayo, A. (2015). Actualizaciones terapéuticas en el tratamiento del linfoma no hodgkin . *Gaceta Médica de México* , 144(3), 275 - 288. Recuperado el 2018, de https://www.anmm.org.mx/GMM/2008/n3/82_vol_144_n3.pdf
- Idiazabal , G. (2017). *Sociedad de Flebología y Linfología Bonaerense*. Recuperado el 2010, de Sociedad de Flebología y Linfología Bonaerense: [http://www.sflb.com.ar/revista/2010-01\[05\].pdf](http://www.sflb.com.ar/revista/2010-01[05].pdf)
- Intragumtornchai, I., Bunworasate, U., & Lekhakula, A. (2017). *PUBMED*. Recuperado el 2019, de PUBMED: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28332735>

- IntraMed, J. d. (2015). Recuperado el 2018, de IntraMed:
https://www.intramed.net/sitios/librovirtual8/pdf/8_07.pdf
- Jácome , A. (2014). *Encolombia* . Recuperado el 2018, de Encolombia :
<https://encolombia.com/libreria-digital/lmedicina/fisio-endocrina/fisiologiaendocrinatimo/>
- Jayasekara , H., Juneja, S., Hodge, A., & De Robin , S. (Octubre de 2017). *PUBMED*.
doi:<https://doi.org/10.1002/ijc.31123>
- Jesús Guerra, A. G. (2013). *Mediagraphic* . Recuperado el 2018, de Mediagraphic :
<http://www.medigraphic.com/pdfs/residente/rr-2013/rr131d.pdf>
- Jiménez , H., & Jiménez , R. (2012). Academia Nacional de Medicina de México. *Gaceta Médica de México* , 134(4), 443 - 463 . Obtenido de Academia Nacional de Medicina de México.
- Kasper, D., Hauser, S., & Jameson, L. (2016). *Harrison Principios de Medicina Interna* (19 ed., Vol. 2). (N. García , Ed.) México: McGraw - Hill. Recuperado el 2018
- Kaushansky, K., Lichtman, M., Prchal, J., & Levi, M. (2016). *Williams Hematology* (9 ed.). (L. Burns , Ed.) New York: McGraw - Hill. Recuperado el 2018
- Lagman , & Sadler, T. (2016). Lagman Embriología Médica . En Lagman, & T. Sadler, *Lagman Embriología Médica* (13 ed., págs. 80 - 93). Walters Kluwer. Recuperado el 2018
- linfoma, G. d. (2014). *Fundación colombiana de leucemia y linfoma*. Recuperado el 2018, de Fundación colombiana de leucemia y linfoma:
http://www.funleucemialinfoma.org/wp-content/uploads/2017/07/Linfoma_adulto_web_NO_hodking.pdf
- Mayani, H., & Flores , E. (2016). *INCan*. Recuperado el 2018, de INCan: <http://incan-mexico.org/revistainvestiga/elementos/documentosPortada/1193426538.pdf>
- Mennetje, A., De Roos, A., Boffetta, P., & Vermeulen, R. (Abril de 2016). *PUBMED*.
doi:<https://doi.org/10.1289/ehp.1409294>
- Merriel, S., May, M., & Martin, R. (2018). Predicting prostate cancer progression: protocol for a retrospective cohort study to identify prognostic factors for prostate cancer outcomes using routine primary care data. *BMJ Open* , 8, 1-6. Recuperado el 27 de julio de 2018, de <https://bmjopen.bmj.com/content/8/1/e019409.info>
- Ministerio de Salud Publica del Ecuador. (2017). *Aplicacioines MSP*. Recuperado el 2019, de Aplicacioines MSP:
https://aplicaciones.msp.gob.ec/salud/archivosdigitales/documentosDirecciones/dnn/archivos/ac_0059_2017.pdf
- Ministerio de Salud Pública del Ecuador. (2017). *Estrategia Nacional para la Atención Integral del Cáncer en el Ecuador*. Recuperado el 27 de julio de 2018, de aplicaciones.msp.gob.ec:
https://aplicaciones.msp.gob.ec/salud/archivosdigitales/documentosDirecciones/dnn/archivos/ac_0059_2017.pdf

- Moore , K., Persaud , T., & Torchia, M. (2013). Embriología Clínica. En K. Moore, T. Persaud, & M. Torchia, *Embriología Clínica* (9 ed., págs. 289 - 341). España : Elsevier. Recuperado el 2018
- Morton , L., Slager, S., Cerhan , J., & Wang, S. (Agosto de 2017). *PUBMED*. doi:10.1093 / jncimonographs / lgu013
- Murphy, K., Travers , P., & Walport, M. (2015). *Inmunología de Janeway* (7 ed.). (J. de León , Ed.) México: McGraw - Hill. Recuperado el 2018
- Narro , J., Rodríguez , J., & Garcia , J. (2018). *Consejo de Salubridad General de México* . Recuperado el 2018, de Consejo de Salubridad General de México: http://www.geriatria.salud.gob.mx/descargas/publicaciones/Guia_cuidados_paliativos_completo.pdf
- OMS, E. d. (2017). *Organización Mundial de la Salud*. Recuperado el 2018, de Organización Mundial de la Salud: <https://www.who.int/cancer/es/>
- Paliativos, E. d. (2015). *SECPAL*. Recuperado el 2018, de SECPAL: <http://www.secpal.com/%5C%5CDocumentos%5CPaginas%5Cguiacp.pdf>
- Pérez , C., Martínez , K., & Contú , O. (2014). *Elsevier*. Recuperado el 2018, de Elsevier: <http://www.elsevier.es/en-revista-medicina-universitaria-304-pdf-X1665579612676624>
- Pérez , P., & Acevedo , F. (2014). Gastroenterología latinoamericana. *Gastroenterología latinoamericana*, 25(3), 219 - 226. Recuperado el 2018, de Gastroenterología latinoamericana: <http://gastrolat.org/DOI/PDF/10.0716/gastrolat2014n300007.pdf>
- Pérez, G. (2015). *Ganglios linfáticos* . Recuperado el 2018, de Ganglios linfáticos: https://www.ganglioslinfaticos.com/sistema_linfatico
- Rojas , W., Anaya , J., & Aristizábal , B. (2015). *Inmunología de Rojas* (17 ed.). (J. Gómez , & S. Fanco, Edits.) Medellín, Colombia: Corporación para la investigación biológica. Recuperado el 2018
- Salar Silvestre , A. (2014). *Fundación Leucemia y Linfoma*. (E. Conde , Ed.) Recuperado el 2018, de Fundación Leucemia y Linfoma: http://www.leucemiaylinfoma.com/modulos/CH/2013/Capitulo_2-I_2013.pdf
- Salas , A., & Hernández , M. (2015). *Medigraphic* . Recuperado el 2018, de Medigraphic: <http://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2014/im143j.pdf>
- Salaverry , O. (2015). La Etimología del Cáncer y su Curioso Curso Histórico. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 30, 137 - 141. Recuperado el 2018
- Sánchez , J., & Sábado , C. (2012). Linfoma de hodgkin y no hodgkin . *Pediatría Integral* , 16(6), 390 - 402. Recuperado el 2018, de <https://www.pediatriaintegral.es/numeros-antteriores/Publicacion-2012-07/Portada-2012-07/>
- Sánchez de Toledo , J., & Sábado Álvarez , C. (2016). *Pediatría Integral*. (J. de la Flor , Ed.) *Pediatría Integral* , 20(6), 390 - 400. Recuperado el 2018, de *Pediatría Integral*: *Pediatría Integral*
- Sandlund, J., & Martin, M. (Diciembre de 2016). *PUBMED*. doi:<https://dx.doi.org/10.1182%2Fasheducation-2016.1.589>

- Society, E. d. (2018). *American Cancer Society* . Recuperado el 2018, de American Cancer Society : <https://www.cancer.org/es/cancer/linfoma-no-hodgkin/acerca/estadisticas-clave.html>
- society, G. d. (2017). *LLS*. Recuperado el 2018, de LLS: https://www.lls.org/sites/default/files/file_assets/FS9S_Immunotherapy%20Facts_9_17.pdf
- Society, J. d. (2017). *American Cancer Society* . Recuperado el 2018, de American Cancer Society : <https://www.cancer.org/es/cancer/linfoma-no-hodgkin-en-ninos/acerca/estadisticas-clave.html>
- Society, J. d. (2018). *American Cancer Society*. Recuperado el 2018, de American Cancer Society: <https://www.cancer.org/es/cancer/linfoma-no-hodgkin/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/factores-pronosticos.html>
- Society, J. d. (2018). *American Cancer Society* . Recuperado el 2018, de American Cancer Society: <https://www.cancer.org/es/cancer/linfoma-no-hodgkin/acerca/estadisticas-clave.html>
- UK, E. C. (Febrero de 2018). *Cancer Research UK*. Recuperado el 2019, de Cancer Research UK: https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/non-hodgkin-lymphoma/survival?_ga=2.85972185.1972956822.1560692820-1555716813.1560692820
- Vega , G. (2016). Recuperado el 2018, de Medigraphic: <http://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2009/un095j.pdf>
- Yépez , J., & Cueva , P. (2014). Linfomas. En J. Yépez , & P. Cueva , *Epidemiología del Cáncer en Quito* (15 ed., pág. 154). Quito . Recuperado el 2018
- Yunga, J. C. (2015). *Ecuador en cifras* . Recuperado el 2019, de Ecuador en cifras : http://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Estadisticas_Sociales/Recursos_Actividades_de_Salud/Publicaciones/Anuario_Rec_Act_Salud_2014.pdf

ANEXOS

Resumen de los resultados en supervivencia

Todos los Casos		n (2157)			
Variables		5 años (%)	10 años (%)	15 años (%)	P
	S. global	53%	40%	27%	
Género	Masculino	52%	37%	26%	0.109
	Femenino	54%	42%	28%	
Edad	Infancia (2a)	33%			<0.05
	Primera niñez	57%	57%		
	Segunda niñez	75%	75%	75%	
	Adolescencia	53%	46%	46%	
	Primera adultez	63%	56%	51%	
	Jóvenes adultos	57%	52%	44%	
	Adultez media	58%	46%	30%	
	Adultez posterior	51%	34%	19%	
	Senectud	38%	14%	6%	
Instrucción	Ninguna	40%	28%	14%	<0.05
	Primaria	50%	36%	22%	
	Secundaria	57%	46%	36%	
	Superior	63%	51%	41%	
	Desconocido	72%	58%	58%	
Riesgo Ocupacional	Químicos	44%	36%	13%	0.073
	Físicos	57%	46%	38%	
	Biológicos	54%	38%	31%	
	Químicos, Físicos, Biológicos	53%	40%	26%	
	Inhalatorios	65%	65%	65%	
	Desconocido	48%	30%	17%	
Residencia	Costa	50%	32%	20%	0.132
	Sierra	54%	41%	29%	
	Oriente	46%	33%	33%	
Regiones	Agrícolas	53%	40%	27%	0.263
	P. de papa	49%	33%	26%	0.054
	Indígenas	50%	38%	28%	0.397
	Afro ecuatorianos	51%	37%	27%	0.192
	Volcánicas	54%	42%	30%	0.012
	OCP	55%	42%	29%	0.061
	Frontera norte	44%	26%	18%	0.01
APF de Ca.	Si	58%	46%	33%	0.01
	No	51%	38%	26%	
APP de Ca.	Si	64%	30%	30%	0.234
	No	53%	40%	27%	
Comorbilidades	Hipertensión arterial	51%	27%	15%	0.596
	Diabetes mellitus tipo 2	53%	27%	14%	0.713
	Hipotiroidismo	57%	22%		0.535
Tabaco	Nunca	56%	42%	28%	0.013
	Actual	47%	37%	26%	
	Pasado	58%	29%		
	Ocasional	56%	34%		
	Desconocido	47%	36%	29%	

Alcohol	Nunca	58%	45%	30%	<0.05
	Actual	42%	34%	24%	
	Pasado	55%	18%		
	Ocasional	54%	24%		
	Desconocido	46%	36%	30%	
Diagnostico	Linfoma maligno SAI	52%	41%	16%	<0.05
	Linfoma maligno no Hodgkin SAI	56%	44%	31%	
	Linfoma Hodgkin y no Hodgkin compuesto	46%			
	Linfoma maligno linfocítico células B	54%	41%	22%	
	Linfoma de células del manto	40%	40%		
	Linfoma maligno de células pequeñas y grandes mezcladas difuso	50%	39%	39%	
	Linfoma maligno de células B grandes difuso SAI	50%	35%	24%	
	Linfoma maligno de células B grandes difuso inmunoblastico SAI	63%	23%		
	Linfoma de Burkitt	61%	61%	61%	
	Linfoma folicular	67%	59%	37%	
	Linfoma folicular grado 2	82%	50%		
	Linfoma folicular grado 1	61%	55%	33%	
	Linfoma células T periféricas SAI	51%	19%		
	Linfoma cutáneo de células T. SAI	48%	48%	48%	
	Linfoma de células NK / T nasal y tipo nasal	51%	45%	22%	
Sintomatología	A	62%	49%	39%	<0.05
	B	59%	39%	25%	
Tumor primario	Cabeza y Cuello	57%	42%	29%	0.019
	Tórax	57%	36%		
	Abdomen	60%	47%	37%	
	Inguino – Genital	56%	42%	42%	
	M. superior	56%	45%	36%	
	M. inferior	21%			
	SNC	39%	26%	26%	
	Otras	49%	36%	26%	
Estadio	I	69%	53%	38%	<0.05
	II	61%	50%	43%	
	III	54%	40%	24%	
	IV	42%	29%	18%	
	X	46%	33%	22%	
Grados de diferenciación histológica	5	46%	31%	31%	0.303
	6	54%	39%	23%	
	7	62%	41%	21%	
	8	44%			
	9	53%	44%	33%	
TTO. SOLCA	Quimioterapia	53%	42%	33%	<0.05
	Radioterapia	59%	45%	45%	
	Q + R	64%	51%	37%	
	Q + Ri	69%	62%		
	Q + R + Ri	57%			

	Desconocido	44%	29%	13%	
TTO. Fuera de SOLCA	Cx	78%			0.046
	Q + Cx	100%			
	Quimioterapia	50%	32%	17%	
	Q + R	54%	32%		
	Q + Ri	66%	66%		
	Radioterapia	50%			
	Rituximab	100%			
	Desconocido	53%	40%	28%	