



**UNIVERSIDAD DE CUENCA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
ESCUELA DE MEDICINA**

**FACTORES DE RIESGO Y DE PRONÓSTICO DE LINFOMA NO HODGKIN  
DE CÉLULAS B, EN PACIENTES MAYORES A 15 AÑOS, INSTITUTO DEL  
CÁNCER, SOLCA-CUENCA, ENERO DE 2006 A DICIEMBRE DE 2010**

**TESIS PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICA**

**AUTORAS: ANA BELÉN CAMPOS ORTIZ  
TAMARA PATRICIA CAPELO BURGOS  
MARIA PAOLA CARMONA ORTIZ**

**DIRECTOR: DR. MIGUEL ENRIQUE JERVES ANDRADE**

**ASESOR: DR. JAIME VINTIMILLA MALDONADO**

**CUENCA-ECUADOR  
2013**



## RESUMEN

**Antecedentes:** El cáncer a nivel mundial se ha convertido en un problema de salud pública, abarca tanto, manifestaciones clínicas complejas y de alta mortalidad, como también gran variedad de factores de riesgos relacionados al ambiente y características propias del individuo.

**Objetivo:** Establecer los factores de riesgo, estadío, subtipo histológico y el índice Pronóstico Internacional en pacientes diagnosticados de Linfoma no Hodgkin de células B mayores a 15 años en el Instituto del Cáncer Solca-Cuenca. Enero de 2006 – Diciembre 2010

**Metodología:** Se realizó un estudio descriptivo en pacientes diagnosticados de Linfoma no Hodgkin (LNH), los datos fueron transcritos de las historias clínicas, y se utilizó el programa SPSS.

**Resultados:** La frecuencia de Linfoma no Hodgkin en pacientes mayores de 64 años fue de 43.6%, en pacientes de 16 a 19 años fue del 2%. La frecuencia del sexo masculino y femenino fue del 50 %. El 54% de la población presentó un estado funcional 0 según EGOG. El 42.6% se encontraba en estadio clínico II y el 35.1% presentó el Índice Pronóstico Internacional (IPI) bajo. El Linfoma difuso de grandes células representó el 69.3%. La exposición a quimioterapia (3%), radioterapia (1%), Quimioterapia/Radioterapia (1,5%), benceno (0,5%) , H. Pylori (6,4%), Hepatitis B (1,5%), Hepatitis C (0,5%), antecedentes de tratamientos de inmunosupresión por trasplante (1%), enfermedades autoinmunes (1%).

**Conclusiones:** El LNH se presentó en pacientes mayores de 65 años con mayor frecuencia 43.6% y el 35.1% de la población presentó un Índice Pronóstico Internacional (IPI) bajo. La frecuencia de factores de riesgo es baja. El subtipo histológico predominante fue el Linfoma difuso de grandes células siendo la localización ganglionar más frecuente.



**PALABRAS CLAVES:** LINFOMA NO HODGKIN/EPIDEMIOLOGÍA; PRONÓSTICO; LINFOCITOS B/PATOLOGÍA; FACTORES DE RIESGO; ADOLESCENTE; ADULTO; HOSPITAL DE SOLCA; CUENCA-ECUADOR.



## ABSTRACT

**Background:** The cancer has become a global public health problem; include complex clinical manifestations, high mortality and a variety of risk factors related to the environment and the individual characteristics.

**Objective:** Establishing risk factors, stage, histologic subtype, and International Prognostic Index in patients diagnosed with non-Hodgkin lymphoma B cells more than 15 years at the Institute of Cancer Solca-Cuenca, during January 2006 to December 2010.

**Methods:** We did a descriptive in patients diagnosed with non-Hodgkin lymphoma (NHL), the data were transcribed from the medical records, and using the software SPSS.

**Main Results:** The frequency of non-Hodgkin lymphoma in patients older than 64 years was 43.6%, whereas in patients 16 to 19 years was 2%. The frequency of males and females was 50%. 54% of the population had a performance status 0 according EGOG. The 42.6% were in clinical stage II and 35.1% presented the International Prognostic Index (IPI) low. The large cell diffuse lymphoma accounted for 69.3%. Exposure to chemotherapy (3%), radiation (1%), chemotherapy / radiation therapy (1.5%), benzene (0.5%), H Pylori (6.4%), hepatitis B (1.5%), hepatitis C (0.5%), history of immunosuppression for transplant treatments (1%), autoimmune diseases (1%).

**Conclusions:** The NHL was presented in patients older than 65 years more frequently 43.6% and 35.1% of the population presented an International Prognostic Index (IPI) low. The frequency of risk factors is low. The predominant histologic subtype was diffuse large cell lymphoma being the most common node localization.

**KEY WORDS:** LYMPHOMA, NON-HODGKIN/EPIDEMIOLOGY; PROGNOSIS; B-LYMPHOCYTES/PATHOLOGY; RISK FACTORS; ADOLESCENT; ADULT; HOSPITAL DE SOLCA; CUENCA-ECUADOR

**ÍNDICE**

<b>RESUMEN .....</b>	<b>2</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>4</b>
<b>CAPÍTULO I.....</b>	<b>18</b>
1.1 INTRODUCCIÓN .....	18
1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	18
1.3. JUSTIFICACIÓN.....	19
<b>CAPÍTULO II.....</b>	<b>21</b>
2. MARCO TEÓRICO .....	21
2.1. CONCEPTO .....	21
2.2. EPIDEMIOLOGÍA .....	21
2.2.1 Estudio N. 1:.....	21
2.2.2 Estudio N. 2.....	22
2.3. CAUSAS.....	23
2.4. FACTORES DE RIESGO .....	23
2.4.1. Exposición a ciertos químicos .....	23
2.4.1.1. Herbicidas .....	24
2.4.1.2 Tratamiento Quimioterápico.....	24
2.4.1.3 Benceno .....	25
2.4.2 Agentes Infecciosos .....	25
2.4.2.1 Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) .....	25
2.4.2.2 Virus de Epstein-Barr (VEB).....	25
2.4.2.3 Helicobacter pylori (H. pylori) .....	25
2.4.2.4 Virus linfotrópico humano de células T tipo 1 (VLHT-1) .....	25
2.4.2.5 Virus de la hepatitis B y C .....	25
2.4.3 Radiaciones.....	26
2.4.4 Estado nutricional.....	26
2.4.5 Lugar de residencia .....	27
2.4.6 Síndromes de Inmunodeficiencia adquirida/congénita .....	27
2.4.7 Tratamiento de inmunosupresión .....	27
2.4.8 Edad .....	27
2.4.9 Sexo .....	28



2.4.10 Enfermedades autoinmunes.....	28
2.5. DIAGNÓSTICO.....	28
2.5.1 CLÍNICA: Síntomas y Signos.....	29
2.6 LINFOMA NO HODGKIN EXTRAGANGLIONARES .....	30
2.7 CLASIFICACIÓN .....	31
2.7.1 Clasificación Clínica.....	31
2.7.2 Linfomas no HODGKIN de Presentación Frecuente .....	33
2.7.2.1 Linfoma no Hodgkin difuso de células grandes.....	33
2.7.2.2 Linfoma no Hodgkin Folicular.....	35
2.8 ESTADIOS CLÍNICOS DEL LINFOMA NO HODGKIN .....	37
2.9 FACTORES PRONÓSTICOS.....	38
2.9.1 Índice Pronóstico Internacional (IPI).....	39
2.9.1.1 Edad.....	40
2.9.1.2 Estadio Ann Arbor .....	40
2.9.1.3 Número de áreas extraganglionares .....	40
2.9.1.4 Estado general .....	41
2.9.1.5 Niveles de deshidrogenasa láctica (LDH) sérica .....	43
2.9.2 Índice internacional de pronóstico del linfoma folicular.....	45
2.9.3 Factores Pronósticos en los LNH de presentación extraganglionar .....	47
2.9.3.1 LNH gástricos.....	47
2.9.3.2 LNH intestinales .....	47
2.9.3.3 LNH del área ORL.....	47
2.9.3.4 LNH cerebrales .....	48
2.10 TRATAMIENTO .....	48
2.10.1 Tipo de tratamiento.....	48
2.10.1.1 Quirúrgico.....	48
2.10.1.2 Radioterapia.....	48
2.10.1.3 Quimioterapia.....	49
2.10.1.4 Inmunoterapia .....	50
2.10.1.5 Trasplante de médula ósea o de células madre de sangre periférica .....	50



<b>CAPÍTULO III</b> .....	<b>51</b>
3. OBJETIVOS.....	51
3.1. OBJETIVO GENERAL.....	51
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	51
<b>CAPÍTULO IV</b> .....	<b>52</b>
4. DISEÑO METODOLÓGICO.....	52
4.1. TIPO DE ESTUDIO.....	52
4.2. UNIVERSO DE ESTUDIO .....	52
4.3. VARIABLES.....	52
4.5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	53
4.6. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	53
4.7. ÁREA DE ESTUDIO .....	53
4.7.1. INSTITUTO DEL CÁNCER SOLCA-CUENCA .....	53
4.8. ASPECTOS ÉTICOS.....	54
4.9. PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS.....	54
4.9.1 Autorización para el estudio .....	54
4.9.2 Reunión Informativa .....	54
4.9.3. Recolección de la Información.....	54
4.10. ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN.....	55
4.11. PRESENTACIÓN DE LOS RESULTADOS .....	55
<b>CAPÍTULO V</b> .....	<b>56</b>
5. RESULTADOS Y ANÁLISIS .....	56
<b>CAPÍTULO VI</b> .....	<b>70</b>
6. DISCUSIÓN .....	70
<b>CAPÍTULO VII</b> .....	<b>77</b>
7. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	77
7.1. CONCLUSIONES .....	77
7.2. RECOMENDACIONES.....	77
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	78
<b>ANEXOS</b> .....	<b>84</b>



## UNIVERSIDAD DE CUENCA

Fundada en 1867

Yo, Ana Belén Campos Ortiz, autora de la tesis "**FACTORES DE RIESGO Y DE PRONÓSTICO DE LINFOMA NO HODGKIN DE CÉLULAS B, EN PACIENTES MAYORES A 15 AÑOS, INSTITUTO DEL CÁNCER, SOLCA-CUENCA, ENERO DE 2006 A DICIEMBRE DE 2010**", reconozco y acepto el derecho de la Universidad de Cuenca, en base al Art. 5 literal c) de su Reglamento de Propiedad Intelectual, de publicar este trabajo por cualquier medio conocido o por conocer, al ser este requisito para la obtención de mi título de Médica. El uso que la Universidad de Cuenca hiciera de este trabajo, no implicará afección alguna de mis derechos morales o patrimoniales como autora.

Cuenca, Mayo del 2013

Ana Belén Campos Ortiz

CI. 0106052707

---

*Cuenca Patrimonio Cultural de la Humanidad. Resolución de la UNESCO del 1 de diciembre de 1999*

Av. 12 de Abril, Ciudadela Universitaria, Teléfono: 405 1000, Ext.: 1311, 1312, 1316

e-mail [cdjbv@ucuenca.edu.ec](mailto:cdjbv@ucuenca.edu.ec) casilla No. 1103

Cuenca - Ecuador



## UNIVERSIDAD DE CUENCA

Fundada en 1867

Yo, Tamara Patricia Capelo Burgos, autora de la tesis **"FACTORES DE RIESGO Y DE PRONÓSTICO DE LINFOMA NO HODGKIN DE CÉLULAS B, EN PACIENTES MAYORES A 15 AÑOS, INSTITUTO DEL CÁNCER, SOLCA-CUENCA, ENERO DE 2006 A DICIEMBRE DE 2010"**, reconozco y acepto el derecho de la Universidad de Cuenca, en base al Art. 5 literal c) de su Reglamento de Propiedad Intelectual, de publicar este trabajo por cualquier medio conocido o por conocer, al ser este requisito para la obtención de mi título de Médica. El uso que la Universidad de Cuenca hiciere de este trabajo, no implicará afección alguna de mis derechos morales o patrimoniales como autora.

Cuenca, Mayo del 2013

Tamara Patricia Capelo Burgos

CI. 1400565162

---

*Cuenca Patrimonio Cultural de la Humanidad. Resolución de la UNESCO del 1 de diciembre de 1999*

Av. 12 de Abril, Ciudadela Universitaria, Teléfono: 405 1000, Ext.: 1311, 1312, 1316

e-mail [cdjbv@ucuenca.edu.ec](mailto:cdjbv@ucuenca.edu.ec) casilla No. 1103

Cuenca - Ecuador



## UNIVERSIDAD DE CUENCA

Fundada en 1867

Yo, María Paola Carmona Ortiz, autora de la tesis **"FACTORES DE RIESGO Y DE PRONÓSTICO DE LINFOMA NO HODGKIN DE CÉLULAS B, EN PACIENTES MAYORES A 15 AÑOS, INSTITUTO DEL CÁNCER, SOLCA-CUENCA, ENERO DE 2006 A DICIEMBRE DE 2010"**, reconozco y acepto el derecho de la Universidad de Cuenca, en base al Art. 5 literal c) de su Reglamento de Propiedad Intelectual, de publicar este trabajo por cualquier medio conocido o por conocer, al ser este requisito para la obtención de mi título de Médica. El uso que la Universidad de Cuenca hiciere de este trabajo, no implicará afección alguna de mis derechos morales o patrimoniales como autora.

Cuenca, Mayo del 2013

María Paola Carmona Ortiz

Ci. 0104979471

---

*Cuenca Patrimonio Cultural de la Humanidad. Resolución de la UNESCO del 1 de diciembre de 1999*

Av. 12 de Abril, Ciudadela Universitaria, Teléfono: 405 1000, Ext.: 1311, 1312, 1316

e-mail [cdjbv@ucuenca.edu.ec](mailto:cdjbv@ucuenca.edu.ec) casilla No. 1103

Cuenca - Ecuador



## UNIVERSIDAD DE CUENCA

Fundada en 1867

Yo, Ana Belén Campos Ortiz, autora de la tesis "FACTORES DE RIESGO Y DE PRONÓSTICO DE LINFOMA NO HODGKIN DE CÉLULAS B, EN PACIENTES MAYORES A 15 AÑOS, INSTITUTO DEL CÁNCER, SOLCA-CUENCA, ENERO DE 2006 A DICIEMBRE DE 2010", certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autora.

Cuenca, Mayo del 2013

Ana Belén Campos Ortiz

CI. 0106052707

---

*Cuenca Patrimonio Cultural de la Humanidad. Resolución de la UNESCO del 1 de diciembre de 1999*

Av. 12 de Abril, Ciudadela Universitaria, Teléfono: 405 1000, Ext: 1311, 1312, 1316

e-mail [cdjbv@ucuenca.edu.ec](mailto:cdjbv@ucuenca.edu.ec) casilla No. 1103

Cuenca - Ecuador



## UNIVERSIDAD DE CUENCA

Fundada en 1867

Yo, Tamara Patricia Capelo Burgos, autora de la tesis **"FACTORES DE RIESGO Y DE PRONÓSTICO DE LINFOMA NO HODGKIN DE CÉLULAS B, EN PACIENTES MAYORES A 15 AÑOS, INSTITUTO DEL CÁNCER, SOLCA-CUENCA, ENERO DE 2006 A DICIEMBRE DE 2010"**, certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autora.

Cuenca, Mayo del 2013

Tamara Patricia Capelo Burgos

Cl. 1400565162

---

*Cuenca Patrimonio Cultural de la Humanidad. Resolución de la UNESCO del 1 de diciembre de 1999*

Av. 12 de Abril, Ciudadela Universitaria, Teléfono: 405 1000, Ext.: 1311, 1312, 1316

e-mail [cdjbv@ucuenca.edu.ec](mailto:cdjbv@ucuenca.edu.ec) casilla No. 1103

Cuenca - Ecuador



UNIVERSIDAD DE CUENCA

Fundada en 1867

Yo, María Paola Carmona Ortiz, autora de la tesis **"FACTORES DE RIESGO Y DE PRONÓSTICO DE LINFOMA NO HODGKIN DE CÉLULAS B, EN PACIENTES MAYORES A 15 AÑOS, INSTITUTO DEL CÁNCER, SOLCA-CUENCA, ENERO DE 2006 A DICIEMBRE DE 2010"**, certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autora.

Cuenca, Mayo del 2013

María Paola Carmona Ortiz

CI. 0104979471

*Cuenca Patrimonio Cultural de la Humanidad. Resolución de la UNESCO del 1 de diciembre de 1999*

Av. 12 de Abril, Ciudadela Universitaria, Teléfono: 405 1000, Ext.: 1311, 1312, 1316

e-mail [cdjbv@ucuenca.edu.ec](mailto:cdjbv@ucuenca.edu.ec) casilla No. 1103

Cuenca - Ecuador



## DEDICATORIA

La presente tesis la dedico a quienes amo y admiro, mis anhelados padres Oscar y Elena y mis hermanos Chris y Mishell, por su gran e incondicional apoyo, por ser mis amigos, mis consejeros, mi fuerza y mi alegría al estar siempre conmigo,

A todos quienes hicieron posible mi estudio.

Los llevo siempre en el corazón.

**Ana Belén.**



## DEDICATORIA

La presente tesis dedico a mis padres Patricio y Yolanda dándome ejemplos dignos de superación y entrega, porque gracias a ustedes, hoy puedo ver alcanzada mi meta, ya que siempre estuvieron impulsándome en los momentos más difíciles de mi carrera, y porque el orgullo que sienten por mí, fue lo que me hizo ir hasta el final. Va por ustedes, por lo que valen, porque admiro su fortaleza y por lo que han hecho de mí.

**Tamy.**



## DEDICATORIA

A lo largo de nuestra carrera fuimos deslumbrados por el sueño de llegar a ser médicos, creímos que la meta era lo importante pero no nos dimos cuenta que el esfuerzo que significó la misma nos ayudó a madurar como personas, en este lema Dios, nuestros padres, hermanos, amigos fueron muy importantes en nuestra formación gracias por ser parte del esfuerzo y sobre todo de la meta.

**María Paola**



## AGRADECIMIENTO

Al culminar esta etapa en nuestra carrera profesional queremos dejar constancia de nuestro sincero agradecimiento, de manera especial a nuestro director de tesis Dr. Miguel Jerves Andrade, quien desde un principio supo brindarnos su confianza, sabiduría, y motivación para iniciar y terminar el proyecto propuesto.

Así mismo agradecemos al Dr. Jaime Vintimilla, asesor de este trabajo de investigación quien con su visión crítica, paciencia y respeto fue participe directo para sentar las bases de nuestro trabajo.

Ambos, director y asesor con su rectitud como médicos, docentes y personas guiaron y resolvieron cada una de nuestras inquietudes.

En general a todos nuestros docentes en la universidad, todos y cada uno de ellos aportaron en nuestra formación como estudiantes, como profesionales y como personas.

De igual manera manifestamos nuestro más grande agradecimiento al Instituto del Cáncer, Sociedad de Lucha contra el Cáncer (SOLCA) y a todas las personas que conforman el personal del instituto que directamente tuvieron participación en la realización de esta tesis, en especial al Dr. Raúl Alvarado director de Solca, Dr. José Valdivieso T, personal de la biblioteca y estadística de la institución por todo el tiempo, esfuerzo y por darnos apertura a sus instalaciones y brindarnos todas las facilidades para la obtención de información necesaria para realizar nuestro trabajo de investigación.



## CAPÍTULO I

### 1.1 INTRODUCCIÓN

El cáncer a nivel mundial se ha convertido en un problema de salud pública, pues abarca, tanto, manifestaciones clínicas complejas y de alta mortalidad, como también gran variedad de factores de riesgos relacionados al ambiente y a las características propias del individuo.

Aproximadamente 7,6 millones de defunciones a nivel mundial son atribuidas al cáncer, con un aproximado del 13% según la OMS en el 2008.<sup>1</sup>

El cáncer no se origina por una sola causa, sino que en su generación operan múltiples factores; por lo que se dice que es una entidad multifactorial, puede describirse generalmente como un crecimiento y una propagación descontrolados de células anormales en el cuerpo.<sup>2</sup>

Los médicos se enfrentan continuamente a esta dura realidad con consecuencias letales debido principalmente al crecimiento celular anormal.

### 1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El linfoma no Hodgkin (LNH) es la neoplasia hematológica de mayor frecuencia representando el 4% de todos los cánceres y ocupa el séptimo lugar entre todas las neoplasias, es cinco veces más frecuente que la enfermedad de Hodgkin.<sup>3</sup>

La frecuencia se incrementa a través de la adultez, y se señala un aumento de su incidencia en las últimas cuatro décadas, que es aproximadamente de 30 por 100000 habitantes.

La incidencia de LNH varía con la raza, y es mayor en la raza blanca. En general la incidencia es mayor en el hombre que en la mujer, con una relación masculino/femenino de 1.4:1.<sup>4</sup>

Se calcula que la incidencia en España es de 12,3 casos por cada 100.000 varones/año y 10,8 en el caso de las mujeres. En EEUU, según la Asociación



Americana del Cáncer durante el 2007 ocurrirían 63.190 casos nuevos de linfoma no Hodgkin y morirán 18.660 pacientes debido a éste tumor.<sup>5</sup>

Según el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos, los linfomas son el cinco por ciento de todos los tipos de cáncer en los Estados Unidos, así el subtipo de linfoma no Hodgkin es el tercer tipo de cáncer con mayor crecimiento, después del melanoma y del cáncer de pulmón. La incidencia de linfomas aumenta en un 3% anual y a partir del año 2000 es la quinta causa de mortalidad por cáncer, con unas cifras de aproximadamente 60.000 nuevos diagnósticos cada año en Estados Unidos.<sup>6</sup>

El estudio de neoplasias en general y en nuestro caso la investigación de LNH es importante porque se prevé que las muertes por cáncer en todo el mundo seguirán aumentando y pasarán a los 11 millones en 2030.<sup>7</sup>

Es necesario continuar con el estudio de linfoma no Hodgkin para actualizar datos sobre factores de riesgo y factor pronóstico, pues dado que en las últimas décadas se registra un aumento en la tasa de mortalidad de este linfoma principalmente en países industrializados, es necesario conocerlo en nuestro medio, pues se presenta un número considerable de casos en países como el nuestro.

### **1.3. JUSTIFICACIÓN**

La necesidad de realizar la investigación de linfoma no Hodgkin se sustenta en el conocimiento de que en nuestro país de acuerdo al Registro de tumores de Solca-Guayaquil en el periodo 1990-1996 el linfoma no Hodgkin representa el 70.2 % de todos los linfomas y el 4.3% de las neoplasias malignas en el hombre y el 1.6% en la mujer. Mientras que la enfermedad de Hodgkin representa el 29.8% de los linfomas y el 1.8% de todas las neoplasias malignas del hombre y el 0.6% de la mujer.<sup>8</sup>

De acuerdo al Registro de Tumores de Solca Cuenca, en el Cantón Cuenca, en el periodo 1996-1997 la tasa de incidencia cruda fue de 5.59 y 6.86 por 100000 habitantes respectivamente para hombres y mujeres.<sup>2,4,9</sup>



En los estudios realizados anteriormente en nuestro país y según el registro Nacional de Tumores de Solca Quito en el periodo 1995-1999 se encontró una tasa cruda de 6.2 y 4.7 para hombres y mujeres respectivamente y una tasa estandarizada del 8.9 y 6.2 respectivamente.<sup>8</sup>

La finalidad que se persigue con la presente investigación de LNH es identificar sus características, factores de riesgo, clasificación y factor pronóstico, además crear una base con datos más actualizados, continuar con las investigaciones anteriores y permitir que ésta sea una fuente de revisión para estudios posteriores, sin descartar que el estudio en general nos servirá para establecer medidas de prevención aplicables a esta enfermedad, ya que según la Organización mundial de la salud (OMS) más del 30% de los cánceres podrían evitarse modificando o evitando ciertos factores de riesgo.<sup>10</sup>



## CAPÍTULO II

### 2. MARCO TEÓRICO

#### 2.1. CONCEPTO

Es un grupo heterogéneo de desórdenes linfoproliferativos, que comprende un amplio número de diversas neoplasias linfoideas, situadas en las distintas áreas existentes en los ganglios linfáticos o en el sistema linfoide extraganglionar que pueden ser reconocidas en base a su morfología, inmunofenotipo y características genéticas.<sup>11</sup>

La célula maligna de origen es un linfocito B o T y más raramente una célula natural killer con afectación inicial fuera de la médula ósea. Esta afectación extraganglionar es lo que le diferencia de la enfermedad de Hodgkin<sup>8</sup>.

#### 2.2. EPIDEMIOLOGÍA

##### Estudios Previos:

**2.2.1 Estudio N. 1:** en la revista de oncología Solca-Guayaquil en el año 2007 se presentó un artículo acerca del estudio de incidencia y sobrevida de Linfoma No Hodgkin del adulto durante 5 años, en el que se incluían pacientes mayores de 16 años con diagnóstico de LNH, desde el 2002-2006, con el objetivo de conocer la incidencia, características clínicas y el estado actual de los pacientes con Linfoma no Hodgkin en el instituto oncológico “Dr. Juan Tanca Marengo”, además de evaluar la sobrevida global de los pacientes sometidos a quimioterapia, en el cual se obtuvieron los siguientes resultados:

Durante el 2002-2006 se recibieron 404 pacientes con diagnóstico de LNH, la mayoría procedieron de la provincia del Guayas (69.8%), desde las zonas urbanas (73%).

El sexo predominante fue el masculino, con una relación de 1.5:1; la edad promedio fue de 53.92 años, con un rango entre 16 y 93 años; en cuanto a las características de los pacientes se observó que: un 8.2 % tuvieron exposición a



herbicidas; el tamaño inicial del tumor fue de 7.6 cm de promedio; el tiempo promedio de la enfermedad al diagnóstico fue de 4.8 meses; el 62.3 % de pacientes tuvieron cifras altas de LDH; un 11.3% de pacientes tuvieron afectación de la medula ósea; 5.7 % tuvieron infección por VIH y el 39.6% fueron linfomas extranodales; los linfomas de la línea celular B fueron el 85% (342 pacientes), y de la línea celular T 11% (44 pacientes), un 4% (18 pacientes) con diagnóstico de LNH no pudieron clasificarse; un elevado porcentaje de pacientes fueron diagnosticados en estadios avanzados, con índice pronóstico internacional (IPI) de alto riesgo y en más del 80% correspondieron a linfomas agresivos; los linfomas indolentes B y T representaron el 12.8 % (52 pacientes) de todos los linfomas, y el 87.2% (352 pacientes) restante correspondieron a linfomas agresivos; los linfomas foliculares ocupan un bajo porcentaje 6.7% (27 pacientes); un 22.5% de pacientes no recibieron tratamiento después del diagnóstico, y de éstos, 24 pacientes fallecieron; el 16.6% de los pacientes sometidos a tratamiento de primera línea no lo completaron y el 13.3 % no se encontraron datos de respuesta al tratamiento; de 301 pacientes que recibieron tratamiento de quimioterapia durante el curso de su enfermedad, 3.9% (12 pacientes) fallecieron como consecuencia de complicaciones en el tratamiento de quimioterapia, la mayor parte de éstas fueron por sepsis; la sobrevida global a 5 años de los pacientes estuvo en un 30.4%.

Concluyendo lo siguiente: del análisis de los resultados se deduce la necesidad imperiosa de medidas de vigilancia y monitoreo, así como de programas de ayuda social, gubernamental y de educación para conseguir un diagnóstico temprano y evitar el abandono del tratamiento y/o del seguimiento por parte de los pacientes. <sup>12</sup>

**2.2.2 Estudio N. 2:** en el periodo entre 1994-2002 en el Instituto de Cáncer Solca-Cuenca, 393 Linfomas no Hodgkin fueron diagnosticados, siendo la media de edad de 53.29 años, una mediana de 58 años, el 51.7% (203 pacientes) fueron varones y 48.3% (190 pacientes) fueron mujeres; según el grado histológico 70.2 % (276 casos) el tipo de linfoma fue de grado intermedio,



siguiendo en frecuencia el linfoma de alto grado con un 15.8% (62 casos), el linfoma de bajo grado con el 9.7% (38 casos) y el menos frecuente con el 4.3% (17 casos) fue el tipo de linfoma no especificado; se encontró un 30% (118 casos) de linfomas con un IPI bajo; en este mismo estudio las respuestas obtenidas al tratamiento fueron: un 40.45% (159 casos) tuvieron una remisión completa, el 9.92% (39 casos) tuvieron una remisión parcial, el 2.54% (10 casos) presentaron progresión en tratamiento y finalmente el 5.85% (23 casos) no tuvieron respuesta.<sup>8</sup>

### **2.3. CAUSAS**

En la mayoría de pacientes se desconoce la causa por la que se presentan los Linfomas no Hodgkin, como en todo cáncer interaccionan varios agentes etiopatogénicos.

### **2.4. FACTORES DE RIESGO**

Un factor de riesgo es un hecho característico que puede ser detectado en un individuo o grupo de individuos que se considera relacionado con el aumento en la probabilidad de presentar o desarrollar determinado tipo de proceso patológico.<sup>13</sup>

En cuanto a Linfoma no Hodgkin no ha sido fácil establecer los factores asociados y aun no se conoce aquel factor que más directamente se ha relacionado con este tipo de cáncer, e incluso en ciertos pacientes con dicha enfermedad no se ha logrado establecer ningún factor de riesgo asociado.

Por lo tanto, hay que tomar en cuenta y aclarar que el presentar uno o más factores de riesgo no necesariamente lleva a desarrollar uno u otro tipo de cáncer, sin embargo se han considerado que ciertos factores podrían aumentar el desarrollo de cáncer.<sup>14, 15</sup>

#### **2.4.1. Exposición a ciertos químicos**

Las sustancias químicas que se han implicado con el desarrollo de linfoma no Hodgkin han sido ciertos herbicidas, plaguicidas, insecticidas y el benceno,



además de ciertos químicos utilizados en el tratamiento contra otro tipo de cánceres<sup>16</sup>.

Se han hecho estudios con trabajadores con aluminio, con químicos, con trabajadores de la goma, etc. Lo cierto es que se necesita mayor evidencia confirmatoria.

Estudios revelan una pequeña correlación entre linfoma no Hodgkin y el contacto con goma, aluminio sin demostrar una evidencia significativa para nuestro estudio.

#### **2.4.1.1. Herbicidas**

En una investigación en Estados Unidos realizada por Mary H. Ward, del Instituto Nacional del Cáncer y publicada en julio de 2006 establece que existe relación entre la exposición a plaguicidas y el linfoma no Hodgkin, así como la exposición de los hogares a herbicidas agrícolas, considerando que aquellos plaguicidas asociados a una mayor frecuencia en el incremento de la incidencia de LNH y/o de muertes por linfoma son los herbicidas 2.4-D y las triazinas, entre las que se incluye la azatrina, químicos utilizados generalmente en los cultivos de maíz en Estados Unidos. Estos agroquímicos probablemente viajan en el polvo hacia los hogares cercanos, dependiendo de la superficie de tierra cultivada.<sup>17</sup>

#### **2.4.1.2 Tratamiento Quimioterápico**

El uso de quimioterapia en pacientes que han desarrollado otro tipo de neoplasia podría incrementar el riesgo de leucemia o linfoma no Hodgkin en años posteriores. Un caso en particular son los pacientes con diagnóstico de linfoma de Hodgkin quienes recibieron tratamiento a base de quimioterapia aumentaron su probabilidad de padecer LNH ulterior al tratamiento, cabe aclarar que en la literatura revisada no se determina todavía si el desarrollo de LNH es una neoplasia asociada a la enfermedad o si es un efecto secundario al tratamiento.<sup>18</sup>



### 2.4.1.3 Benceno

En una publicación de la página de LymphomaFoundation of Américademuestra que la exposición a menos de una parte por millón de benceno en el aire podía ser tóxica y potencialmente cancerígena, provocando una disminución significativa en leucocitos, así como la disminución de la actividad de las células madre.<sup>19</sup>

A pesar de las investigaciones realizadas aún no se ha establecido la relación significativa entre la exposición a estas sustancias químicas y la presencia de linfoma no hodgkin.<sup>18</sup>

### 2.4.2 Agentes Infecciosos

La presencia de infecciones en la persona ha aumentado el riesgo de sufrir linfoma no Hodgkin, sin esto no significa que la neoplasia sea contagiosa.

Entre las principales infecciones tenemos:

**2.4.2.1 Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH):** Los casos reportados con infección por VIH tienen un mayor riesgo de presentar algunos tipos de linfoma no Hodgkin por la inmunosupresión que la enfermedad representa.

**2.4.2.2 Virus de Epstein-Barr (VEB):** la infección por VEB está relacionada con el Linfoma de Burkitt.

**2.4.2.3 Helicobacter pylori (H. pylori):** Bacterias que pueden causar úlceras estomacales. Dichas bacterias aumentan también el riesgo de linfoma en el revestimiento del estómago.

**2.4.2.4 Virus linfotrópico humano de células T tipo 1 (VLHT-1):** La infección por VLHT-1 aumenta el riesgo de la probabilidad de linfoma y leucemia.

**2.4.2.5 Virus de la hepatitis B y C:** Algunos estudios han revelado un riesgo mayor de linfoma en personas con el virus de la hepatitis C y anteriormente los científicos ya sospechaban que el virus de la hepatitis B podría provocar linfoma.



Así un estudio acerca de la relación entre la infección por virus de la hepatitis B y C realizado por el instituto Nacional de Cáncer y de la Universidad de Yonsei en Seúl y publicado en LancetOncology, determina que las personas infectadas con el virus de la hepatitis B tienen casi dos veces más riesgo de desarrollar linfoma no Hodgkin.

El estudio afirma que el desarrollo de linfoma asociado al virus de la hepatitis B y C se debería a una excesiva estimulación del sistema inmune para contrarrestar la infección y por la infección prolongada que podría causar el virus.<sup>20,21</sup>

### **2.4.3 Radiaciones**

La radiación utilizada en el tratamiento del cáncer, representa un riesgo ligeramente aumentado de presentar linfoma no Hodgkin en etapas posteriores, este riesgo es mayor en los pacientes que reciben tanto radioterapia como quimioterapia.

### **2.4.4 Estado nutricional**

Se conoce que mantener una dieta saludable tiene grandes beneficios, así se considera que una alimentación adecuada puede reducir el riesgo de neoplasias en general, pues se considera que una gran variedad de cánceres están relacionados con la dieta y estilos de vida, teniendo entre el 65 y 70 % de asociación, y que hasta en un 30% de los canceres podrían estar directamente asociados a la alimentación, aunque se necesitan de más estudios para confirmarlo.

Según la bibliografía revisada, la comisión de lucha contra el cáncer de Uruguay considera que la deficiencia de magnesio y la presencia de halometanos orgánicos como contaminantes del agua se asocian al desarrollo de linfoma no Hodgkin.

Así la sociedad americana contra el cáncer sugiere que una alimentación rica en vegetales podría reducir el riesgo de presentar la enfermedad, sin existir muchas investigaciones que confirmen dicha teoría.<sup>22,23</sup>



#### **2.4.5 Lugar de residencia**

En países desarrollados como Estados Unidos, Canadá y aquellos ubicados en el norte de Europa se han detectado la mayor cantidad de casos de Linfoma no Hodgkin.

En cuanto a países pertenecientes a África y los del sureste de Asia, el linfoma no Hodgkin desarrollado es el tipo Burkitt pues en esta zona se ha encontrado más comúnmente infecciones asociadas al virus de Epstein Barr que podría participar en la génesis de linfoma no Hodgkin como se describe anteriormente.<sup>24</sup>

#### **2.4.6 Síndromes de Inmunodeficiencia adquirida/congénita**

La inmunodeficiencia que se presenta en esta enfermedad aumenta el riesgo de presentar LNH, así la mayoría de los linfomas (> 80%) se originan en las células B siendo el linfoma de tipo agresivo y además con un grado histológico de alto a intermedio.<sup>25</sup>

#### **2.4.7 Tratamiento de inmunosupresión**

Las personas que tienen deficiencia en el sistema inmunitario tienen un riesgo aumentado de Linfoma no Hodgkin, así los receptores de trasplantes renales y cardíacos sometidos a tratamientos con medicamentos inmunosupresivos para evitar el rechazo y que ataquen al nuevo órgano han mostrado un riesgo acrecentado para los Linfomas no Hodgkin entre 25-50% en comparación con la población general.

#### **2.4.8 Edad**

Un artículo publicado de un estudio acerca de la incidencia y supervivencia de Linfoma No Hodgkin del adulto durante 5 años en la revista de oncología Solca-Guayaquil en el año 2007 demuestra que la incidencia del linfoma aumenta en relación a la edad así como también la frecuencia se incrementa a través de la adultez, debido a que las células acumulan sustancias tóxicas, dando como resultado una edad promedio de 53.92 años, con un rango entre 16 y 93 años



Existe un pico en la adolescencia, especialmente para el Linfoma de Burkitt y luego de la adolescencia la incidencia aumenta con la edad. Sin embargo la edad per se no logra constituir un predictor absoluto de sobrevida debido a que los pacientes de edad avanzada pueden presentar conjuntamente otras patologías que afecten su estado funcional y sus reservas fisiológicas.<sup>26,8</sup>

#### **2.4.9 Sexo**

El sexo predominante es el masculino puesto que los hombres son más propensos que las mujeres a desarrollar linfoma no Hodgkin pues aproximadamente 31,100 hombres serán, en comparación con 25,100 mujeres con una relación de 1.5:1

#### **2.4.10 Enfermedades autoinmunes**

En estas patologías el sistema inmune ve a los propios tejidos del cuerpo como extraños de esta manera el sistema inmune hiperactivo hace que los linfocitos crezcan y se dividan con una velocidad extraordinaria dando como consecuencia un aumento del riesgo de que se transformen en células de linfoma.

Algunas enfermedades autoinmunes, tal como la artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE o lupus), esprúe celíaco (enteropatía por sensibilidad al gluten), entre otras, están asociadas con una tasa aumentada de linfoma no Hodgkin.

Así también enfermedades tales como el síndrome de Sjogren, Tiroiditis de Hashimoto, Enfermedad Celiaca van a promover el desarrollo de tejido linfoide asociado a mucosas (MALT) dando como resultado un aumento del riesgo de LNH tipo B.<sup>27</sup>

### **2.5. DIAGNÓSTICO**

Se considera que actualmente no existen métodos de detección para el diagnóstico de linfomas, sin embargo en ciertos casos el linfoma puede



detectarse tempranamente si se pone atención a los signos y síntomas de esta enfermedad.<sup>28</sup>

### 2.5.1 CLÍNICA: SÍNTOMAS Y SIGNOS

El LNH puede manifestarse con varios signos y síntomas diferentes dependiendo de su localización, mientras que en otros casos, puede no haber manifestaciones clínicas. Éstos pueden ser determinados por la presencia de los siguientes factores: La zona afectada, la velocidad de crecimiento de la neoplasia, el subtipo histológico específico, la edad del paciente y sus circunstancias particulares.

Cuando hablamos sobre el linfoma, destacaremos los *síntomas B* (como fiebre, diaforesis nocturna, pérdida de peso mayor del 10%. La presencia de síntomas B a menudo se observan en linfomas de crecimiento más rápido. Estos síntomas son importantes no sólo para ayudar a diagnosticar el linfoma no Hodgkin, sino también para determinar la etapa (estadio) y el pronóstico en que se encuentra el Linfoma no Hodgkin.

Los síntomas comunes incluyen:

- Inflamación de los ganglios linfáticos
- Inflamación del abdomen. Muchos pacientes consultan por un ganglio linfático aumentado de tamaño o por una masa abdominal. Dos tercios de los pacientes
- Sensación de llenura después de comer sólo una pequeña cantidad de comida.
- Dolor o presión en el pecho.
- Dificultad para respirar o tos.
- Fiebre.
- Pérdida de peso.
- Diaforesis nocturna.
- Cansancio.
- Prurito



- Alteraciones en las tres series hematológicas con sus manifestaciones.

Puede asociarse además a:

- Síndrome de la vena cava superior. Que debe ser valorada por su importancia clínica.
- Anemia hemolítica autoinmune coombs +.

## **2.6 LINFOMA NO HODGKIN EXTRAGANGLIONARES**

Si bien la mayoría de Linfomas no Hodgkin afectan de modo predominante a territorios ganglionares, en muchas ocasiones el linfoma se presenta como una enfermedad extraganglionar debido a que la misma tiene mayor predilección por diseminarse a sitios extraganglionares.

La definición de un LNH como "ganglionar" o "extraganglionar" no siempre es fácil. En los casos muy localizados, la ubicación es sencilla (un linfoma que sólo tiene afectación del estómago es un linfoma gástrico y un linfoma con afectación axilar exclusiva es un linfoma ganglionar). Sin embargo, los casos que se presentan en estadios avanzados, pueden presentar dudas razonables, es decir la afectación de uno o varios órganos puede ser primaria, el linfoma se originó allí, o secundaria, el LNH, al diseminarse, ha infiltrado dicho órgano.

Por ello el criterio de "lugar de origen del LNH" resulta difícil de aplicar. Sin embargo se establece como el sitio primario de presentación, ganglionar o extraganglionar, el lugar en el que el tumor fue advertido por primera vez siendo ésta la localización predominante de la enfermedad clínicamente detectable en el momento del diagnóstico.

Los LNH extraganglionares presentan una incidencia variable, entre el 20 y el 45 % del total de casos de LNH según las series.

El uso de las clasificaciones anatómo-patológicas de los LNH es dificultoso en las formas extraganglionares, pues todas ellas fueron desarrolladas a partir de casos exclusivamente ganglionares, en cuanto a los procedimientos y sistemas



de estadificación que se aplican a los linfomas ganglionares y extraganglionares son básicamente los mismos.

Se han descrito casos de LNH originados en prácticamente todos los órganos y tejidos, aunque los porcentajes varían, los LNH de localización extraganglionar más frecuentes son gastrointestinales, del anillo de Waldeyer, de glándulas salivales, otras regiones cérvico-faciales, cutáneos y del sistema nervioso central constituyendo estas localizaciones el 65 % de presentación extraganglionar.

- Gastrointestinales
- Piel
- Amígdalas palatinas
- Óseos
- Tejidos blandos
- Retroperitoneo
- Nasales y paranasales
- Mediastino
- Mesenterio
- Pulmones y pleura
- Órbita y conjuntiva
- Hígado
- Glándulas salivales
- Sistema nervioso central
- Ginecológicos
- Testículo

## **2.7 CLASIFICACIÓN**

### **2.7.1 Clasificación Clínica**

#### **CLASIFICACIÓN DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD<sup>30</sup>**

#### **NEOPLASIAS CÉLULAS B**

#### **NEOPLASIAS DE CÉLULA B PRECURSORA.**



- o Leucemia linfoblástica
- o Linfoma linfoblástico b.

### NEOPLASIAS DE CÉLULAS B MADURAS (PERIFÉRICAS)

- o Leucemia linfocítica crónica b / linfoma pequeños linfocitos.
- o Leucemia prolinfocítica b
- o Tricoleucosis
- o Linfoma linfoplasmocítico
- o Mieloma células plasmáticas / plasmocitoma
- o Linfoma esplénico de la zona marginal
- o Linfoma de la zona marginal extranodal de tipo malt
- o Linfoma de la zona marginal nodal
- o Linfoma folicular
- o Linfoma del manto
- o Linfoma difuso a grandes células

#### Subtipos clínicos:

- o Linfoma mediastinal de grandes células b
- o Linfoma intravascular de grandes células B
- o Linfoma primario de serosas
- o Linfoma burkitt / leucemia de burkitt.

### **NEOPLASIAS DE CÉLULAS T/NK**

#### NEOPLASIAS DE CÉLULAS T PRECURSORAS

- o Leucemia / linfoma linfoblástica t

#### NEOPLASIAS DE CÉLULAS T / NK MADURAS

#### FORMAS LEUCEMICA / DISEMINADAS

- o Leucemia / linfoma de células t del adulto (htlv-1)
- o Leucemia prolinfocitaria t
- o Leucemia linfocítica t a grandes gránulos



- Leucemia agresiva a células NK

## FORMAS CUTÁNEAS.

- Micosis fungoide / síndrome de sézary
- Linfoma cutáneo anaplásico a grandes células t
- Papulosislinfomatoide

## FORMAS NODALES

### LINFOMA T PERIFÉRICO SIN OTRA ESPECIFICACIÓN

- Linfoma T angioinmunoblástico
- Linfoma anaplásico a grandes células t
- FORMAS EXTRANODALES
- Linfoma a células T / NK, tipo nasal
- Linfoma T hepatoesplénico gamma-delta.
- Linfoma T tipo enteropatía
- Linfoma de células t tipo paniculitis subcutánea

## 2.7.2 LINFOMAS NO HODGKIN DE PRESENTACIÓN FRECUENTE

### 2.7.2.1 Linfoma no Hodgkin difuso de células grandes

El Linfoma B Difuso de Célula Grande (LBDCG), es una proliferación difusa de células grandes con un tamaño celular superior al doble del de un linfocito, es el tipo de linfoma no Hodgkin más común, representa el 80% de los linfomas agresivos y el 30-35% de todos los LNH en el adulto, puede afectar a cualquier grupo de edad, sin embargo ocurre principalmente en personas de edad avanzada con un promedio etario de alrededor de 65 años. Este tipo de linfoma no Hodgkin es el más común en los Estados Unidos, representando aproximadamente uno de cada tres casos, con un predominio en el sexo masculino y en Europa la tasa de incidencia es de 3–4/100 000 habitantes año, siendo el Linfoma no Hodgkin más común en países en vías de desarrollo y en pacientes con inmunodeficiencia, particularmente síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)<sup>2</sup>.



Los Linfomas no Hodgkin difuso de células grandes se clasifican en 2 grandes grupos: <sup>46</sup>

- a) Primarios, que son los que aparecen de novo.
- b) Secundarios, que proceden de la transformación de un linfoma de bajo grado de malignidad –leucemia linfática crónica de fenotipo B, linfoma folicular, linfoma de zona marginal ganglionar o extraganglionar (MALT), linfoma de zona marginal esplénico y linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico) o de la conversión de un linfoma T angioinmunoblástico.

Clínicamente se presenta como linfoma agresivo con un crecimiento rápido de masas ganglionares o extraganglionares (en hasta el 40%: médula ósea, Waldeyer, testículo, etc), siendo frecuente la afectación gástrica. El 40% son extraganglionares, pero en pacientes con SIDA o algún otro tipo de inmunosupresión pueden originarse en órganos internos en 60% de los casos.

Morfológicamente se caracteriza por la existencia de células con núcleo vesicular, citoplasma basófilo y un índice proliferativo medio/alto. Los estudios inmunológicos demuestran que las células B (CD19, CD20, CD22, CD79a) pueden expresar inmunoglobulinas de superficie e intracitoplasmática, CD5 y CD10<sup>44</sup>.

Histológicamente se dividen en centroblástico e inmunoblástico de la Working<sup>8</sup>. Son CK45 +-, CD5 +-, CD10+-. En los estudios genéticos se detecta bcl-2 en cerca del 30% de los casos; en algunos también se detecta c-myc, Rosenwald et al (Lymphoma/Leukemia Molecular Profiling Project) en un análisis de 240 biopsias de linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) utilizando OncoChips (microarrays de ADN) establecen 3 subgrupos de expresión génica <sup>44,45</sup>.

- LDCBG de células germinales B-like.
- LDCBG de células B-like activadas y
- LDCBG de tipo 3.



Su etiología es desconocida, pero se sabe que la inmunodepresión es un factor de riesgo, sobre todo en los pacientes seropositivos para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Se trata de una neoplasia potencialmente curable. Aproximadamente el 40% de los LBDCG se puede curar con la terapia estándar. Sin embargo, el 50% de los pacientes sufren recaídas después del tratamiento y fallecen de linfoma recurrente.

### **2.7.2.2 Linfoma no Hodgkin Folicular**

El linfoma folicular es el segundo tipo de linfoma en frecuencia, representando aproximadamente el 20-30% del total. Su tasa de incidencia es de 5-7/100.000 habitantes año. Afecta fundamentalmente a adultos y ancianos. La incidencia entre sexos es igual. Desde el punto de vista clínico su presentación suele ser en estadios avanzados (III-IV). Se afectan predominantemente los ganglios, el bazo y la médula ósea; en ocasiones también la sangre periférica y sitios extranodales. Se trata de una enfermedad con un comportamiento clínico habitualmente indolente pero de difícil curación. Puede ocurrir transformación a linfoma difuso de células grandes B. La combinación de técnicas inmunológicas, citogenéticas y moleculares permite la definición de esta entidad en la clasificación de la OMS. Desde el punto de vista morfológico se caracteriza por la existencia de células centrolímbicas, usualmente una mezcla de centrocitos y centroblastos, y el patrón histológico es al menos parcialmente folicular, aunque pueden estar presente áreas difusas (Patrón: folicular, folicular y difuso, folicular focal, difuso). La clasificación OMS se propone la división en grados 1, 2 y 3 (3A y 3B). El grado 3B se considera un linfoma agresivo y se trata como tal. En los estudios inmunológicos habitualmente las células expresan inmunoglobulinas de superficie y son CD10+, BCL2+, BCL6+; no suelen expresar CD5, CD43, CD11c. CD23 puede ser ocasionalmente negativo. La positividad para CD10 suele distinguirlo del linfoma de la zona marginal y la negatividad para CD5 y CD43 linfoma MALT. En los estudios genéticos se detecta la translocación t(14;18) que produce la sobreexpresión del gen bcl-2 en el 70-95% acumulándose BCL-2<sup>47</sup>.



También son frecuentes las siguientes anomalías citogenéticas: +7 (20%), +18 (20%), entre otras.

Para el estadiaje y evaluación de la respuesta se precisan estudios analíticos y de imagen. En la evaluación pronóstica tiene gran importancia el Índice Pronóstico Internacional para el Linfoma Folicular (FLIPI).

#### **2.7.2.2.1 Índice Pronóstico Internacional en Linfoma Folicular (FollicularLymphoma International PrognosticIndex (FLIPI)**

Puntúan para su cálculo:

- Estadio de Ann Arbor (III-IV)
- Edad mayor de 60 años

#### **Elevación de LDH**

- 4 o más áreas ganglionares Hemoglobina menor de 12 g/dL

Se definieron 3 grupos según la puntuación obtenida:

- Riesgo bajo
- (2) Riesgo intermedio
- (3 o más) Riesgo alto

En el momento actual, y aunque la práctica tiene variaciones según los centros, las recomendaciones de tratamiento de la European Society for Medical Oncology (ESMO) son las siguientes:

#### **2.7.2.2.2 TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA**

Estadio I-II: El tratamiento con radioterapia puede conseguir la curación. No obstante en pacientes con masa tumoral grande, es aconsejable el tratamiento con quimioterapia previa a la radioterapia.



Estadio III-IV: Parece recomendable, dado el curso de la enfermedad, iniciar tratamiento en los casos de sintomatología B, compresión de órgano vital, ascitis, derrame pleural, alteraciones hematológicas, enfermedad voluminosa o progresión rápida. Es de elección la quimioinmunoterapia con CHOP, CVP o esquemas con análogos de purinas: FC(M) o bendamustine, asociados a Rituximab. La monoterapia con anticuerpos monoclonales (rituximab, radioinmunoterapia) o alquilantes (bendamustina, clorambucil) pueden ser una alternativa para pacientes de bajo riesgo o con contraindicación para quimioinmunoterapia más agresiva. El mantenimiento con Rituximab en primera línea se encuentra en fase de investigación, aunque ya se han comunicado los datos del ensayo PRIMA, que con un seguimiento de 25 meses desde la randomización muestran una mejora de la SLP, para el mantenimiento con rituximab. (hazard ratio [HR]=0.50; 95% CI [0.39-0.64]; SLP a 2 años 82%; 95% CI [78-86%] vs 66% [61-70%] con observación).

El tratamiento con radioquimioinmunoterapia seguido de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) prolonga la supervivencia libre de progresión, pero en primera línea es un tratamiento en fase experimental.

## **2.8 ESTADIOS CLÍNICOS DEL LINFOMA NO HODGKIN**

Para establecer el estadio clínico del linfoma no Hodgkin se emplea el sistema de clasificación Ann Arbor.

### **Estadio I**

Existe afectación de una sola región de ganglios linfáticos (I) o de un solo órgano o sitio extra linfático (IE).

### **Estadio II**

Con Afectación de dos o más regiones de ganglios linfáticos en el mismo lado del diafragma (II) o afectación localizada de un solo órgano o sitio asociado extra linfático y sus ganglios linfáticos regionales con otras regiones de ganglios linfáticos en el mismo lado del diafragma o sin ellas (IIE).



### Estadio III

Existe afectación de ganglios linfáticos en ambos lados del diafragma (III) que también puede ir acompañada de la afectación localizada de un órgano o sitio extra linfático (IIIE), de la complicación del bazo (IIIS), o de ambos, (IIIS+E).

### Estadio IV

Con afectación diseminada de uno o más sitios extra linfáticos asociada de ganglio linfático o sin ella, o con afectación aislada de un órgano extra linfático y complicación ganglionar distante (no regional).

La designación E se usa cuando las malignidades linfoides extraganglionares surgen en tejidos separados, pero cercanos de los conglomerados linfáticos principales.

## 2.9 FACTORES PRONÓSTICOS

Los Factores pronósticos van a depender de una serie de características tanto del tumor presente, del paciente y del tratamiento empleado.

En cuanto a las características dependientes del tumor se encuentra el subtipo histológico, inmunofenotipo, alteraciones citogenéticas, actividad proliferativa, progresión histológica, extensión de la enfermedad.

De acuerdo a las características dependientes del paciente están presentes: edad, estado funcional, enfermedades preexistentes, la competencia inmunológica.

Factores relacionados a la reacción tumoral y respuesta inmune del huésped:

- **Síntomas B:** como fiebre de origen desconocido (FOD), diaforesis nocturna, pérdida de peso mayor del 10%.
- **Niveles de albumina sérica:** Niveles bajos se ha asociado con escasa respuesta y niveles altos de mortalidad durante el tratamiento debido a una mayor toxicidad hematológica. En un estudio realizado por



Nicolaides y col. se estableció que los niveles de albúmina  $<3.5$  g/ml estaba asociado con bajos índices de remisión completa, así como de sobrevida global y libre de recaídas.

- **Niveles de hemoglobina:** Niveles  $<12$ g/dl están asociados a anemia de manera que los pacientes diagnosticados de forma reciente de esta entidad presentan un incremento en los niveles de mortalidad durante el tratamiento y pobres niveles de remisión completa, así como también está relacionado con una sobrevida global y libre de recaídas corta.
- **Estado funcional:** Está relacionado con otros parámetros como: síntomas B, carga tumoral, edad y otras enfermedades concomitantes y de esta manera constituye un indicador de cómo los pacientes pueden tolerar su enfermedad.<sup>31</sup>

Finalmente existen características dependientes del tratamiento entre ellas se encuentran el Tipo y combinación de fármacos, Intensidad de dosis (IDA), Experiencia del centro, FP relacionados con la respuesta obtenida al tratamiento.

### 2.9.1 Índice Pronóstico Internacional (IPI)

El objetivo de todo índice pronóstico es el de agrupar a los pacientes en grupos con factores de riesgo similares y crear un modelo predictivo de evolución a partir de un número limitado de variables presentes en el momento del diagnóstico. Es decir permiten predecir la probable evolución clínica de los linfomas no Hodgkin.

El IPI ha conseguido una excelente aceptación internacional y sus recomendaciones han sido validadas por un buen número de publicaciones, por lo que actualmente puede ser considerado como el mejor patrón de estadificación disponible para los LNH.

Los Factores Pronósticos que demostraron una significación independiente fueron: la edad ( $< 60$  años frente a  $> 60$  años); el estadio de Ann Arbor (I-II



frente a III-IV); el número de áreas extraganglionares afectas (0-1 frente a  $\geq 2$ ); el estado general (PS 0-1 frente a  $\geq 2$ ) y la LDH (normal frente a elevada).<sup>31</sup>

### **2.9.1.1 Edad**

La importancia que se concede a la edad como factor pronóstico en los LNH es controvertida. Sin embargo, para la mayoría, la edad representa un factor independiente e importante, ya que va asociada a una mayor morbilidad. Es así que tener < 60 años de edad se encuentra relacionado a un pronóstico bueno, mientras que los pacientes >60 años constituye un factor para un pronóstico adverso

### **2.9.1.2 Estadio Ann Arbor**

La extensión de la enfermedad presente en el momento del diagnóstico, reviste una indudable importancia pronóstica en los LNH, así los estadios I-II constituyen un factor de pronóstico bueno, mientras que los estadios III-IV se asocian dentro del Índice pronóstico Internacional como factor de pronóstico adverso.

### **2.9.1.3 Número de áreas extraganglionares**

El linfoma extraganglionar (LEG) es el linfoma que se origina en un órgano diferente al ganglio linfático, que puede permanecer circunscrito u originarse inclusive donde no existe normalmente tejido linfático.

Los LNH extraganglionares, aunque comparten la mayor parte de los Factores Pronósticos (fundamentalmente el subtipo histológico, la extensión de la enfermedad y la elevación de la LDH), presentan por sus especiales características, variables particulares de significado pronóstico relacionadas con el órgano de origen.

Se considera que cuanto mayor sea el número de las mismas, el pronóstico será más desfavorable, de la misma manera que cuando se encuentren presentes localizaciones extraganglionares concretas (hígado, médula ósea y sistema nervioso central (SNC)).



En la afectación de médula ósea, el patrón de infiltración nodular así como el escaso porcentaje de infiltración, va asociado a un claro mejor pronóstico para todos los tipos de LNH.

#### **2.9.1.4 Estado general**

Valora el grado en que el paciente puede funcionar y realizar actividades normales, se mide mediante el uso de una escala de evaluación funcional, como el Estado de Desempeño del Grupo Cooperativo Oriental de Oncología (ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group) o las Escalas de Desempeño Karnofsky (KPS, por sus siglas en inglés).

Dichas escalas permiten de forma práctica de medir la calidad de vida de un paciente exclusivamente con cáncer, cuyas expectativas de vida cambian en el transcurso de meses, semanas e incluso días. La principal función de estas escalas es la de objetivar la calidad de vida del paciente o "performance status".

##### **2.9.1.4.1 ECOG**

La escala ECOG valora la evolución de las capacidades del paciente en su vida diaria manteniendo al máximo su autonomía. Este dato es muy importante cuando se plantea un tratamiento, ya que de esta escala dependerá el protocolo terapéutico y el pronóstico de la enfermedad.

La escala ECOG se puntúa de 0 a 5, una puntuación más baja indica un mejor estado funcional, es decir, cuanto mejor alguien pueda caminar y cuidarse a sí mismo, mejor será el pronóstico.

#### **Estado de Actividad de la escala ECOG**

0. Completamente activo, capaz de realizar toda actividad previa a la enfermedad sin restricciones.
1. Restringido en la actividad física enérgica, pero está en régimen ambulatorio y es capaz de realizar el trabajo de naturaleza ligera o sedentaria (como trabajo de la casa ligero, o trabajo de oficina).



2. En régimen ambulatorio y capaz de cuidar de sí mismo, pero incapaz de realizar ninguna actividad de trabajo. Tiene que quedarse encamado durante < 50% de las horas de vigilia.
3. Capacidad limitada de cuidar de sí mismo, confinado a la cama o una silla durante más del 50% de las horas de vigilia.
4. Totalmente incapaz. No puede cuidar de sí mismo. Totalmente confinado a la cama o una silla.
5. Muerto.

#### **2.9.1.4.2 Estado de Actividad de Karnofsky**

- 100% - Normal; sin quejas; sin evidencias de enfermedad.
- 90% - Capaz de realizar las actividades normales; signos o síntomas sin importancia de la enfermedad.
- 80% - Actividad normal con esfuerzo; algunos signos o síntomas de la enfermedad.
- 70% - Se cuida de sí mismo, incapaz de realizar actividades normales o de realizar un trabajo activo.
- 60% - Necesita asistencia ocasional, pero es capaz de cuidarse de la mayoría de necesidades personales.
- 50% - Necesita asistencia considerable y cuidado médico frecuente.
- 40% - Incapacitado gravemente; hospitalización indicada; aunque la muerte no sea inminente.
- 30% - Incapacitado gravemente; hospitalización necesaria; necesita tratamiento de soporte activo.
- 20% - Muy enfermo; hospitalización necesaria; necesita tratamiento de soporte activo.



- 10% - Moribundo, proceso mortal progresando rápidamente.
- 0% - Muerto.

**Tabla 1.** Estado de actividad de Karnofsky y su correspondencia a escala de ECOG.

ESTADO DE ACTIVIDAD DE KARNOFSKY	ECOG
Valor de Karnofsky de 100 – 90%	Corresponde a ECOG 0
Valor de Karnofsky de 80 – 70%	Corresponde a ECOG 1
Valor de Karnofsky de 60 – 50%	Corresponde a ECOG 2
Valor de Karnofsky de 40 – 30%	Corresponde a ECOG 3
Valor de Karnofsky de 20 – 10%	Corresponde a ECOG 4
Valor de Karnofsky de 20 -0%	Corresponde a ECOG 5

**Fuente:**<sup>32</sup>

#### 2.9.1.5 Niveles de deshidrogenasa láctica (LDH) sérica

El nivel plasmático de LDH es uno de los factores pronósticos individuales que mayor información pronóstica aporta en los diferentes tipos de LNH, considerándose como dato imprescindible para definir el pronóstico de un paciente con LNH.

Su valor en laboratorio a menudo estará anormalmente elevado en la sangre de los pacientes con linfomas sobre todo los de crecimiento rápido.

**Tabla 2.** Índice Pronóstico Internacional (IPI)

<b>VARIABLES</b>	<b>0 PUNTOS</b>	<b>1 PUNTO</b>
<b>Edad</b>	<60 años	>60 años
<b>Estadio Ann Arbor</b>	I-II	III-IV
<b>No. Áreas extraganglionares</b>	0-1	≥ 2
<b>Estado general (PS)</b>	PS 0-1	PS ≥ 2
<b>LDH</b>	Normal	Elevada
<b>Grupos de riesgo</b>		
Bajo riesgo		Puntuación 0-1
Riesgo intermedibajo		Puntuación 2
Riesgo intermedio-alto		Puntuación 3
Riesgo alto		Puntuación 4-5

**Fuente:** <sup>33</sup>

A cada factor pronóstico adverso se le asigna un punto. Las personas sin ningún factor pronóstico adverso tendrían una puntuación de 0, mientras que aquellas con todos los factores pronósticos adversos tendrían una puntuación de cinco.

El índice divide a las personas con linfomas en cuatro grupos de riesgo:

- Bajo: 0 o un factor pronóstico adverso.
- Bajo intermedio: dos factores pronósticos adversos.
- Alto intermedio: tres factores pronósticos adversos.
- Alto: cuatro o cinco factores pronósticos adversos.



En los estudios utilizados para crear dicho índice, aproximadamente el 75% de las personas en el grupo del más bajo riesgo vivieron más de cinco años, mientras que sólo alrededor del 30% de las personas en el grupo del índice más alto vivió al menos cinco años.

Sin embargo por el desarrollo de tratamientos más nuevos probablemente las tasas de supervivencia actuales son más altas.

A partir del estudio de los Factores Pronóstico de una serie de 3.273 pacientes con linfomas de células grandes se obtuvo los siguientes resultados en cuanto a la supervivencia y remisión completa.

**Tabla 3.** Supervivencia y remisión de acuerdo al grupo de riesgo

<b>Grupo de riesgo</b>	<b>% Supervivencia a 5 años</b>	<b>Remisión completa</b>
Bajo	73	87 %
Bajo intermedio	51	67%
Alto intermedio	43	55%
Alto	23	44%

**Fuente:** <sup>33</sup>

La importancia de establecer el Índice Pronóstico Internacional radica en que éste, permite que los médicos planeen mejor el tratamiento que si solo se basaran en el tipo y etapa del linfoma, además, provee información a los pacientes sobre lo que pueden esperar en el futuro.

### **2.9.2 Índice internacional de pronóstico del linfoma folicular**

El Índice Internacional de Pronóstico es útil para la mayoría de los linfomas, pero no es tan útil para los linfomas foliculares, los cuales tienden a ser de crecimiento más lento. Por lo que se ha creado un índice internacional de pronóstico de Linfoma Folicular específicamente para este tipo de linfoma. Este



índice utiliza factores de pronóstico ligeramente diferentes a los del índice de pronóstico internacional.

**Tabla 4.** Índice internacional de pronóstico del linfoma folicular

Factores para un pronóstico bueno	Factores para un pronóstico adverso
Tener 60 o menos años de edad	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 elevada

**Fuente:**<sup>34</sup>

A los pacientes se les asigna un punto para cada factor pronóstico adverso. Las personas sin ningún factor pronóstico adverso tendrían una puntuación de 0, mientras que aquellas con todos los factores pronósticos adversos tendrían una puntuación de cinco. El índice entonces divide a las personas con linfomas foliculares en tres grupos:

- Riesgo bajo: ningún o un factor pronóstico adverso.
- Riesgo intermedio: dos factores para un pronóstico adverso.
- Riesgo alto: tres o más factores pronósticos adversos.

El estudio utilizado para crear el Índice Internacional de Pronóstico del Linfoma Folicular incluyó las siguientes tasas de supervivencia

**Tabla 5.**Supervivencia y remisión según el grupo de riesgo

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

**Fuente:**<sup>34</sup>

### 2.9.3 Factores Pronósticos en los LNH de presentación extraganglionar

Los LNH extraganglionares, comparten la mayor parte de los factores pronósticos comentados con anterioridad (subtipo histológico, la extensión de la enfermedad y la elevación de la LDH), sin embargo presentan variables particulares de importancia en el pronóstico pues presentan especiales características relacionadas con el órgano de origen.

#### 2.9.3.1 LNH gástricos

En la valoración pronóstica de los LNH gástricos se considera de gran importancia la extensión de la enfermedad local, así como el subtipo histológico. El resto de variables son similares a los LNH de presentación ganglionar.

#### 2.9.3.2 LNH intestinales

Aunque son considerados de peor pronóstico que los linfomas no Hodgkin de localización gástricas para su valoración pronóstica pueden ser aplicados los factores pronósticos tanto de LNH gástricos como los de presentación ganglionar.

#### 2.9.3.3 LNH del área ORL

Importan en este tipo de linfomas, la localización del tumor, el tipo histológico, el tamaño de la lesión original, la extensión local y a distancia y el nivel de LDH,



de tal manera que los LNH del anillo de Waldeyer y cavidad bucal, tienen mejor pronóstico que cuando se comparan con los originados en los senos paranasales y cavidad nasal.

#### **2.9.3.4 LNH cerebrales**

Los LNH cerebrales no asociados al SIDA tienen en general mejor supervivencia en pacientes jóvenes, con buen estado general y con lesiones de tamaño pequeño. El LNH asociado al SIDA es de pronóstico ominoso siempre.

### **2.10 TRATAMIENTO**

El tratamiento utilizado dependerá del tipo de linfoma, su etapa y demás pronósticos del LNH. Dependiendo también de las características propias del paciente.

#### **2.10.1 Tipo de tratamiento**

##### **2.10.1.1 Quirúrgico**

La cirugía terapéutica es poco utilizada, mientras que la cirugía diagnóstica y de clasificación se utiliza con mayor frecuencia, así la cirugía es utilizada para el tratamiento de linfomas extra nodales, contenidos en una sola área.<sup>33</sup>

##### **2.10.1.2 Radioterapia**

Generalmente el tratamiento de elección es la radioterapia en lugar de la cirugía. Puede utilizarse como tratamiento principal en estadios tempranos (etapas I –II) y conjuntamente con la quimioterapia para tratar linfomas más avanzados o agresivos.

Además se utiliza como tratamiento paliativo en linfomas que se han extendido a órganos internos como el cerebro o la médula espinal, o como tratamiento para el dolor en neuralgias por compresión.



El tipo de radioterapia externa es el tipo más utilizado como tratamiento del linfoma no Hodgkin, la cual utiliza rayos de alta energía para destruir las células malignas de origen.

El tiempo de administración de este tipo de radioterapia es con más frecuencia, de cinco días a la semana durante varias semanas.<sup>34</sup>

### **2.10.1.3 Quimioterapia**

Utilizando medicamentos por vía parenteral u oral estos se dirigen por el torrente sanguíneo hacia todas las células en especial a aquellas de crecimiento acelerado.

Dependiendo del tipo y de la etapa del linfoma, se puede administrar la quimioterapia sola o en combinación con la radioterapia, cada ciclo de quimioterapia dura varias semanas.

Existen muchos medicamentos, los cuales se utilizan en combinación con otros, todos estos son útiles para tratar a los pacientes de linfoma. El número de medicamentos, sus dosis y la duración del tratamiento depende del tipo y la etapa del linfoma.

Una de las combinaciones utilizada comúnmente se llama CHOP. Ésta incluye los medicamentos ciclofosfamida, doxorubicina (H), vincristina (O) y prednisona. Otra combinación común no incluye doxorubicina, y se llama CVP.

En otros casos, se puede administrar al paciente una combinación de quimioterapia por varios ciclos y, si no da resultado, luego se puede cambiar por otra combinación diferente si la primera combinación no parece ser efectivo.<sup>35</sup> Un tipo especial de quimioterapia la constituye la aplicada intratecal (LCR) que se utiliza cuando el linfoma ha invadido el cerebro o la médula espinal.



#### **2.10.1.4 Inmunoterapia**

Consiste en utilizar el propio sistema inmune para luchar contra el cáncer. Se realiza de dos maneras: reforzando el propio sistema inmune del paciente o administrando productos sintéticos del sistema inmune normal. Estos compuestos pueden dañar las células de un linfoma, disminuir su crecimiento o activar al sistema inmune del paciente para que luche efectivamente contra la patología.

Dentro de la inmunoterapia se utilizan *Anticuerpos Monoclonales* (Rituximab, Ibritumomab, Alemtuzumab, Ofatumumab), Interferon, Agentes inmunomoduladores (Talidomida).<sup>36</sup>

#### **2.10.1.5 Trasplante de médula ósea o de células madre de sangre periférica**

Se utilizan en los pacientes con linfoma en remisión o que tienen una reincidencia durante o después del tratamiento. Un pequeño número de pacientes con linfoma son tratados con esta opción. Con esta terapia los médicos pueden administrar dosis de quimioterapia más elevadas que normalmente no serían aceptadas por el paciente.

La quimioterapia en dosis elevadas daña la médula ósea, sin formar nuevas células sanguíneas, se podrían producir infecciones fatales, hemorragias u otros problemas por lo que los médicos administran células madre hematopoyéticas, capaces de crear nuevas células sanguíneas, después del tratamiento.

En el pasado eran más comunes los trasplantes de médula ósea, pero han sido remplazados por el trasplante de células madre de sangre periférica<sup>37</sup>.



## CAPÍTULO III

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1. OBJETIVO GENERAL

Establecer los factores de riesgo, estadio, subtipo histológico y el índice Pronóstico Internacional en pacientes diagnosticados de Linfoma no Hodgkin de células B mayores a 15 años, hospitalizados en el Instituto del Cáncer Solca-Cuenca durante Enero de 2006 – Diciembre 2010

#### 3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar al grupo de estudio según variables socio demográficas: edad, sexo, lugar de residencia.
- Identificar la frecuencia de los factores de riesgo asociados a Linfoma no Hodgkin: exposición a químicos, agentes infecciosos, radiaciones, drogas, estado nutricional, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, tratamientos de inmunosupresión, enfermedades autoinmunes, síndrome de inmunodeficiencia congénita.
- Establecer el estadio, subtipo histológico y el pronóstico de Linfoma no Hodgkin según el Índice Pronóstico Internacional.



## CAPÍTULO IV

### 4. DISEÑO METODOLÓGICO

#### 4.1. TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio descriptivo para identificar los factores de riesgo, estadio, subtipo histológico y el índice Pronóstico Internacional en pacientes diagnosticados de Linfoma no Hodgkin de células B mayores a 15 años, hospitalizados en el Instituto del Cáncer SOLCA-Cuenca durante Enero de 2006 – Diciembre 2010.

#### 4.2. UNIVERSO DE ESTUDIO

Se consideró como universo de estudio a los pacientes con historias clínicas atendidos en el Instituto del Cáncer SOLCA-Cuenca durante Enero de 2006 – Diciembre 2010.

#### 4.3. VARIABLES

Se consideraron variables de estudio a:

- Edad
- Sexo
- Lugar de residencia
- Estado Nutricional
- Subtipo Histológico
- Exposición a Químicos
- Exposición a Quimioterapia
- Exposición a Radioterapia
- Exposición a agentes infecciosos
- Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida
- Tratamiento de Inmunosupresión
- Enfermedad autoinmune
- Síntomas B
- Datos de laboratorio



- Estado funcional del paciente
- Estadío clínico
- Índice Pronóstico Internacional

#### **4.4. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES**

(Véase anexo 1)

#### **4.5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Se incluyeron las historias clínicas de pacientes mayores de 15 años de edad con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin de células B durante el periodo 2006-2010. Considerando mayores de 15.

#### **4.6. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Las historias clínicas de pacientes menores de 16 años, aquellos pacientes que hayan sido diagnosticados antes de Enero de 2006 y que se encuentre en fase de recurrencia y las historias clínicas que carezcan de datos útiles para el estudio.

#### **4.7. ÁREA DE ESTUDIO**

##### **4.7.1. INSTITUTO DEL CÁNCER SOLCA-CUENCA**

Instituto de Oncología autónomo de derecho privado que se orienta al servicio público sin fines de lucro, se orienta a la promoción, educación, prevención, diagnóstico precoz, tratamiento integral, oportuno y paliación de las enfermedades neoplásicas.

La Sociedad de Lucha Contra el Cáncer SOLCA, brinda atención en forma multidisciplinaria, integrada, de alta calidad y actualizada, con el fin de establecer una evaluación diagnóstica precisa, evaluando las posibles conductas y seleccionando la mejor alternativa, con el propósito de disminuir la morbi-mortalidad del paciente, generando una mejor calidad de vida.

**Dirección:** Av. Del Paraíso y Agustín Landívar



#### **4.8.- ASPECTOS ÉTICOS**

Para la realización del estudio se solicitará la aprobación del protocolo por parte del Instituto del Cáncer - SOLCA Cuenca, de su Comité de Ética, y del Departamento de Estadística de la Institución para acceder a las Historias Clínicas. Para proteger el anonimato de los pacientes se registrará únicamente el número de historias clínicas en los formularios de recolección de datos.

#### **4.9. PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS**

##### **4.9.1 Autorización para el estudio**

Una vez aprobado el protocolo de investigación enviamos un oficio al Director Instituto del Cáncer SOLCA-Cuenca mediante el cual se informó sobre los motivos de la investigación y se solicitó la autorización correspondiente para la recolección de la información.

##### **4.9.2 Reunión Informativa**

Una vez obtenida la aprobación del Dr. Raúl Alvarado –director del instituto de Sociedad de Lucha contra el Cáncer, se realizaron reuniones con el personal encargado del área informática, quienes nos facilitaron el registro de pacientes mayores de 15 años de edad con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin de células B durante el periodo 2006-2010

##### **4.9.3. Recolección de la Información**

###### **4.9.3.1 Formulario de recolección (Anexo 2)**

La recolección de la información se realizó a través de la aplicación de un formulario de recolección de información.

###### **4.9.3.2 Instrumentos**

- Formulario de recolección de datos
- Computadora



#### **4.10. ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN**

Una vez recopilada la información fue ingresada en el programa SPSS para crear una base de datos para su posterior tabulación en el mismo programa.

#### **4.11. PRESENTACIÓN DE LOS RESULTADOS**

Los resultados se presentaron en tablas simples de distribución con número de casos (n) y porcentajes (%).



## CAPÍTULO V

### 5. RESULTADOS Y ANÁLISIS

#### 5.1 Características sociodemográficas de la población

La tabla 1 nos indica la distribución de 202 pacientes incluidos en el estudio según las características sociodemográficas de la población.

El grupo de mayor frecuencia en relación a edad fue el de  $\geq 65$  años de edad con el 43,6%. Mientras que el grupo que inicia nuestra clasificación etaria corresponde a la menor frecuencia, es importante destacar el aumento de la frecuencia con relación al aumento de la edad, a mayor edad, mayor frecuencia de presentación de linfomas.

La distribución por sexo fue igualitaria, 50% para cada sexo.

En cuanto al lugar de residencia el 77,7% de la población es residente en la sierra, el 19,8% en la costa y el 2,5% en la región amazónica. Esta variable se ha tomado en cuenta para conocimiento en general de la ubicación de la población de estudio, sin embargo la bibliografía consultada no se encuentran datos que respalden los resultados encontrados.



Tabla 6. Distribución de 202 pacientes diagnosticados de linfoma no Hodgkin de células B según edad, sexo y lugar de residencia, Cuenca-2012

<b>Edad</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
16-19	4	2,0
20-44	38	18,8
45-64	72	35,6
≥65	88	43,6
<b>Sexo</b>		
Masculino	101	50,0
Femenino	101	50,0
<b>Lugar de residencia</b>		
Costa	40	19,8
Sierra	157	77,7
Amazonía	5	2,5
Total	202	100,0

**Fuente:** Formulario de recolección de datos  
Elaborado por las autoras



## 5.2 Subtipo histológico

El principal subtipo que se evidenció en esta población fue el linfoma difuso de células grandes con el 69,3% de la población. El linfoma folicular ocupó el segundo lugar con un 18,3%; le sigue en frecuencia la leucemia linfocítica crónica B con un 4% se registraron otros sub tipos en menor porcentaje.

Tabla 7. Distribución de 202 pacientes diagnosticados de linfoma no Hodgkin de células B según subtipo histológico, Cuenca-2012

Subtipo	Frecuencia	Porcentaje
Linfoma difuso de grandes células	140	69,3
Linfoma Folicular	37	18,3
Leucemia Linfocítica crónica B/linfoma de pequeños linfocitos	8	4,0
Linfoma linfoblástico B	5	2,5
Linfoma linfoplasmocítico	4	2,0
Leucemia Linfoblástica	3	1,5
Linfoma de la zona marginal extranodal de tipo MALT	2	1,0
Linfoma de la zona marginal nodal	1	,5
Linfoma del manto	1	,5
Linfoma Burkitt	1	,5
Total	202	100,0

**Fuente:** Formulario de recolección de datos  
Elaborado por las autoras



## 5.3 Factores de riesgo

### 5.3.1 Exposición a químicos

El 94.1% de la población no tuvo como factor de riesgo la exposición a sustancias químicas sin embargo el 3% de la población resultó expuesta a quimioterapia, el 1% a radioterapia y el 1,5% a ambos, mientras que la exposición a benceno se presentó en el 0,5% de los casos.

Tabla 8. Distribución de 202 pacientes diagnosticados de linfoma no Hodgkin de células B según exposición a químicos, Cuenca-2012

Exposición a químicos	Frecuencia	Porcentaje
Ninguno	190	94,1
Quimioterapia	6	3,0
Quimioterapia/Radioterapia	3	1,5
Radioterapia	2	1,0
Benceno	1	,5
Total	202	100,0

**Fuente:** Formulario de recolección de datos  
Elaborado por las autoras



### 5.3.2 Exposición a agentes infecciosos

El 91,6% de la población no presentó exposición a agente infeccioso alguno. La mayor exposición a estos agentes se presentó para la bacteria H. Pylori con el 6,4%, en menor porcentaje para Hepatitis B y C con el 1,5% y 0,5% respectivamente. No se reportaron pacientes con exposición a VIH.

Tabla 9. Distribución de 202 pacientes diagnosticados de linfoma no Hodgkin de células B según exposición a agentes infecciosos, Cuenca-2012

<b>Exposición a agentes infecciosos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Ninguno	185	91,6
H. Pylori	13	6,4
Hepatitis B	3	1,5
Hepatitis C	1	,5
Total	202	100,0

**Fuente:** Formulario de recolección de datos  
Elaborado por las autoras



### 5.3.3 Antecedentes de tratamientos de inmunosupresión por trasplante

El 99% de la población estudiada no presentó antecedente de inmunosupresión por trasplante, considerándose como un factor de riesgo bajo ya que el 1% de la población presentó antecedente de someterse a dicho tratamiento.

Tabla 10. Distribución de 202 pacientes diagnosticados de linfoma no Hodgkin de células B según exposición a tratamientos de inmunosupresión, Cuenca-2012

Inmunosupresión por trasplante	Frecuencia	Porcentaje
NO	200	99,0
SI	2	1,0
Total	202	100,0

**Fuente:** Formulario de recolección de datos  
Elaborado por: Las autoras



### 5.3.4 Antecedente de enfermedades autoinmunes

El 1% de la población poseía el antecedente de presentar enfermedad autoinmune. Según los datos obtenidos en nuestros formularios la enfermedad que contribuye a este 1 % corresponde a artritis reumatoide, mientras que para las demás enfermedades autoinmunes, síndrome de Sjogren, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad celíaca, y lupus eritematoso sistémico, no se encuentran datos positivos.

Tabla 11. Distribución de 202 pacientes diagnosticados de linfoma no Hodgkin de células B según antecedente de enfermedades autoinmunes, Cuenca-2012

<b>Enfermedades autoinmunes</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Ninguno	200	99,0
Enfermedades Autoinmunes	2	1,0
Total	202	100,0

**Fuente:** Formulario de recolección de datos  
Elaborado por las autoras



## 5.4 Características clínicas

### 5.4.1 Síntomas B

El 40,6% de los pacientes con este tipo de cáncer no presentó sintomatología alguna, la fiebre al parecer es uno de los síntomas de mayor frecuencia, observamos que ese encuentra relacionada con la diaforesis, pérdida de peso. La triada fiebre/diaforesis/pérdida de peso se presentó en el 25,2%; la pérdida de peso por si solo fue el síntoma que se presentó en segundo lugar con un 20,8%.

Tabla 12. Distribución de 202 pacientes diagnosticados de linfoma no Hodgkin de células B según presencia de síntomas B, Cuenca-2012

Síntomas B	Frecuencia	Porcentaje
Asintomático	82	40,6
Fiebre/diaforesis/pérdida de peso	51	25,2
Pérdida de peso	42	20,8
Diaforesis/pérdida de peso	10	5,0
Fiebre/pérdida de peso	7	3,5
Fiebre/diaforesis	6	3,0
Fiebre	3	1,5
Diaforesis nocturna	1	,5
Total	202	100,0

**Fuente:** Formulario de recolección de datos  
Elaborado por las autoras



### 5.4.2 Indicadores de laboratorio

La tabla 10 nos indica la distribución de la población según datos de laboratorio encontrados en la población en estudio, en lo que respecta a los leucocitos encontramos que la leucocitosis ( $>10000\text{mm}^3$ ) se presentó en el 18,3% mientras que la leucopenia ( $< 6000\text{ mm}^3$ ) se presentó en el 12,4%.

En la población se presentó una frecuencia de anemia ( $< 13\text{mg/dl}$ ) de 23,3%.

La alteración más frecuente en lo que a la albúmina se refiere fue una disminución de sus valores ( $<3,5\text{ d/dl}$ ) ésta disminución se presentó en el 20,8% de los casos.

En cambio, la alteración más frecuente en la población en lo que a LDH se refiere fue encontrar valores elevados ( $>450\text{ UI/l}$ ) esta situación se presentó en el 56,9%.

En el 25,7% de los casos se encontró elevados los niveles de fosfatasa alcalina ( $> 306\text{ UI/l}$ ) en el 25,7% de los casos.

Tabla 13. Distribución de 202 pacientes diagnosticados de linfoma no Hodgkin de células B según indicadores de laboratorio, Cuenca-2012

Indicador	Niveles						Valores de referencia
	Normal		Elevado		Disminuido		
	No.	%	No.	%	No.	%	
Leucocitos	140	69,3	37	18,3	25	12,4	5000-10000
Hemoglobina	127	62,9	28	13,9	47	23,3	12-16gr/dl
Albúmina	159	78,7	1	0,5	42	20,8	3.5-5.2gr/dl
LDH	81	40,1	115	56,9	6	3	230-460Ui/L
Fosfatasa Alcalina	148	73,3	52	25,7	2	1	98-279UI/L

**Fuente:** Formulario de recolección de datos  
Elaborado por las autoras



### 5.4.5 Estado funcional del paciente

Observamos en la tabla 11 la distribución según la escala ECOG y el estado de actividad de Karnofsky, el 54% de la población presentó en la primera escala un puntaje de cero (completamente activo, capaz de realizar toda actividad previa a la enfermedad sin restricciones), con un 31% los pacientes con un puntaje de uno (Restringido en la actividad física enérgica, pero está en régimen ambulatorio y es capaz de realizar el trabajo de naturaleza ligera o sedentaria); el 11,4% de la población presentó un puntaje de dos (en régimen ambulatorio y capaz de cuidar de sí mismo, pero incapaz de realizar ninguna actividad de trabajo, tiene que quedarse encamado durante < 50% de las horas de vigilia), por último el 3,5% de la población presentó un puntaje de tres (capacidad limitada de cuidar de si mismo, confinado a la cama o una silla durante más del 50% de las horas de vigilia), no se presentaron pacientes con puntaje superior.

Tabla 14. Distribución de 202 pacientes diagnosticados de linfoma no Hodgkin de células B según estado funcional del paciente, Cuenca-2012

<b>Escala ECOG</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
0	109	54,0
1	63	31,2
2	23	11,4
3	7	3,5
Total	202	100,0

<b>Karnofsky</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
100-90%	109	54,0
80-70%	63	30,7
60-50%	23	11,4
40-30%	7	3,5
Total	202	100,0

**Fuente:** Formulario de recolección de datos  
Elaborado por las autoras



#### 5.4.5 Afectación extra nodal

Observamos que el 56,9% de la población estudiada posee afectación en al menos una localización extra nodal mientras que el 43,1% posee afectación en 2 o más localizaciones.

Tabla 15. Distribución de 202 pacientes diagnosticados de linfoma no Hodgkin de células B según afectación extra nodal, Cuenca-2012

Afectación extranodal	Frecuencia	Porcentaje
0-1	115	56,9
$\geq 2$	87	43,1
Total	202	100,0

**Fuente:** Formulario de recolección de datos  
Elaborado por las autoras



#### 5.4.6 Localización de LNH

La localización de mayor frecuencia de LNH en esta población fue ganglionar en el 37,6% de los casos; en el 19,3% de los casos fue retroperitoneal y el 15,3% gastrointestinal siendo estas tres localizaciones las de mayor relevancia.

Tabla 16. Distribución de 202 pacientes diagnosticados de linfoma no Hodgkin de células B según localización de LNH, Cuenca-2012

Localización LNH	Frecuencia	Porcentaje
Ganglionar	76	37,6
Retroperitoneo	39	19,3
Gastrointestinal	31	15,3
Amígdala palatina	15	7,4
Mediastino	11	5,4
Mesenterio	10	5,0
Glándula Salival	10	5,0
Tejidos Blandos	4	2,0
Testículo	2	1,0
Óseo	1	,5
Nasas y paranasal	1	,5
Órbita y conjuntiva	1	,5
Otros	1	,5
Total	202	100,0

**Fuente:** Formulario de recolección de datos  
Elaborado por las autoras



### 5.4.7 Estadio clínico

El 42,6% de la población presentó un estadio II [es decir con afectación de dos o más regiones de ganglios linfáticos en el mismo lado del diafragma (II) o afectación localizada de un solo órgano o sitio asociado extra linfático y sus ganglios linfáticos regionales con otras regiones de ganglios linfáticos en el mismo lado del diafragma o sin ellas (IIE).], el 29,2% en un estadio III [Existe afectación de ganglios linfáticos en ambos lados del diafragma (III) que también puede ir acompañada de la afectación localizada de un órgano o sitio extralinfático (IIIE), de la complicación del bazo (IIIS), o de ambos, (IIIS+E)]; el 14,4% en un estadio I [Existe afectación de una sola región de ganglios linfáticos (I) o de un solo órgano o sitio extralinfático (IE).] y por último el 13,9% en un estadio IV [Con afectación diseminada de uno o más sitios extralinfáticos asociada de ganglio linfático o sin ella, o con afectación aislada de un órgano extralinfático y complicación ganglionar distante (no regional).

Tabla 17. Distribución de 202 pacientes diagnosticados de linfoma no Hodgkin de células B según estadio clínico, Cuenca-2012

Estadio clínico	Frecuencia	Porcentaje
I	29	14,4
II	86	42,6
III	59	29,2
IV	28	13,9
Total	202	100,0

**Fuente:** Formulario de recolección de datos  
Elaborado por las autoras



#### 5.4.8 Índice pronóstico internacional

Observamos que el 35,1% de la población presentó un índice pronóstico bajo (cero o un factor adverso), el 24,8% con un índice de intermedio alto (tres factores pronósticos adversos), el 23,3% un IPI intermedio bajo (dos factores pronósticos adversos) y por último el 16,8% de la población posee un IPI alto (cuatro o cinco factores pronósticos adversos).

Tabla 18. Distribución de 202 pacientes diagnosticados de linfoma no Hodgkin de células B según índice pronóstico internacional, Cuenca-2012

IPI	Frecuencia	Porcentaje
Bajo	71	35,1
Intermedio bajo	47	23,3
Intermedio alto	50	24,8
Alto	34	16,8
Total	202	100,0

**Fuente:** Formulario de recolección de datos  
Elaborado por las autoras



## CAPÍTULO VI

### 6. DISCUSIÓN

El cáncer a nivel mundial se ha convertido en un problema de salud pública, pues abarca, tanto, manifestaciones clínicas complejas y de alta mortalidad, como también gran variedad de factores de riesgos relacionados al ambiente y a las características propias del individuo.

Los linfomas no hodgkinianos (LNH) constituyen un grupo muy heterogéneo de enfermedades neoplásicas del sistema inmune que abarcan patologías con diferentes presentaciones clínicas e histológicas, pronóstico diverso y regímenes terapéuticos distintos<sup>3</sup>.

Se analizaron 202 pacientes diagnosticados con LNH de células B, que recibieron atención durante el periodo de tiempo comprendido entre Enero 2006 a Diciembre 2010 con el objetivo de describir sus características clínicas, demográficas y de pronóstico, bajo este marco presentamos los siguientes aspectos.

La edad de mayor afectación por este tipo de linfomas fue la de  $\geq 65$  años; ésta grupo representó en 43,6%; luego los pacientes entre 45-64 años con el 35,6%; posteriormente los de edades entre 20-44 años con el 18,8% y por último los pacientes de entre 19-19 años con el 2%; es evidente la tendencia de presentación de la enfermedad en mayores edades y su progresiva disminución directamente proporcional a la edad; esto se encuentra en relación con lo encontrado por Hernández y colaboradores<sup>3</sup> quienes encontraron que este tipo de linfomas se presenta en mayor frecuencia en pacientes entre los 55-74 años de edad, el incremento gradual con la edad de esta enfermedad también es expuesto por Labardini y colaboradores<sup>38</sup> además citan que la edad de diagnóstico es de 45-50 años.



En lo referente al sexo de la población afectada encontramos que se dividió igualitariamente pues corresponde un 50% para cada sexo, se calcula que la incidencia en España es de 12,3 casos por cada 100.000 varones/año y 10,8 en el caso de las mujeres <sup>5</sup>. Con base en el registro de la Organización Mundial de la Salud (OMS), Globocan 2002 la tasa de incidencia mundial de LNH en hombres fue de 5.6/100,000 y la tasa de mortalidad 3.2/100,000. En mujeres las tasas de incidencia y mortalidad mundiales fueron menores con respecto a las de los varones: 4.1/100,000 y 2.4/100,000 respectivamente <sup>39</sup>.

Se ha propuesto que este tipo de cáncer es ligeramente mayor en el sexo masculino, y eso se ha evidenciado en la bibliografía consultada, sin embargo en este estudio no se corroboró esta situación. SOLCA en un estudio de 5 años con 404 pacientes en Guayaquil también encontró que el sexo masculino es el más afectado con una relación varón/mujer de 1,5/1; a nivel local en el 2002 la misma institución encontró en 393 pacientes que el sexo masculino representó el 51,7% de los pacientes con esta enfermedad.

El 77,7% de la población es residente en la sierra, el 19,8% en la costa y el 2,5% en la región amazónica, al parecer el lugar de residencia no se asocia con la presentación de linfoma no Hodgkin, esta variable más nos ubica en la búsqueda de otros contaminantes y factores de riesgo según la región de nuestro país donde reside el paciente.

El principal subtipo que se evidenció en esta población fue el linfoma difuso de células grandes con el 69,3% de la población. El linfoma folicular ocupó el segundo lugar con un 18,3%; le sigue en frecuencia la leucemia linfocítica crónica B con un 4% se registraron otros subtipos en menor porcentaje. Es evidente la diferencia entre el primer subtipo y el segundo en nuestra población, Hernández y colaboradores<sup>3</sup> encontraron datos similares a nuestra población en su estudio el linfoma difuso de células grandes fue el principal subtipo con un 14,1% seguido del linfocítico de células pequeñas (LCP) con 65 pacientes (10,0 %), y el difuso mixto (DM) con 55 enfermos (8,5%); en una serie de expuesta por Salem<sup>40</sup> de 417 pacientes, también se señala como el de mayor



incidencia con el 27 %; observamos que la frecuencia de este subtipo en nuestra población es muy superior a lo reportado por la bibliografía.

Las sustancias químicas que se han implicado con el desarrollo de linfoma no Hodgkin han sido ciertos herbicidas, plaguicidas, insecticidas y el benceno, además de ciertos químicos utilizados en el tratamiento contra otro tipo de cánceres. En nuestra población el 3% de la población resultó expuesta a quimioterapia, el 1% a radioterapia y el 1,5% a ambos mientras que la exposición a benceno se presentó en el 0,5% de los casos, como hemos observado no existió pacientes con exposiciones a plaguicidas, herbicidas ni insecticidas; sin embargo se evidenció exposición a tratamiento quimioterapéutico; el uso de quimioterapia en pacientes que han desarrollado otro tipo de neoplasia podría incrementar el riesgo de leucemia o linfoma no Hodgkin en años posteriores. Un caso en particular son los pacientes con diagnóstico de linfoma de Hodgkin quienes recibieron tratamiento a base de quimioterapia aumentaron su probabilidad de padecer LNH ulterior al tratamiento <sup>18</sup>.

En nuestra población la exposición a este tipo de quimioterapéuticos es baja, por lo tanto determinar causalidad es no relevante en vista de la baja exposición. La asociación entre los distintos tipos de cáncer y el benceno aún no está clara, no se ha logrado determinar causalidad ni significancia estadística, en nuestra población la frecuencia de este tipo de exposición es baja.

La presencia de infecciones en la persona ha aumentado el riesgo de sufrir Linfoma no Hodgkin, sin embargo, esto no significa que la neoplasia sea contagiosa. En nuestro estudio encontramos que el 91,6% de la población no presentó exposición a agente infeccioso alguno. La mayor exposición a estos agentes se presentó para la bacteria *H. Pylori* con el 6,4%. No se reportaron pacientes con exposición a VIH, existió además que el 1,5% presentó exposición al virus de la hepatitis B, y un 0,5% a hepatitis C; con respecto a *H. Pylori* se ha propuesto que pueden causar úlceras estomacales. Dichas bacterias aumentan también el riesgo de linfoma en el revestimiento del



estómago (18); Rodríguez y colaboradores (41) expone que Los linfomas gástricos asociados a mucosa (MALT) se asocian a la presencia de la bacteria *helicobacter pylori* en el 90% de los casos de bajo grado.

En nuestra población la frecuencia de infecciones por *H. Pylori* es relativamente elevada, lo que coloca una alerta al respecto considerando que es una de las infecciones a las cuales más se expusieron los pacientes con linfoma no Hodgkin en estudio.

Se ha relacionado al virus de la hepatitis con el desarrollo de LNH, en el estudio, dirigido por los doctores *Eric Engels*, del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, y *Sun Ha Jee*, de la Universidad de Yonsei en Seúl, estudiaron los registros de más de 600.000 personas de Corea del Sur, donde la hepatitis B era extremadamente común antes de que comenzara una campaña de vacunación en 1995. De ese total, unos 53.000 pacientes, alrededor del 9 por ciento, presentaron evidencia de infección con hepatitis B. Después de 14 años, las tasas de linfoma no-Hodgkin eran más comunes entre las personas infectadas: 19,4 frente a 12,3 casos por cada 100.000 personas entre los pacientes sin el virus <sup>20,21</sup>.

En nuestra población de pacientes la exposición a este tipo de virus es pequeña, como hemos revisado, por lo que no se puede estimar un valor importante a este tipo de infecciones.

La exposición a inmunosupresión alcanzó al 1% de la población, este porcentaje de inmunosupresión fue por tratamiento por enfermedad diferente a LNH o por trasplante, La Sociedad Americana de Cáncer<sup>14</sup> expone que las personas con deficiencias en los sistemas inmunológicos tienen un riesgo aumentado de linfoma no Hodgkin. Por ejemplo, las personas que se sometieron a trasplantes de órganos (riñón, corazón, hígado) reciben tratamiento con medicamentos que suprimen sus sistemas inmunológicos para prevenir que ataquen al nuevo órgano. Estas personas tienen un riesgo mayor



de padecer linfoma no Hodgkin, en nuestra población este caso particular de pacientes se presentaron con una baja frecuencia.

El 1% de la población poseía el antecedente de presentar enfermedad autoinmune. Algunas enfermedades autoinmunes, tal como la artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE o lupus), esprúe celíaco (enteropatía por sensibilidad al gluten), entre otras, están asociadas con una tasa aumentada de linfoma no Hodgkin<sup>14</sup>. Nuestra población presentó una baja frecuencia de pacientes con este tipo de enfermedades.

Se puede concluir expresando que los factores de riesgo asociados a LNH en nuestra población presentaron baja frecuencia, sin embargo siempre deben ser considerados como potenciales causantes de esta enfermedad para su control y/o eliminación.

Analizando los síntomas de mayor relevancia encontramos que: el 40,6% de los pacientes con este tipo de cáncer no presentó sintomatología alguna, la fiebre al parecer es uno de los síntomas de mayor frecuencia, observamos que ese encuentra relacionada con la diaforesis, pérdida de peso. La triada fiebre/diaforesis/pérdida de peso se presentó en el 25,2%; la pérdida de peso por si solo fue el síntoma que se presentó en segundo lugar con un 20,8%. Al respecto es de anotar que cuando hablamos sobre el linfoma, destacaremos los *síntomas B* (como fiebre, diaforesis nocturna, pérdida de peso mayor del 10%). La presencia de síntomas B a menudo se observan en linfomas de crecimiento más rápido. Estos síntomas son importantes no sólo para ayudar a diagnosticar el linfoma no Hodgkin, sino también para determinar la etapa (estadio) y el pronóstico en que se encuentra el Linfoma no Hodgkin.

A nivel sérico los pacientes presentaron las siguientes características: en lo que respecta a los leucocitos encontramos que la leucocitosis ( $>10000\text{mm}^3$ ) se presentó en el 18,3% mientras que la leucopenia ( $< 6000\text{ mm}^3$ ) se presentó en el 12,4%. En la población se presentó una frecuencia de anemia ( $< 13\text{mg/dl}$ ) de 23,3%. La alteración más frecuente en lo que a la albúmina se refiere fue una



disminución de sus valores ( $<3,5$  d/dl) ésta disminución se presentó en el 20,8% de los casos. En cambio, la alteración mas frecuente en la población en lo que LDH se refiere fue encontrar valores elevados ( $>450$  UI/l) esta situación se presentó en el 56,9%. En el 25,7% de los casos se encontró elevados los niveles de fosfatasa alcalina ( $> 306$  UI/l) en el 25,7% de los casos.

Al respecto anotamos que estos valores nos ayudan en la determinación del pronóstico, es así como se ha relacionado el descenso de la albúmina por debajo de 4 mg/dl, un nivel de hemoglobina inferior a 10,5 mg/dl así como la presencia de leucocitosis superior a  $10 \times 10^9/l$  y/o linfopenia inferior a  $0,6 \times 10^9/l$  o inferior al 8% en los parámetros hematológicos <sup>42</sup>.

Según la escala ECOG y el estado de actividad de Karnofsky, el 54% de la población presentó en la primera escala un puntaje de cero (completamente activo, capaz de realizar toda actividad previa a la enfermedad sin restricciones), con un 31% los pacientes con un puntaje de uno (Restringido en la actividad física enérgica, pero está en régimen ambulatorio y es capaz de realizar el trabajo de naturaleza ligera o sedentaria); el 11,4% de la población presentó un puntaje de dos (en régimen ambulatorio y capaz de cuidar de sí mismo, pero incapaz de realizar ninguna actividad de trabajo, tiene que quedarse encamado durante  $< 50\%$  de las horas de vigilia), por último el 3,5% de la población presentó un puntaje de tres (capacidad limitada de cuidar de sí mismo, confinado a la cama o una silla durante más del 50% de las horas de vigilia), no se presentaron pacientes con puntaje superior.

Observamos que en nuestra población más de la mitad de los casos se presentaron con un estado funcional adecuado, y son pocos los pacientes que presentaron un estado clínico afectado, esto refleja un adecuado diagnóstico temprano, un adecuado tratamiento y una recuperación adecuada. La valoración de el estadio clínico es de vital importancia para el pronóstico, tal es su importancia que posee un nivel de evidencia IA <sup>43</sup>.



El 56,9% de la población posee afectación en al menos una localización extranodal mientras que el 43,1% posee afectación en 2 o más localizaciones.

La localización de mayor frecuencia de LNH en esta población fue ganglionar en el 37,6% de los casos; en el 19,3% de los casos fue retroperitoneal y el 15,3% gastrointestinal siendo estas tres localizaciones las de mayor relevancia; estos resultados coinciden con lo expresado por Hernández y colaboradores<sup>3</sup> quienes encontraron que la principal localización fue ganglionar hasta en el 80,5% de los casos, luego la medula ósea fue la toma extra ganglionar más detectada al diagnóstico.

El 42,6% de la población presentó un estadio II, el 29,2% en un estadio III; el 14,4% en un estadio y por último el 13,9% en un estadio IV. Además el 35,1% de la población presentó un índice pronostico bajo (cero o un factor adverso), el 24,8% con un índice de intermedio alto (tres factores pronósticos adversos), el 23,3% un IPI intermedio bajo (dos factores pronósticos adversos), y por último el 16,8% de la población posee un IPI alto (cuatro o cinco factores pronósticos adversos); como hemos visto los pacientes que fueron atendidos en nuestro estudio presentaron buenos pronósticos y un estado clínico relativamente aceptable.



## CAPÍTULO VII

### 7. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

#### 7.1. CONCLUSIONES

- El LNH de células B aumenta con la edad, es indiferente del sexo y fue más frecuente en pacientes de la sierra ecuatoriana.
- El subtipo: Linfoma difuso de grandes células fue el de mayor frecuencia con un 69,3%.
- La localización más frecuente fue la ganglionar con un 37,6%.
- La frecuencia de factores de riesgo fue la siguiente: exposición a: quimioterapia (3%), radioterapia (1%), Quimioterapia/Radioterapia (1,5%), benceno (0,5%) , H. Pylori (6,4%), Hepatitis B (1,5%), Hepatitis C (0,5%), Antecedentes de tratamientos de inmunosupresión por trasplante (1%), enfermedades autoinmunes (1%).
- El 40,6% de pacientes no presentó síntomas, la triada Fiebre/Diaforesis/Pérdida de peso se presentó en el 25,2%; la pérdida de peso por si solo fue el síntoma que se presentó en segundo lugar con un 20,8%.
- El 54% de la población presentó un estado funcional bueno, un estadio clínico II (42,6%) y un IPI bajo el 35,1%.

#### 7.2. RECOMENDACIONES

- La identificación de factores de riesgo debe ser promovida, como hemos revisado existen asociaciones entre LNH y exposiciones a infecciones y a químicos por lo tanto determinar a tiempo el potencial riesgo mejorara el manejo de estos pacientes.
- La frecuencia de LNH aumenta con la edad, por lo que mecanismos de screening son necesarios.
- El estudio de este tipo de enfermedades es complejo y debe ser dinámico por lo que nuevas investigaciones son necesarias para comprenderla mejor.



## 8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. OMS. Centro de Prensa, nota descriptiva No. 297, Octubre 2011. Disponible en:  
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/index.html>
2. American Cancer Society, Inc. Información sobre el Cáncer, Linfoma no Hodgkin, USA, 21 de Febrero del 2012. URL. Disponible en:  
<http://www.cancer.org/Espanol/cancer/LinfomanoHodgkin/Guiadetallada/linfoma-no-hodgkin-what-is-what-is-cancer>.
3. HERNANDEZ C, MUÑO J, CASTRO R, CARNOT J, PEREZ D, MARTINEZ C. et al. Presentación clínica de los Linfomas no Hodgkinianos. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia, 19(2-3); Cuba 2003. URL. Disponible en:  
[http://bvs.sld.cu/revistas/hih/vol19\\_2\\_03/hih10203.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/hih/vol19_2_03/hih10203.htm)
4. MUÑO, J. PEREZ, G. PEREZ, D. CARNOT, J. Manual de prácticas Médicas. Linfoma no Hodgkin. 15 de Enero del 2008. URL. Disponible en: [www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/hematologia/lnhameiarreglado.pdf](http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/hematologia/lnhameiarreglado.pdf)
5. PROVENCIO M. Sociedad Española de Oncología Médica, LNH, Epidemiología, Madrid-España, 30 de Julio del 2012. URL. Disponible en:  
<http://www.seom.org/es/infopublico/info-tipos-cancer/linfomas-y-mieloma/linfoma-no-hodgking/1495-epidemiologia>
6. JIMENEZ Y, GUZMAN L, PINTADO Y, MONZON A. Hematología y Hemoterapia, El Linfoma no Hodgkin, Vol. V; N° 11; 295 España, Junio 2010, URL. Disponible en:  
<http://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articulos/2270/1/El-linfoma-no-Hodgkin.html>
7. OMS. Centro de Prensa, nota descriptiva No. 297, datos y cifras de Cáncer, Octubre 2011. URL. Disponible en:  
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/index.html>
8. JERVES, M. Linfomas. Cuenca 2005 pag: 4-12; 24-26.
9. Registro de Tumores de Solca Cuenca periodo 1996-1997



10. THOMPSON M. Cáncer. Asociación Española Contra el Cáncer, Vida Saludable y Prevención del Cáncer, España. Julio 2011. URL. Disponible en:  
<https://www.aecc.es/TeAyudamos/informaryconcienciar/Programas/Solidaridadenlaempresa/Paginas/Solidaridadenlaempresajulio2011.aspx>
11. CEDEÑO M, ESPINOZA J. CEBALLOS F. "Linfomas No Hodgkin: Etiopatogenia y Clasificación Clínico-Patológica" Oncología SOLCA Guayaquil. Volumen 12. N°1. Enero Junio 2002. Pág 40-43.
12. GARCÍA K, CEBALLOS, F. POSLIGUA, K. "Incidencia y Sobrevida de Linfoma No Hodgking del adulto en el Instituto Oncológico Nacional Dr. Juan Tancamarengo durante 5 años 2002 2006". Oncología SOLCA Guayaquil. Volumen 17 N°3. Julio Diciembre 2007. Pág. 109-113.
13. FERNANDEZ, P. ALONSO, V. MONTERO, C. Determinación de factores de riesgo. España, Octubre 2002. URL. Disponible en:  
[http://www.fisterra.com/mbe/investiga/3f\\_de\\_riesgo/3f\\_de\\_riesgo.asp](http://www.fisterra.com/mbe/investiga/3f_de_riesgo/3f_de_riesgo.asp)
14. American Cancer Society, Linfoma no Hodgkin, USA, Julio 2010. URL. Disponible en:  
<http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002315-pdf.pdf>
15. MISHNER R. Prevención y factores de riesgo. Geo Salud, Cáncer, Costa Rica, 2010. URL. Disponible en:  
[http://www.geosalud.com/Cancerpacientes/cancer\\_preencion.htm](http://www.geosalud.com/Cancerpacientes/cancer_preencion.htm)
16. VASSALLO, J.A, BARRIOS, E. Linfoma no Hodgkin, Factores de Riesgo. Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer, Montevideo, 2003. URL. Disponible en:  
[http://www.urucan.org.uy/uilayer/ve/factores\\_riesgo/factores\\_riesgo\\_29.pdf](http://www.urucan.org.uy/uilayer/ve/factores_riesgo/factores_riesgo_29.pdf)
17. RALOFF J, RAP-AL. **Plaguicidas frescos del campo, Uruguay**, RAP-AL Julio 2006. URL. Disponible en:  
[http://www.rapaluruaguay.org/agrotoxicos/Prensa/Plaguicidas\\_Frescos.html](http://www.rapaluruaguay.org/agrotoxicos/Prensa/Plaguicidas_Frescos.html)



18. American Society of Clinical Oncology. Agosto 2011. URL. Disponible en: <http://www.cancer.net/patient/Cancer.Net+En+Espa%C3%B1ol/Tipos+de+c%C3%A1ncer/ci.Linfoma+de+Hodgkin.printer>
19. LAN Q, ZHANG L, GUILAN L, VERMEULEN R, WEINBERG R, DOSEMECI M, Et. al Hematotoxicidad en trabajadores expuestos a niveles bajos de benceno *Ciencia* 306. 5702, 3 de diciembre de 2004, 1774-1776. URL. Disponible en: <http://www.lymphomahelp.org/SolventsIntro.pdf>
20. ENGLESS E, LEE S, La hepatitis B duplica riesgo de desarrollar un linfoma no-Hodgkin. Washington, Agosto 2010. URL. Disponible en <http://www.hepatitisc2000.com.ar/la-hepatitis-b-duplica-riesgo-de-desarrollar-un-lymphoma-no-hodgkin/>
21. Instituto Nacional de Cáncer de los Institutos Nacionales de la Salud de EE.UU Linfoma No Hodgkin-Factores de Riesgo. 13 de Enero del 2010. URL. Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/tipos/necesita-saber/nohodgkin/page3>
22. JORDI ESTAPÉ. Tu salud: La Revista del Bienestar. Dieta y Cáncer. Barcelona-España. 2010. Disponible en URL: <http://www.medyc.com/tusalud/dietaycancer.html>
23. American Cancer Society. "Linfoma no Hodgkin. Causas, factores de riesgo y prevención". USA. 2010. Disponible en: <http://www.cancer.org/Espanol/cancer/LinfomanoHodgkin/Guiadetallada/infoma-no-hodgkin-causes-risk-factors>
24. JOHN HARPER. Biología del Cáncer. USA, 2008. Disponible en: <http://www.cancerquest.org/index.cfm?page=2865&lang=spanish>
25. CARVAJAL A. "Intervenciones para pacientes sin tratamiento previo con linfoma no Hodgkin asociado al SIDA". USA, 2009. Disponible en: <http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main.php?lib=BCP&searchExp=linfoma%20and%20no%20and%20hodgkin&lang=es>
26. Instituto Nacional de Cáncer de los Institutos Nacionales de la Salud de EE.UU "Linfoma No Hodgkin-Factores de Riesgo" disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/tipos/necesita-saber/nohodgkin/page3>



27. American Cancer Society. "Linfoma no Hodgkin" USA. 2010 disponible en: <http://www.cancer.org/Espanol/cancer/LinfomanoHodgkin/Guiadetallada/linfoma-no-hodgkin>
28. American Cancer Society. "Linfoma no Hodgkin: ¿Puede detectarse el linfoma no Hodgkin en sus primeras etapas? " USA. 2010 disponible en: <http://www.cancer.org/Espanol/cancer/LinfomanoHodgkin/Guiadetallada/infoma-no-hodgkin-early-detection>
29. Sociedad Española de Oncología Médica Linfoma NO Hodgkin Clínica Signos Y síntomas. Barcelona- España. 2010. Disponible en: <http://www.seom.org/es/infopublico/info-tipos-cancer/linfomas-y-mieloma/linfoma-no-hodgking/1497-clinica-sintomas-y-signos>.
30. AGUILAR M. GIRÓN CAROL. IBARRA VICTORIA. Caracterización Epidemiológica de pacientes con cáncer hematológico y de sistema linfático. Guatemala. 2007. Disponible en: [http://www.shu.com.uy/emc/raulgabus\\_Inh.pdf](http://www.shu.com.uy/emc/raulgabus_Inh.pdf)
31. POVEDA M et all. "Factores Pronósticos en el Linfoma No Hodgkin Agresivo Revisión Bibliográfica" Oncología SOLCA Guayaquil. Volumen 13 N°3-4. 2003. Pág. 134-138
32. American Society of Clinical Oncology. Linfoma no Hodgkin. Determinación del estadio. revisada y aprobada por la Junta editorial de Cancer.Net, Agosto 2011. Disponible en: <http://www.cancer.net/patient/Cancer.Net+En+Espa%C3%B1ol/Tipos+de+c%C3%A1ncer/Linfoma+no+Hodgkin?sectionTitle=Determinaci%26oac+ute%3Bn+del+estadio&sectionId=100392&vgnnextrefresh=1>
33. American Cancer Society. "Linfoma no Hodgkin. Algunos comentarios generales sobre el tratamiento" USA. Actualizado y revisado 21/02/2012. Disponible en: <http://www.cancer.org/espanol/cancer/linfomanohodgkin/guiadetallada/linfoma-no-hodgkin-early-survival-rates2>
34. American Cancer Society. "Linfoma no Hodgkin. Tratamiento contra el Linfoma no Hodgkin" USA. Actualizado y revisado 12/07/2010.



Disponible en:

<http://www.cancer.org/espanol/cancer/linfomanohodgkin/guiadetallada/linfoma-no-hodgkin-early-survival-rates>

**35.**American Cancer Society. "Linfoma no Hodgkin. Tratamiento contra el Linfoma no Hodgkin Quimioterapia" USA. Actualizado y revisado 12/07/2010. Disponible en:

<http://www.cancer.org/Espanol/cancer/LinfomanoHodgkin/Guiadetallada/infoma-no-hodgkin-treating-chemotherapy>

**36.**American Cancer Society. "Linfoma no Hodgkin. Tratamiento contra el Linfoma no Hodgkin Inmunoterapia" USA. Actualizado y revisado 12/07/2010 Disponible en:

<http://www.cancer.org/Espanol/cancer/LinfomanoHodgkin/Guiadetallada/infoma-no-hodgkin-treating-immunotherapy>

**37.**American Cancer Society. "Linfoma no Hodgkin. Tratamiento contra el Linfoma no Hodgkin Inmunoterapia Trasplante de médula ósea o de células madre de sangre periférica" USA. Actualizado y revisado 12/07/2010. Disponible en:

<http://www.cancer.org/Espanol/cancer/LinfomanoHodgkin/Guiadetallada/infoma-no-hodgkin-treating-bone-marrow-stem-cell>

**38.**CERVERA E, CORRALES C, LABARDINI J, et al. Linfoma No Hodgkin. Instituto Nacional de Cancerología. México. 2009. Disponible en: <http://www.incan.org.mx/revistaincan/elementos/documentosPortada/1327326441.pdf>

**39.**MOHAR A, TIRADO L. Epidemiología de las Neoplasias Hematológicas. RevInstNalCancerol. México. 2007; 2: 109-120

**40.**ANAISSIE E, GEHA S, HASSIMI L, IBRAHIM N, LAM C, SALEM P, et al. Non hodgkin`s lymphomas in the Middle East. USA, 2008.

**41.**GARCÍA E, RODRÍGUEZ D, SALAS C, et al. Linfomas No Hodgkin. México. 2010. Disponible en:

<http://files.sld.cu/oncologia/files/2010/03/linfomas-no-hodgkin.pdf>

**42.**RABASA M, Factores pronósticos en los linfomas: linfomas no Hodgkin y linfoma de Hodgkin. Servicio de Hematología Hospital Reina Sofía. México. 2009. Disponible en:



- <http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol24/suple1/suple13a.html>
- 43.** Gobierno Federal Mexicano. Consejo de Salubridad General. Linfomas no Hodgkin en el adulto. Evidencias y recomendaciones. México-2009  
Disponible en:  
[http://www.cvsp.cucs.udg.mx/guias/TODAS/IMSS\\_174\\_09\\_LINFOMA\\_NO\\_HODGKIN/IMSS\\_174\\_09\\_EyR.pdf](http://www.cvsp.cucs.udg.mx/guias/TODAS/IMSS_174_09_LINFOMA_NO_HODGKIN/IMSS_174_09_EyR.pdf)
- 44.** Síndromes mieloproliferativos. “Linfoma Difuso De Celulas B Grandes (Diffuse Large B-Cell Non-Hodgkin’s Lymphoma, Dlbcl)”. Actualizado y revisado el 29/06/2008. Disponile en:  
<http://www.linfomaymieloma.com/contenidos.asp?id=319>
- 45.** Khosravi , P. Pérez, G. diagnóstico y tratamiento. “Linfoma B difuso de células grandes”. Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. España. Artículo 147.258. Disponible en:  
<http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/pdf/2/2v127n01a13089865pdf001.pdf>
- 46.** Instituto Nacional del Cáncer. Linfoma no Hodgkin en adulto. Clasificación celular del linfoma no Hodgkin en adultos. Actualizado el 24 de agosto de 2012.  
  
Disponible en:  
  
<http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/no-hodgkin-adultos/HealthProfessional/page2> .



## ANEXOS

## ANEXO I

## OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN	DIMENSIÓN	INDICADOR	ESCALA
<b>Edad</b>	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha de consulta	Tiempo	Años cumplidos	16-19 20-44 45-64 ≥65
<b>Sexo</b>	Características fenotípicas que diferencian hombres de mujeres	Características fenotípicas	Hombre Mujer	Masculino Femenino
<b>Lugar de residencia</b>	Lugar de residencia durante los últimos 5 años		Lugar de permanencia durante los últimos 5 años	Costa Sierra Amazonia
<b>Estado nutricional</b>	Relación existente entre el peso y la talla del paciente	Relación existente entre el peso y la talla del paciente	Peso Kg $IMC = \frac{\text{Peso Kg}}{(\text{Talla m})^2}$	<18.5 18.5-24.9 25-29.9 ≥30
<b>Subtipo histológico</b>	Características morfológicas de la célula predominante	Características morfológicas de la célula	Clasificación	<ul style="list-style-type: none"><li>○ Leucemia linfoblástica</li><li>○ Linfoma linfoblástico b.</li><li>○ Leucemia linfoide crónica b</li><li>○ Leucemia prolinfocítica b</li><li>○ Tricoleucosis</li><li>○ Linfoma linfoplasmocítico</li><li>○ Mieloma células plasmáticas</li><li>○ Linfoma esplénico de la zona marginal</li><li>○ Linfoma de la zona marginal extranodal de tipo malt</li><li>○ Linfoma de la zona</li></ul>



				marginal nodal o Linfoma folicular o Linfoma del manto o Linfoma difuso de grandes células o Linfoma mediastinal de grandes células b o Linfoma intravascular de grandes células B o Linfoma primario de serosas o Linfoma burkitt
<b>Exposición a ciertos químicos</b>	Pacientes expuestos directa o indirectamente a herbicidas		Herbicidas	Si No
<b>Exposición a benceno</b>	Pacientes expuestos directa o indirectamente a benceno		Benceno	Si No
<b>Exposición a quimioterapia</b>	Pacientes expuestos a quimioterapia		Tratamiento quimioterápico	Si
				No
<b>Exposición a radioterapia</b>	Pacientes expuestos a radioterapia		Tratamiento radioterápico	Si
				No
<b>Exposición a agentes infecciosos</b>	Sujetos que han desarrollado o presentan cierto tipo de infección		Virus: VIH	Si No
			Epstein Barr	Si No
			VLHT-1	Si No
			Hepatitis B y C	Si No
			Helicobacter pylori	Si No
<b>Síndrome de inmunodeficiencia adquirida</b>	Pacientes diagnosticados de SIDA		SIDA	Si No
<b>Tratamientos</b>	Pacientes que		Por trasplante	Si



<b>de inmunosupresión</b>	sometidos a tratamiento inmunosupresor por enfermedad diferente a LNH			No	
<b>Enfermedad autoinmune</b>	Patologías del sistema inmunitario		Sd. Sjogren	Si No	
			Tiroiditis de Hashimoto	Si No	
			Artritis reumatoidea	Si No	
			Lupus eritematoso sistémico	Si No	
<b>Síntomas B</b>	Presencia de ciertos síntomas que se presentan más comúnmente en la enfermedad		Fiebre	Si No	
			Sudoración nocturna	Si No	
			Pérdida de peso mayor al 10%	Si No	
<b>Leucocitos</b>	Número de leucocitos por mm <sup>3</sup>		Normal	6000-10000 /mm <sup>3</sup>	
			Leucocitosis	>10000 /mm <sup>3</sup>	
			leucopenia	<6000/mm <sup>3</sup>	
<b>Hemoglobina</b>	Valor de hemoglobina en gramos por decilitro.		Normal	13-15 g/dl	
			Aumentado	>15 g/dl	
			Disminuido	<13 g/dl	
<b>LDH</b>	Valor de deshidrogenasa láctica en unidades internacionales por litro.		Normal	225-450 UI/l	
			Aumentado	>450 UI/l	
			Disminuido	<225UI/l	
<b>Fosfatasa alcalina</b>	Valor de fosfatasa alcalina en unidades internacionales por litro.		Normal	80-306 UI/l	
			Aumentado	>306 UI/l	
			Disminuido	< 80 UI/L	
<b>Estado funcional del paciente (PS)</b>	Medición de la capacidad funcional, es decir como los		ECOG KARNOFSKY	0 1 2 3	100-90% 80-70% 60-50% 40-30%



	pacientes pueden tolerar su enfermedad			4 5	20-10% 20-0%
<b>Afectación extranodal</b>	Localización de la neoplasia		Localización extranodal		0-1 ≥2
<b>Estadio clínico</b>	Clasificación de acuerdo a la afectación ganglionar y no ganglionar		Estadio		I II III IV
<b>Índice pronóstico Internacional</b>	Índice predictor de evolución que agrupa a pacientes		Riesgo		Bajo Intermedio bajo Intermedio alto Alto



### ANEXO II

## FORMULARIO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Formulario No. \_\_\_\_\_  
UNIVERSIDAD DE CUENCA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
ESCUELA DE MEDICINA



FORMULARIO DE RECOLECCIÓN DE DATOS SOBRE EL ESTUDIO DE FACTORES DE RIESGO Y PRONOSTICO DE LINFOMA NO HODGKIN DE CÉLULAS B, EN PACIENTES MAYORES A 15 AÑOS, INSTITUTO DEL CÁNCER, SOLCA-CUENCA, ENERO 2006 A DICIEMBRE DE 2010

#### 1.- Datos del paciente

Historia clínica No. \_\_\_\_\_

Fecha de Nacimiento: \_\_\_\_\_

Año de primer ingreso : \_\_\_\_\_

Edad : \_\_\_\_\_

Sexo: M  F

16-19	<input type="checkbox"/>
20-44	<input type="checkbox"/>
45-64	<input type="checkbox"/>
≥65	<input type="checkbox"/>

Subtipo Histológico:

- Leucemia linfoblástica
- Linfoma linfoblástico b
- Leucemia linfoide crónica b
- Leucemia prolinfocítica b
- Tricoleucosis
- Linfoma linfoplasmocítico
- Mieloma de células plasmáticas
- Linfoma esplénico de la zona marginal
- Linfoma de zona marginal extranodal de tipo MALT
- Linfoma de la zona marginal nodal
- Linfoma folicular
- Linfoma del manto
- Linfoma difuso de grandes células
- Linfoma mediastinal de grandes células B
- Linfoma intravascular de grandes células B
- Linfoma primario de serosas
- Linfoma Burkitt

Lugar de residencia: \_\_\_\_\_

Costa	<input type="checkbox"/>
Sierra	<input type="checkbox"/>
Amazonia	<input type="checkbox"/>
otros	<input type="checkbox"/>

Estado nutricional:

Talla:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Peso:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
IMC:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Desnutrición	<input type="checkbox"/>
Sobrepeso	<input type="checkbox"/>
Obesidad	<input type="checkbox"/>
Normal	<input type="checkbox"/>

**2.- Antecedentes personales patológicos****2.1 Enfermedades**

SI NO

**2.1.1 SIDA****2.1.2 Enfermedades autoinmunes**

Sd. Sjogren

Tiroiditis de Hashimoto

Enfermedad celíaca

AR

LES

Ninguno

**2.2 Antecedentes de exposición:**

SI NO

**2.2.1 Químicos**

Herbicidas

Benceno

Tratamiento quimioterápico

Ninguno

SI NO Número Sitio Fecha

**2.2.2 Radiación**

Quimioterapia

Radioterapia

Ninguno

SI NO

**2.2.3 Agentes infecciosos**

Virus

VIH

Epstein Barr

VLHT-1

Hepatitis B

Hepatitis C

Bacterias

H.Pylori

Ninguno

**2.3 Otros**

SI NO

**2.3.1 Tratamiento inmunosupresor**

Transplante

**3.- Datos relacionados con LNH**

SI NO

**3.1 Síntomas B****3.1.1 Fiebre****3.1.2 Sudoración nocturna****3.1.3 Pérdida de peso >10%****3.1.4 Asintomático**