

FACTORES SOCIODEMOGRÁFICOS, CLÍNICOS, PARACLÍNICOS Y
PRONÓSTICO DEL LINFOMA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO
MONCALEANO PERDOMO DE NEIVA

MARÍA ISABEL CUELLAR AZUERO
LISETH DANIELA DURÁN MOSQUERA
JUAN DANIEL FERNÁNDEZ MARTÍNEZ

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
MEDICINA
NEIVA
2019

FACTORES SOCIODEMOGRÁFICOS, CLÍNICOS, PARACLÍNICOS Y
PRONÓSTICO DEL LINFOMA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO
MONCALEANO PERDOMO DE NEIVA

CUELLAR AZUERO MARÍA ISABEL
DURÁN MOSQUERA LISETH DANIELA
FERNÁNDEZ MARTÍNEZ JUAN DANIEL

Trabajo de grado presentado como requisito para optar por el título de médico

Asesor
GILBERTO MAURICIO ASTAIZA ARIAS
Medicina, Especialización en epidemiología, maestría en Educación y Desarrollo
Comunitario, PhD. en Salud Pública
Profesor del área de metodología de la investigación

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
MEDICINA
NEIVA
2019

Nota de aceptación:



Firma del presidente del jurado



Firma del jurado

Firma del jurado

Neiva, 14 de junio 2019

DEDICATORIA

El presente trabajo investigativo lo dedicamos principalmente a Dios, por darnos fuerza para continuar en este proceso.

A nuestros padres, por su amor, trabajo y sacrificio en todos estos años, gracias a ustedes hemos logrado llegar hasta aquí y convertirnos en lo que somos.

A todas las personas que nos han apoyado y han hecho que el trabajo se realice con éxito y que nos abrieron las puertas y compartieron sus conocimientos.

Juan Daniel
Liseth Daniela
María Isabel

AGRADECIMIENTOS

Damos nuestros más sinceros agradecimientos a nuestro Asesor de proyecto el Doctor Gilberto Mauricio Astaiza Arias, quien con su conocimiento y su guía fue una pieza clave para que pudiéramos culminar este trabajo.

CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	15
1. JUSTIFICACIÓN	16
2. ANTECEDENTES	18
3. DESCRIPCIÓN Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	23
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	27
5. OBJETIVOS	28
5.1 OBJETIVO GENERAL	28
5.2 OBJETIVOS ESPECIFICO	28
6. MARCO TEÓRICO	29
7. HIPÓTESIS	36
8. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	37
9. DISEÑO METODOLÓGICO	39
9.1 TIPO DE ESTUDIO	39
9.2 UBICACIÓN DEL ESTUDIO	39
9.3 POBLACION	39

	Pág.
9.4 TECNICAS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	39
9.5 PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCION DE DATOS	40
9.6 INSTRUMENTO	40
9.7 PLAN DE TABULACIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS	41
10. CONSIDERACIONES ÉTICAS	43
11. RESULTADOS	44
12. DISCUSIÓN	55
13. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	59
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	60
ANEXOS	64

LISTA DE TABLAS

		Pág.
Tabla 1	Clasificación del Linfoma Hodgkin de Ann Arbor modificado por Cotswold	31
Tabla 2	Índice Pronostico Internacional	31
Tabla 3	Clasificación de los tipos de Linfoma No Hodgkin según su comportamiento	33
Tabla 4	Operacionalización de variables	37
Tabla 5	VARIABLES relacionadas con estado de egreso	42
Tabla 6	Características sociodemográficas de los pacientes diagnosticados con linfoma 2016-2017	45
Tabla 7	Características del hemograma de los pacientes diagnosticados con linfoma 2016-2017	47
Tabla 8	Características de LDH, fosfatasa alcalina y Albúmina de los pacientes diagnosticados con linfoma 2016-2017	47
Tabla 9	Alteraciones en el hemograma de los pacientes diagnosticados con linfoma 2016-2017	46
Tabla 10	Alteraciones en la LDH, fosfatasa alcalina, albumina sérica y calcio colorimétrico de los pacientes diagnosticados con linfoma 2016-2017	49
Tabla 11	Comparación del estado de egreso con la escala de ECOG, Karnofsky, índice pronóstico R-IPI y afectación extranodal Ann Arbor de los pacientes diagnosticados con linfoma 2016-2017	53

LISTA DE GRÁFICAS

		Pág.
Gráfica 1	Impacto del Linfoma no Hodgkin en la población general	23
Gráfica 2	Impacto del Linfoma Hodgkin en la población general	24
Gráfica 3	Distribución de la edad de los pacientes diagnosticados con linfoma 2016-2017	44
Gráfica 4	Tipos de linfoma diagnosticados en los pacientes en el periodo 2016-2017	45
Gráfica 5	Frecuencia de estadificación Ann Arbor en los pacientes diagnosticados con linfoma 2016-2017	49
Gráfica 6	Frecuencia de R-IPI en los pacientes diagnosticados con linfoma 2016-2017	50
Gráfica 7	Frecuencia de ECOG en los pacientes diagnosticados con linfoma 2016-2017	51

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
Anexo A Instrumento	65
Anexo B Carta De Autorización Comité De Bioética	66
Anexo C Carta De Asesor Clínico Del Proyecto	67

RESUMEN

Introducción: El linfoma es una entidad neoplásica muy heterogénea con un gran impacto en la morbilidad a nivel mundial. Se clasifica en dos grandes grupos: Linfoma Hodgkin y Linfoma no Hodgkin. El objetivo de este estudio es describir el perfil sociodemográfico, clínico y paraclínico de los pacientes con diagnóstico de linfoma en la región del sur colombiano entre enero de 2016 y diciembre de 2017 y establecer la relación de estos factores con el pronóstico.

Diseño: Retrospectivo de corte transversal

Material y métodos: Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, de corte transversal. Revisión documental de historias clínicas de pacientes con diagnóstico de linfoma confirmado por patología entre enero de 2016 y diciembre de 2017. Se realiza análisis descriptivo e inferencial de los datos en el programa estadístico SPSS versión 24.

Resultados: En el periodo estudiado ingresaron 156 pacientes con diagnóstico de linfoma de los cuales solo 79 cumplían con los criterios de inclusión. La edad promedio 56 años, rango entre 18-88 años, 56,9% de sexo masculino. El 43% provienen de Neiva y el 57% de otros municipios aledaños. Aproximadamente, el 85% de los pacientes fue diagnosticado con Linfoma no Hodgkin y el 15% restante con Linfoma Hodgkin, la mayoría de ellos de tipo esclerosis nodular. La mayoría de los pacientes consultó por un dolor abdominal localizado en la parte superior, seguido por una tumefacción o prominencia localizada en el cuello o adenomegalias generalizadas. La media de la hemoglobina se encontraba en el rango de anemia mientras que el promedio de las plaquetas, leucocitos, linfocitos y neutrófilos se encontraba dentro del rango normal. La deshidrogenasa láctica, marcador de mal pronóstico, estuvo elevada en el 71,6% de los pacientes con registro de dicho paraclínico y fue significativamente más alta en el subgrupo de los pacientes fallecidos durante la hospitalización ($P=0,001$). Los niveles bajos de albumina se relacionaron con una mayor probabilidad de morir ($P=0,032$).

Además, los neutrófilos presentaban una tendencia hacia la neutrofilia en los pacientes que fallecieron durante la misma hospitalización ($P=0,042$). El 80,7% de los pacientes cursaron con hipoalbuminemia al momento del ingreso. Se estableció una asociación estadísticamente significativa entre un R-IPi de "pobre pronóstico" (Puntaje 3, 4 y 5) y la mortalidad ($P=0,05$). Así mismo, el ECOG 3 y 4 fue más frecuente en los pacientes que fallecieron ($P= 0,02$).

Conclusión: El linfoma, en nuestra población, es más frecuente en el sexo masculino y en la sexta década de la vida. El tipo de presentación más frecuente fue el linfoma no Hodgkin de células B, y, dentro del linfoma Hodgkin, el más frecuente fue el tipo esclerosis nodular, tal como se ha descrito en la literatura. Respecto al perfil clínico, los factores que se lograron correlacionar a un mal pronóstico fueron principalmente la LDH elevada, la hipoalbuminemia, el estadio Ann Arbor avanzado, el R-IPI de pobre pronóstico y un mayor compromiso de la calidad de vida en las escalas de ECOG y Karnofsky.

Palabras clave (DeCs): Linfoma, Linfoma no Hodgkin, Enfermedad de Hodgkin, pronóstico, mortalidad.

ABSTRACT

Introduction: Lymphoma is a very heterogeneous neoplastic entity with a great impact on morbidity and mortality worldwide. It is classified into two large groups: Hodgkin lymphoma and Non-Hodgkin lymphoma. The objective of this study is to describe the sociodemographic, clinical and paraclinical profile of patients diagnosed with lymphoma in the southern Colombian region between January 2016 and December 2017 and establish the relationship of these factors with the prognosis.

Design: Retrospective cross-section

Material and methods: Observational, descriptive, retrospective, cross-sectional study. Documentary review of medical records of patients with a diagnosis of lymphoma confirmed by pathology between January 2016 and December 2017. Descriptive and inferential analysis of the data is performed in the statistical program SPSS version 24.

Results: During the study period, 156 patients with a diagnosis of lymphoma were admitted, of which only 79 met the inclusion criteria. The average age 56 years, range between 18-88 years, 56.9% male. 43% come from Neiva and 57% from other surrounding municipalities. Approximately 85% of patients were diagnosed with non-Hodgkin lymphoma and the remaining 15% with Hodgkin lymphoma, most of them of nodular sclerosis type. The majority of patients consulted for abdominal pain located in the upper part, followed by swelling or prominence located in the neck or generalized adenomegaly. The average hemoglobin was in the range of anemia while the average platelets, leukocytes, lymphocytes and neutrophils were within the normal range. Lactic dehydrogenase, a marker of poor prognosis, was elevated in 71.6% of patients with registration of said paraclinical and was significantly higher in the subgroup of patients who died during hospitalization ($P = 0.001$). Low albumin levels were associated with a higher probability of dying ($P = 0.032$).

In addition, neutrophils presented a tendency towards neutrophilia in patients who died during the same hospitalization ($P = 0.042$). 80.7% of the patients had hypoalbuminemia at the time of admission. A statistically significant association was established between an "poor prognosis" R-IPI (Score 3, 4 and 5) and mortality ($P = 0.05$). Likewise, ECOG 3 and 4 was more frequent in patients who died ($P = 0.02$).

Conclusion: Lymphoma, in our population, is more frequent in the male sex and in the sixth decade of life. The most frequent type of presentation was non-Hodgkin B-cell lymphoma, and, within Hodgkin lymphoma, the most frequent was the nodular sclerosis type, as described in the literature. Regarding the clinical profile, the factors that were correlated to a poor prognosis were mainly high LDH, hypoalbuminemia, advanced Ann Arbor stage, poor prognosis R-IPI and a greater compromise of quality of life on the scales of ECOG and Karnofsky.

Keywords (DeCs): Lymphoma, non-Hodgkin lymphoma, Hodgkin's disease, prognosis, mortality.

INTRODUCCIÓN

El linfoma es una entidad neoplásica hematológica muy heterogénea que se origina a partir de la proliferación incontrolada de linfocitos, se clasifica en dos grandes grupos: linfoma no Hodgkin y linfoma Hodgkin. El linfoma no Hodgkin incluye más de 65 diferentes subtipos, convirtiéndose en el más prevalente. El linfoma genera gran impacto en la morbimortalidad a nivel mundial por lo cual ha sido objeto de investigación a lo largo de los años, buscando definir los factores que están implicados en el pronóstico de este. Se han definido en la literatura y a través de diferentes estudios de investigación la presencia de factores pronósticos en linfoma que varían según las características propias de cada región. El objetivo de este estudio es describir las características sociodemográficas, clínicas, paraclínicas y el pronóstico de los pacientes con diagnóstico de linfoma en la región surcolombiana, con el fin de establecer si el comportamiento del linfoma en el Huila es similar al descrito en la literatura.

Al analizar el comportamiento de linfoma en la región Surcolombiana, podemos determinar que las características sociodemográficas, clínicas y paraclínicas en términos generales corresponden a las descritas en la literatura. Los factores que se lograron correlacionar a un mal pronóstico fueron principalmente LDH elevada, hipoalbuminemia, estadio Ann Arbor avanzado, el R-IPI de pobre pronóstico y mayor compromiso de la calidad de vida en las escalas ECOG y Karnofsky.

Los avances logrados en este estudio se pueden tomar como base para la formulación de futuros estudios prospectivos y creación de nuevas líneas de investigación.

1. JUSTIFICACIÓN

El linfoma es una entidad neoplásica linfoproliferativa que ha aumentado en presentación durante los últimos años. Según el Instituto Nacional de Cancerología para los años 2007-2011 se presentaron cerca de 7.15 casos por cada 100.000 habitantes en Colombia y en el Huila se registraron cerca de 70 casos al año, con una mortalidad de 2.5 casos por cada 100.000 habitantes en el país y más de 20 muertes al año por esta patología en nuestro departamento [23]. Esta patología, como la mayoría de las enfermedades neoplásicas, tiene implicaciones sociodemográficas relacionadas con la edad, el estrato socioeconómico, el nivel educativo y la ocupación del paciente. [24]. Además, variables alteradas como la LDH, ferritina, ECOG, afectación extranodal avanzada en la clasificación de Ann Arbor, calcio colorimétrico, albumina y hemoglobina se han asociado en la literatura con una mayor tasa de mortalidad. Por esto, se plantea dentro del estudio caracterizar los aspectos sociodemográficos, clínicos y paraclínicos dada la necesidad de describir el comportamiento de estas variables en los pacientes de nuestra región, comparar los resultados con los descritos en la literatura y conocer si nuestra población se comporta de manera similar. Este estudio nos llevaría a plantear hipótesis para comprobarlas o descartarlas en futuros estudios prospectivos que permitan identificar factores de mal pronóstico que nos alerten en un estadio temprano de la enfermedad para una intervención más adecuada.

Durante el estudio de esta patología, se han desarrollado diferentes escalas e índices pronósticos de linfoma que se han aplicado ampliamente a nivel mundial sin discriminar las particularidades de cada región. Sin embargo, como cualquier entidad, la tasa de incidencia y las características del linfoma varían según la población y sus factores genéticos por lo que se desea comprobar qué tan aplicables son estos índices en nuestra región, a través del planteamiento de hipótesis para ser corroboradas más adelante por estudios prospectivos.

Además, se ha observado en el ejercicio clínico el diagnóstico tardío de esta patología y la consecuente elevada tasa de mortalidad en los pacientes que ingresan con esta entidad a nuestra institución. Al identificar las características de nuestros pacientes con la posibilidad de crear hipótesis, será posible corroborarlas con otros estudios y delimitar los factores clínicos y paraclínicos que nos acerquen a un diagnóstico más oportuno y al manejo más adecuado según el grupo de riesgo en que se clasifique el paciente.

Finalmente, en la literatura colombiana no hay registrada hasta la fecha una descripción de esta patología en la región Surcolombiana, a pesar de su alta

incidencia, por lo que es de importancia generar conocimiento científico regional. Este proyecto cuenta con el apoyo del Semillero de Investigación de Medicina Interna SIMI-USCO en la línea de oncología, perteneciente al grupo MI-Dneuropsych de la Universidad Surcolombiana, además del apoyo de consulta oncológica del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.

Los resultados de esta propuesta buscan, además de caracterizar el comportamiento del linfoma en la región Surcolombiana, promover la investigación en una nueva línea oncológica que identifique los factores pronósticos propios de nuestra región para impactar en la intervención médica, en la morbilidad, mortalidad y calidad de vida de nuestros pacientes.

2. ANTECEDENTES

A través del tiempo, el pronóstico de linfoma ha sido objeto de investigación en múltiples estudios clínicos donde ha sido posible la obtención de factores pronósticos estándar para la aplicación del tratamiento más adecuado respecto a las características sociodemográficas, clínicas y paraclínicas del paciente. Mediante la revisión de diversos estudios, muchos autores han coincidido de manera independiente en que factores como la edad, género, anemia, hipoalbuminemia, linfopenia, LDH elevada, afectación extranodal, estadio avanzado en la escala de Ann Arbor y de ECOG, algunas infecciones virales, entre otros se encuentran asociados directamente a un mal pronóstico. [1]

Además, otros investigadores han enfocado su atención en la identificación de factores pronósticos a nivel molecular e inmunológico y a la fecha se han establecido asociaciones entre diversas interleucinas, presencia de TNF alfa y de células T reguladoras con una evolución desfavorable.

El desarrollo de nuevos tratamientos biológicos ha obligado a revisar los índices pronósticos previamente establecidos y la modificación de ellos con el fin de aumentar su sensibilidad y validez. [2]

En 1998, se llevó a cabo un estudio retrospectivo con el objetivo de establecer un score pronóstico que posibilite la predicción de la respuesta al tratamiento y de falla terapéutica que tendrá un determinado paciente dependiendo de las características de su estado clínico; en este se incluyeron 5.141 pacientes con confirmación histológica de Linfoma Hodgkin en edades entre 15 y 65 años que se encontraran dentro de un protocolo de tratamiento establecido y que se hubiesen sometido a por lo menos cuatro ciclos de quimioterapia con o sin radioterapia. Este score define la probabilidad de no progresión de la enfermedad y para este se identificaron siete factores que tuvieron efectos pronósticos similares independientes: Albúmina sérica < 4g/dl, Hemoglobina < 10.5 g/dl, género masculino, edad mayor o igual a 45 años, estadio IV según Ann Arbor, leucocitosis (Leucocitos > 15.000/m³) y linfocitopenia (linfocitos < 600/m³ o porcentaje de linfocitos < 8%). Los pacientes que no cumplen con ningún factor de riesgo tienen una probabilidad del 84% de que su enfermedad no progrese y, así mismo, quienes presentaban 5 o más factores de riesgo tienen una probabilidad de no progresión de su enfermedad de tan solo el 41% [3].

En un estudio retrospectivo sobre Linfoma de células T periférico (PTCL) se analizaron los factores clínicos pronósticos de este. Inicialmente, se estadificó al

paciente clínicamente, se instauró el tratamiento y se realizó seguimiento durante 23 meses. Se encontró que los pacientes con diagnóstico de PTCL con un alto puntaje en la escala del Grupo ecológico cooperativo del Este – ECOG- (≥ 2), en el estadio Ann Arbor III y IV y con un índice pronóstico internacional (IPI) mayor a 3, están directamente asociados a mal pronóstico. Tanto los niveles elevados de lactato deshidrogenasa (LDH) y de Microglobulina B2 como los factores mencionados anteriormente se han relacionado con una baja tasa de supervivencia global [2].

Por otro lado, en las últimas décadas ha sido posible establecer asociaciones directas entre infecciones y el desarrollo de neoplasias, un ejemplo de ello es el impacto pronóstico del Virus del Epstein – Barr (EBV) en el Linfoma Hodgkin que aún es controversial. En 2016, se llevó a cabo un estudio donde se evaluó la diferencia entre pacientes EBV positivos y EBV negativos diagnosticados mediante Reacción de cadena de la Polimerasa (PCR*) in situ por hibridación. Se incluyeron 131 pacientes con diagnóstico de Linfoma Hodgkin clásico comprobado mediante biopsia que no hubiesen recibido un tratamiento previo y que no tuviesen historia de malignidad, trasplante o inmunodeficiencia. Se concluyó que no existía una diferencia significativa respecto a la tasa de supervivencia entre pacientes con infección latente y pacientes no infectados. En contraste, al analizar los subgrupos se demostró un efecto negativo de la infección por EBV respecto a la tasa de supervivencia global (OS) en pacientes con Estadio Ann Arbor I y II y pacientes con HL tipo esclerosis nodular. En términos de supervivencia libre de eventos (PSF), se demostró un impacto negativo de la infección en pacientes con una tasa mediastino-torácica < 0.35 [4].

Así mismo, en un estudio realizado en el 2017 en pacientes con Linfoma no Hodgkin se demostró que la erradicación del virus de la Hepatitis C (VHC) en aquellos con infección latente determina la recuperación de los desórdenes hematológicos en una proporción de casos significativa, ya que, la estimulación crónica de los antígenos del VHC determina la proliferación irreversible de células B neoplásicas mediante la estimulación del CD81 [5].

Generalmente, en los pacientes con diagnóstico de linfoma se realizan conteos celulares como parte de su seguimiento y clasificación. En el 2014, se desarrolló un estudio de cohortes retrospectivo donde participaron 168 pacientes que padecían linfoma difuso de células B grandes, buscando correlacionar la tasa linfocito a monocito con la supervivencia. A la fecha era conocida la relación, por separado, entre el conteo total de linfocitos (CTL) y el conteo total de monocitos (CTM) con el pronóstico. El estudio mostró que pacientes con baja tasa de linfocitos: monocitos tienen una OS y una PSF menor que los que tienen una tasa de linfocitos: monocitos alta [6]. Como ya se nombró anteriormente, la linfopenia

puede representar un marcador que debilita la inmunidad anti-tumoral en pacientes con cáncer y se ha demostrado que el CTL es un factor pronóstico para pacientes con linfoma. En el 2016, se llevó a cabo un estudio retrospectivo multivariado donde se incluyeron 81 pacientes con diagnóstico de Linfoma primario del Sistema Nervioso Central (PCNSL). Se demostró que el cursar con linfopenia afectaba significativamente la OS y la PSF. Sin embargo, se aplicó también un score reconocido que evalúa tres factores de riesgo relacionados a mal pronóstico: edad > 50 años, estado de ECOG > 1 y $CTL \leq 875 \times 10^6 /L$, y, de esta manera, se clasificaron tres grupos de riesgo: bajo (score 0 – 1), intermedio (score 2) y alto (score 3) con una OS a 5 años de 74.3%, 21.7% y 12.5% respectivamente [7].

En el año 2016 fue publicado un estudio prospectivo del Hospital Universitario de Dalian con un seguimiento a 6 años que analizó los efectos de diferentes factores pronósticos en 172 pacientes diagnosticados con NHL. Se caracterizó el primer síntoma o manifestación clínica por paciente, se estadificó la etapa clínica según Ann Arbor-Cotswolds y se determinó por histopatología el tipo de NHL que presentaba cada paciente. Se encontró que la edad mayor a 60 años, un estadio III o IV en la escala de Ann Arbor-Cotswold, un IPI de alto riesgo y riesgo intermedio (> 3), LDH elevada, presencia de síntomas generales y el tener un linfoma no Hodgking de células T/NK maduras estaban relacionados con peor pronóstico. Además, se consideró que es necesario ampliar estudios en los que se verifique si el género, la primera zona afectada, el aspirado de medula ósea o la afectación extra ganglionar tienen alguna relación con el pronóstico de NHL [8].

De igual manera, en este año se estudiaron las características clínicas y los diversos factores pronósticos en 150 pacientes chinos con linfoma Hodgking confirmado patológicamente durante una década mediante un estudio retrospectivo multicentrico con una media de seguimiento de 48 meses, con la finalidad de establecer a futuro esquemas terapéuticos basados en el riesgo propio de su población, se excluyeron los registros de pacientes con información incompleta o los perdidos durante el seguimiento. Dentro de las características clínicas el HL afectó en mayor medida a hombres, con una media de edad de 30 años. El 70.3% presentaron linfadenopatía cervical como primera manifestación, el 52% se encontraron en estadio I y II de Ann Arbor, el 69.7 % presentaron compromiso extraganglionar y de acuerdo a la clasificación histopatológica el HL más frecuente fue el de tipo esclerosis nodular. Como factores pronósticos se identificó que la presentación de síntomas B, la afectación extranodal, un score de pronóstico internacional (IPS) mayor a 3, un estadio Ann Arbor avanzado, Albumina baja (menor a 3.5 g/dl) y una alta velocidad de sedimentación (mayor a 30-50 mm/h) estaban asociados a una tasa de supervivencia libre de eventos a cinco años baja y a una supervivencia global desfavorable [9].

Estos mismos factores han sido evaluados en pacientes con linfoma difuso de células B grandes que han desarrollado linfoma secundario del Sistema Nervioso Central (SCNSL) y este hallazgo se encuentra asociado a un pronóstico pobre. El índice pronóstico Internacional del SNC (CNS-IPI) se ha propuesto para la identificación de pacientes con alto riesgo, pero aún no se ha establecido un modelo óptimo. En pacientes diagnosticados con Linfoma Difuso de Células B grandes (DLBCL) entre los años 2001 y 2013 categorizados con PET/CT y tratados con regímenes R-CHOP, el 4% desarrollaron SCNSL. Se demostró que la afectación de más de 2 sitios extranodales representaba una incidencia acumulada de SCNSL a 3 años del 15.2% comparado con 2.6% en aquellos pacientes con afectación de ≤ 2 sitios extranodales. Respecto al CNS-IPI se evaluó si estaban presentes las siguientes características: Estadío Ann Arbor III y IV, LDH sérica elevada, afectación adrenal/renal o afectación testicular/uterina clasificando así a los pacientes en riesgo alto (11.2%), intermedio (3.1%) y bajo (0.4%). Es así como a los pacientes con afectación de más de 2 sitios extranodales y con una enfermedad de alto riesgo de acuerdo con el CNS-IPI deben considerarse como portadores de una afectación de base del sistema nervioso central [10].

Desde una perspectiva inmunológica, se ha evaluado la influencia de los diferentes subtipos de células T en el pronóstico de la enfermedad. En el 2015, la escuela de medicina de Turquía busco relacionar los niveles de células T reguladoras en sangre periférica con un pobre pronóstico en pacientes con linfoma recientemente diagnosticado. Se seleccionaron 21 pacientes con HL, 40 pacientes con NHL y 30 controles sanos. El análisis fue realizado por citometría de flujo de 3 colores donde seleccionaron exclusivamente células T reguladoras. En el grupo de HL se evidenció una correlación positiva entre un estadio IPS avanzado con valores elevados de PCR y LDH; sin embargo, no se encontró correlación de los estadios IPS con los niveles séricos de albumina y conteo absoluto de linfocitos. Estos datos permitieron sugerir un posible rol pronóstico entre las células T reguladores y el linfoma recientemente diagnosticado [11].

Actualmente, se investiga la utilidad de nuevos marcadores biológicos que permitan aumentar la especificidad del índice internacional pronóstico por medio de un estudio retrospectivo publicado en el 2017 con el fin de precisar la relevancia pronostica de los niveles de citoquinas séricas IL-2, IL-6 y TNFa. En él se incluyeron 197 pacientes con diagnóstico de DLBCL en los que se midieron las citoquinas antes de iniciar el tratamiento y que no presentaban transformación a linfoma indolente, una inmunodeficiencia asociada, trastornos post trasplante o casos de doble ataque. Se evidenció que los altos niveles de estas citoquinas estaban relacionados con PFS pobre, LDH sérica y Microglobulina B2 alta, niveles de albúmina sérica baja y R-IPI de alto riesgo [12].

Finalmente, en el 2017 se llevó a cabo un estudio que buscaba determinar si el índice pronóstico internacional mejorado (NCCN - IPI) aplicado en pacientes con linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) que estuvieran recibiendo tratamiento con rituximab era válido. Se realizó un análisis retrospectivo a 176 pacientes recientemente diagnosticados con DLBCL. La tasa de supervivencia promedio (OS) y la supervivencia libre de progresión (PFS) fue calculada con el índice pronóstico internacional (IPI), el índice pronóstico internacional revisado (R- IPI) y el NCCN-IPI permitiendo discriminar los pacientes en diferentes grupos de riesgo. Aunque el IPI y el R- IPI son válidos en pacientes con DLBCL, su capacidad de predicción se ha visto disminuida en pacientes clasificados de alto riesgo que utilizan rituximab como terapia. Este hecho también fue descrito en un estudio del 2016 en el que participaron 208 pacientes y coincide con la misma conclusión [13]. El seguimiento medio fue de 18 meses con una supervivencia promedio a tres años de 73% y una supervivencia libre de eventos de 65% a tres años. El NCCN – IP demostró ser un índice pronóstico clínico útil para el DLBCL tratado con rituximab, en especial para pacientes de alto riesgo [14].

3. DESCRIPCIÓN Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

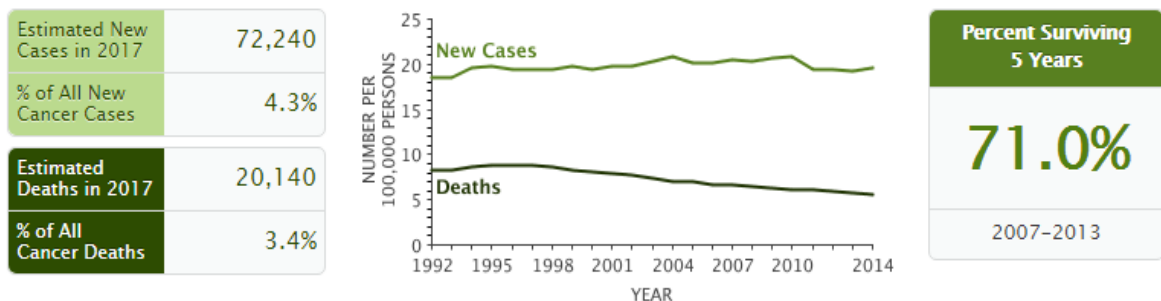
El linfoma es una de las causas de morbilidad y mortalidad más importantes en nuestra población. El linfoma Hodgkin (HL) tiene un patrón de incidencia bimodal ya que tiene un pico en la edad de 15-35 años y en los mayores de 60 años, mientras que el linfoma no Hodgkin es más frecuente solo en este último grupo etario [15]. A pesar de no ser el cáncer más común entre la población, tiene un gran impacto mundial ubicándose en el décimo puesto en orden de frecuencia para el linfoma no Hodgkin y en la veinticincoava posición para el linfoma Hodgkin [15].

La incidencia anual de linfoma es de 22/100.000 individuos generando un número de muertes de 6,2/100.000 hombres y mujeres por año.

Las muertes por linfoma, al igual que el cáncer general, son más prevalentes en países de ingresos medios y bajos, probablemente por causa de los cinco principales factores de riesgo conductuales y dietéticos: índice de masa corporal elevado, ingesta reducida de frutas y verduras, sedentarismo, tabaquismo y consumo de alcohol. Estos factores son la causa de alrededor de un tercio de las muertes por esta enfermedad [16], además es importante resaltar que el factor que más relación tiene con mortalidad es el tabaquismo, siendo responsable del 22% de muertes por neoplasias en general [17].

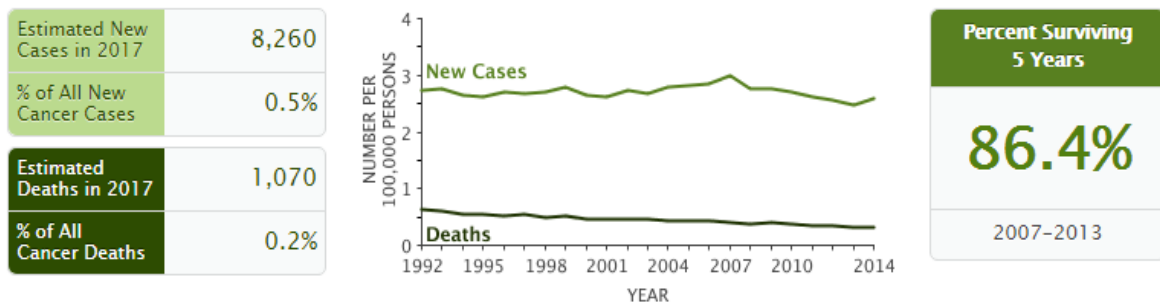
El Linfoma no Hodgkin (NHL) es el tipo más frecuente de linfoma con una incidencia anual de 19.5/100.000 individuos generando 5,9/100.000 defunciones. Para el año 2017, se estima una presentación de 72.240 casos nuevos (Gráfica 1) [18]

Gráfica 1. Impacto del Linfoma no Hodgkin en la población general.



El linfoma Hodgkin (HL) representa solo el 15% de los linfomas, tiene un gran impacto en las cifras de morbilidad e independientemente de la frecuencia de presentación genera menos muertes anuales que el NHL, y, por ende, mayor tasa de supervivencia a 5 años (Gráfica 2) [19]

Gráfica 2. Impacto del Linfoma Hodgkin en la población general.



Las causas del linfoma aún se desconocen, pero se han identificado factores que aumentan el riesgo de aparición de la patología como: Edad avanzada, género masculino, raza caucásica, desordenes autoinmunitarios, inmunodeficiencias, infecciones virales, dietas ricas en carnes y grasas y exposición a plaguicidas.

Las infecciones oncogénicas ocasionan el 25% de los casos de cáncer en los países subdesarrollados, y, el linfoma, no es la excepción. Entre los virus causales de esta enfermedad se encuentra el virus de la Hepatitis C y el Virus del Epstein-Barr y la erradicación de estos genera un mejor pronóstico.

Así mismo, la detección de cáncer en una fase avanzada y la falta de diagnóstico y tratamiento son problemas frecuentes. En 2015, solo el 35% de los países de ingresos bajos informaron que la sanidad pública contaba con servicios de patología para atender a la población en general. Más del 90% de los países de ingresos altos ofrecen tratamiento a los enfermos oncológicos, mientras que en los países de ingresos bajos este porcentaje es inferior al 30% lo que crea un problema de salud pública que requiere intervención inmediata. Sin embargo, solo uno de cada cinco países de ingresos medianos y bajos dispone de los datos necesarios para impulsar políticas de lucha contra la enfermedad.

Por otro lado, el impacto social de esta enfermedad es sustancial, ya que, además de las implicaciones económicas anuales estimadas en \$87.9 billones de dólares para todas las enfermedades neoplásicas [20], el linfoma tiene gran repercusión en la vida personal de los pacientes disminuyendo la calidad de vida no solo a nivel biológico sino también al generar emociones negativas como rabia, tristeza, miedo, impotencia, etc. [21] El linfoma tiene una presentación bimodal con picos de aparición en la tercera y sexta década de la vida; teniendo en cuenta que la esperanza de vida en Colombia son 73.99 años podemos observar cómo esta enfermedad aporta una gran cantidad de años perdidos por discapacidad y por muerte prematura. Cada año perdido representa una disminución de 8.000 dólares del PIB del país.

Finalmente, es de gran importancia recordar que las tasas relativas de supervivencia son una forma más precisa de estimar el efecto del cáncer sobre el impacto en salud. Por eso, se hace indispensable definir el pronóstico de linfoma como el número de personas con el mismo tipo y etapa de esta enfermedad que continúan vivas por cierto periodo de tiempo después del diagnóstico. El pronóstico para las personas con linfoma varía según el tipo y la etapa (extensión) del linfoma, en general, las tasas de supervivencia son mayores para las personas con cánceres en etapas más tempranas. Sin embargo, otros factores también pueden afectar el pronóstico de una persona y este es específico para sus circunstancias.

El linfoma de Hodgkin es uno de los tipos de cáncer más curables, con tasas de supervivencia de un año, de cinco años y de diez años de alrededor 90%, el 85% y el 80%, respectivamente.

Los tratamientos para el linfoma se han desarrollado y mejorado en los últimos años lo que ha generado tasas más altas de supervivencia.

Varios factores se toman en consideración al determinar el pronóstico para un paciente con el linfoma de Hodgkin. Algunos de éstos incluyen: Edad, salud general y capacidad de soportar la quimioterapia, subtipo del linfoma de Hodgkin, escenario del linfoma, etc. [22]

Por todo lo antes mencionado y el impacto de esta enfermedad tanto económico como en la calidad de vida de los pacientes, es importante distinguir si estas características epidemiológicas también se identifican en nuestra población ya que, hasta la fecha, no existen estudios descriptivos de esta patología. En los ingresos a nuestra institución, se ha observado empíricamente que hay una alta

incidencia de esta entidad además de una mortalidad elevada que permita el planteamiento de hipótesis que sean la base para futuras investigaciones prospectivas.

Por otro lado, durante años en el estudio de esta patología se han desarrollado diferentes escalas e índices pronósticos para la clasificación apropiada de los pacientes. Estas han sido utilizadas ampliamente a nivel mundial sin discriminar las características propias de cada región. Actualmente, no se tiene conocimiento de la validez de estas escalas al aplicarlas en nuestra población ni tampoco se tiene una base de un estudio descriptivo que permita identificar los factores pronósticos a futuro en otros estudios prospectivos con base en las hipótesis obtenidas.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características sociodemográficas, clínicas, paraclínicas y el pronóstico de los pacientes diagnosticados con linfoma que ingresan al hospital Hernando Moncaleano Perdomo en el periodo comprendido en los años 2016 y 2017?

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar los factores sociodemográficos, clínicos, paraclínicos y el pronóstico en pacientes diagnosticados con linfoma en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo en los años 2016 y 2017.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Determinar las características sociodemográficas en pacientes con diagnóstico de linfoma.

Determinar las características clínicas en pacientes con diagnóstico de linfoma.

Describir los resultados paraclínicos en pacientes con diagnóstico de linfoma.

Determinar el pronóstico de los pacientes con linfoma según su diagnóstico clínico y paraclínico.

6. MARCO TEÓRICO

Las neoplasias malignas de células linfoides abarcan procesos de variada malignidad, son originadas en células del sistema inmunitario que se encuentran en distintas etapas de diferenciación [25]. Se clasifican en leucemia, es decir, que afecta en mayor medida la sangre y la médula ósea; mientras que otras se presentan como linfomas que se describen como tumores sólidos del sistema inmunitario. Así mismo, se han descrito neoplasias linfoides que pueden tener presentación como leucemias o como linfomas y es posible la transición entre dichos estados [25].

Los linfomas son un grupo heterogéneo de neoplasias que provienen de los linfocitos [1]. Se clasifican en dos grandes grupos: Linfoma Hodgkin (HL) y Linfoma No Hodgkin (NHL) El HL es una enfermedad maligna hematológica caracterizada por la presencia de células atípicas llamadas Reed-Sternberg que poseen como singularidad su gran tamaño, arquitectura característica (multinucleadas o núcleo bilobulado, nucléolos prominentes en forma de inclusiones, CD30 y CD15 positivas y usualmente CD20 y C45 negativas) y su localización en tejidos linfoides reactivos [26]. Por el contrario, el NHL es una enfermedad muy heterogénea que se divide en una gran variedad de subgrupos según el tipo de células que lo componen; existen más de 40 tipos de NHL de células B y más de 25 de células T y NK [1]. A pesar de la particularidad de cada uno de ellos, se han establecido ciertos factores pronósticos que ayudan a determinar el desenlace de la enfermedad en ambos tipos de linfoma.

El HL y el NHL tienen una proporción de 9:1 respectivamente [27]. El HL tiene un mejor pronóstico mientras que el NHL tiene un pronóstico variable relacionado con diferentes factores como la edad, patología, la carga tumoral, el estadio y el tratamiento [27].

La incidencia del HL es más alta en países desarrollados y en varones, mientras que es más baja en Asia, para el 2013 se estimó una incidencia de 2,6 casos por 100.000 habitantes en Estados Unidos [28]. Mientras que la incidencia estimada del NHL para el año 2017 es de 19,5 por cada 100.000 habitantes. [29]

La clasificación de los linfomas es un área de la medicina que está en constante evolución. Inicialmente se utilizaron sistemas basados en la apariencia citológica de las células neoplásicas; posteriormente, con el desarrollo de la inmunofenotipificación y la genética molecular, se adicionaron nuevos ítems a ser tomados en cuenta, dando como resultado las clasificaciones REAL (Revized

European American Lymphoma) y la de la organización mundial de la salud (WHO).

El HL es el menos común de los linfomas y una de sus características más llamativas es que la mayoría de estas neoplasias pueden ser curadas (tiene buena respuesta al tratamiento). El HL se puede dividir en dos grupos principales: HL clásico y en HL con predominio linfocitario nodular. Los HL clásicos son el 95% de los HL y tienen una incidencia bimodal con picos en la tercera y la octava década de la vida. En el HL clásico la célula maligna es llamada “Reed – Sternberg” (RS); esta célula es grande, tiene 2 o más lóbulos nucleares que contienen nucléolos separados creando la apariencia de “ojos de búho”. La neoplasia puede contener 1% de células malignas rodeadas por un microambiente que incluye distintos tipos de células, entre estas se encuentran: linfocitos T, macrófagos, neutrófilos, eosinófilos y células sanguíneas.

El linfoma Hodgkin se divide en HL clásico y HL nodular (ganglionar) con predominio linfocítico. El HL clásico se subdivide en: HL con esclerosis nodular (ganglionar), HL con celularidad mixta, HL con agotamiento linfocítico, HL clásico, rico en linfocitos [30] . Los diferentes tipos de HL se diferencian principalmente por el infiltrado no neoplásico que los compone.

El HL nodular con predominio linfocítico (NLPHL) se caracteriza por la morfología de las células neoplásicas, estas son muy grandes, con un solo núcleo que usualmente contiene numerosos nucléolos pequeños, estas son llamadas células con apariencia de “palomitas de maíz”. Los marcadores inmunológicos utilizados sobre las células neoplásicas de los HL muestran que son CD30+ y usualmente CD15+. Las células malignas del NHLPHL muestran que son CD30-, CD 15-, CD45+ y CD20+.

El pronóstico del HL ha evolucionado favorablemente a través del tiempo alcanzando actualmente tasas de curación del 84% después de 7 años de tratamiento. La recuperación depende de la extensión de la enfermedad en el momento presentación y los factores de riesgo asociados. Las recaídas son infrecuentes y las transformaciones de HL a NHL agresivo son exóticas [31]. Los métodos utilizados para estratificar la enfermedad en el diagnóstico y durante la terapia son la tomografía computada (CT) y la tomografía por emisión de positrones (PET).

Los HL se clasifican según el sistema de estadificación de Ann Arbor modificado por Cotswold [32] el cual se describe a continuación (Tabla 1). Entre menor sea la

etapa en la que se encuentre el HL, mejor será el pronóstico. La etapa depende del lugar anatómico donde el tejido maligno está ubicado y en los síntomas sistémicos causados por el linfoma.

Tabla 1. Clasificación del Linfoma Hodgkin de Ann Arbor modificado por Cotswold

Etapa	Área afectada
I	Grupo de ganglios linfáticos únicos
II	Múltiples grupos de ganglios linfáticos en el mismo lado del diafragma
III	Múltiples grupos de ganglios linfáticos en ambos lados del diafragma.
IV	Múltiples sitios extra nodales o ganglios linfáticos y enfermedad extranodal
X	Masa >10 cm
E	Extensión extra nodal única o sitio aislado de enfermedad extra nodal
A/B	Síntomas B: pérdida de peso >10%, fiebre, sudoración nocturna

Las características clínicas evaluadas en el índice pronóstico internacional (IPI) (Tabla 2) permiten estadificar el nivel de riesgo de muerte de casos de HL y NHL que se encuentran en etapas avanzadas de la enfermedad. Para el grupo de pacientes mayores de 60 años, si el resultado del IPI es 1 la sobrevida promedio (OS) a 5 años 73%, si es 2 la OS es 51%, si es 3 la OS es 43%, y si es 4 la OS es del 26%. La sobrevida promedio a 5 años en pacientes menores de 60 años varía considerablemente, si el IPI es 1 la OS es 83%, si es 2 la OS es 69%, si es 3 la OS es 46% y si es 4 la OS es 32%.

La utilización de rituximab como parte del tratamiento del linfoma y su efecto en el curso de esta patología hizo necesario reevaluar la forma como se calculaba la sobrevida, dando como resultado el IPI revisado (R-IPI). El R-IPI define la sobrevida teniendo en cuenta parámetros como la edad, el índice de estado clínico ECOG, el valor del LDH -normal/anormal-, el número de sitios extra nodales afectados y la etapa de la enfermedad (utilizando el Ann Arbor). La sobrevida promedio (OS) de pacientes a 4 años con un R-IPI de 0 es de 94%, si es 1 la OS es de 79%, si es 2 la OS es de 79%, si es 3, 4 o 5 la OS es de 55%.

Tabla 2. Índice Pronóstico Internacional Revisado (R- IPI)

Parámetro	Valor
Edad	≤60 años, >60 años
ECOG	I, II, III, IV
LDH	normal, elevado
Sitios extra nodales	0 -1, >1
Etapa	I/II, III, IV

Los pacientes con HL se clasifican en 3 grupos de tratamiento según el riesgo: etapa temprana (etapa I/II), esta no tiene factores de riesgo asociados; etapa temprana desfavorable, esta tiene 1 o más factores de riesgo; etapa avanzada (etapa III/IV). La clasificación se hace evaluando factores de riesgo definidos por el grupo de estudio de linfoma Hodgkin alemán (GSHG), la organización europea para la investigación y el tratamiento del cáncer (EORTC) y el instituto nacional del cáncer de Canadá (NCIC). Los factores de riesgo son: edad ≥ 40 -NCIC- o ≥ 50 -EORTC, histología (celularidad mixta o depleción de linfocitos), tasa de sedimentación celular o síntomas B, masas mediastinales, número de sitios de nódulos, lesiones extranodales [33].

Los pacientes clasificados en estado avanzado son nuevamente estratificados en riesgo utilizando la calificación de pronóstico internacional (IPS) que incluye: albumina $< 4\text{g/dl}$, hemoglobina $< 10,5\text{g/dl}$, género masculino, edad ≥ 45 años, estado de enfermedad IV, leucocitosis ≥ 15000 uL y linfopenia (conteo de linfocitos $< 8\%$ de leucocitos o < 600 linfocitos /uL) [33].

La clasificación de los linfomas no Hodgkin (NHL) abarca un grupo de neoplasias de diferente origen y pronóstico. Los distintos tipos de NHL no comparten epidemiología, etiología, morfología, inmunofenotipo, genética, características clínicas ni respuesta al tratamiento.

Los esquemas de clasificación más utilizados La mayoría para el NHL son:

Formulación del instituto nacional de cáncer (IWF)

Clasificación Europea-americana revisada de neoplasias linfoides (REAL)

Clasificación de la organización mundial de la salud (WHO).

En 1982 la IWF propuso clasificar los linfomas por morfología y comportamiento clínico. En 1994 la REAL agrego inmunofenotipificación y características genéticas. La WHO trabajo sobre los conceptos REAL y clasifica a las NHL en dos grupos [34]:

NHL con precursores de células B (12 subtipos)

NHL con precursores de células T o NK (13 subtipos)

Los Linfomas no Hodgkin (NHL) son tumores originados del tejido linfoide, principalmente en los nódulos linfáticos. Es el sexto cáncer más común en hombres y el séptimo más común en mujeres en el Reino Unido, y, su incidencia ha aumentado en un 18% durante la última década resultado del desarrollo de métodos diagnósticos más sensibles y del aumento de la población senil. Estas neoplasias son quizás resultado de translocaciones cromosómicas, infecciones, factores ambientales, estados de inmunodeficiencia e inflamación crónica.

Este tipo de linfoma se desarrolla a partir de progenitores linfoides que pueden ser de células B maduras constituyendo más de 40 subtipos de NHL y de células T y NK maduras que representan otros 25 subtipos. Estos progenitores tienen su origen en la médula ósea y su sitio de maduración inicial varía según sus características histológicas. La interrupción en la maduración de la etapa de desarrollo intermedia de los linfocitos o la obtención de una anomalía proliferativa o antiapoptótica puede conducir a una neoplasia linfoide.

Se han establecido asociaciones entre infecciones virales y bacterianas con ciertos tipos de NHL entre ellos la infección por *Helicobacter Pylori* y el linfoma MALT gástrico, la infección por el virus de Epstein-Barr y el linfoma de Burkitt, el virus linfotrópico T humano tipo 1 y el linfoma de células T maduras. La inmunodeficiencia como la infección por VIH y la inmunosupresión post-trasplante también confiere un mayor riesgo de aparición de la enfermedad.

El NHL puede dividirse en dos subgrupos principales: Agresivos e indolentes. Los agresivos conducen rápidamente a la muerte si no son tratados oportunamente, pero, son potencialmente curables si se tratan inmediatamente, mientras que, los NHL indolentes son generalmente incurables siendo sensibles a la terapia inicial, pero con desarrollo rápido de resistencia y duración de respuesta más corta al tratamiento generando recaídas más frecuentemente. (Tabla 3)

Tabla 3. Clasificación de los tipos de Linfoma No Hodgkin según su comportamiento

NHL DE CÉLULAS B INDOLENTE	NHL DE CÉLULAS B AGRESIVO
Linfoma linfoplasmocítico	Linfoma difuso de células B grandes (DLBCL)
Macroglobulinemia de Waldenström's	Linfoma DLBCL del centro germinal
Linfoma esplénico de la zona marginal	Linfoma DLBCL primario del sistema nervioso central
Linfoma MALT	Linfoma primario mediastinal (tímico) de células B grandes
Linfoma nodal de la zona marginal	Linfoma de células B de alto grado
Linfoma folicular	Linfoma de Burkitt
Linfoma de células del manto	Linfoma de células del manto

El linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) es el subtipo NHL más común, lo que representa entre el 30 y el 40% de todos los casos. La remisión completa se alcanza en aproximadamente el 65 al 85% de los pacientes después de inmunoterapia de primera línea, de los cuales el 20 al 30% presentan al menos una recaída dentro de los 5 años de tratamiento. Los resultados se pueden predecir utilizando el índice pronóstico internacional (IPI). Más recientemente, el perfil de expresión génica identificó dos subtipos principales de DLBCL: el centro germinal B y el B activado, estando asociado este último con un peor pronóstico. Últimamente se han identificado reordenamientos cromosómicos que se han relacionado con pobre pronóstico.

La recaída del SNC es una forma poco frecuente pero devastadora en el contexto de falla terapéutica, y se recomienda el tratamiento empírico profiláctico del SNC en pacientes con características de alto riesgo como una LDH elevada y afectación de ≥ 2 sitios extranodales o que presentan compromiso epidural, testicular, mamario, renal o suprarrenal.

El Linfoma de células del manto (MCL) representa el 6% de los NHL, con una edad media de presentación de 60 a 70 años y de predominio masculino. Es típica la presentación de una enfermedad en estadio III / IV en la escala de Ann Arbor con afectación extranodal especialmente de médula ósea e intestino. Este linfoma a menudo se comporta agresivamente, pero generalmente es incurable; algunos autores consideran que es una patología intermedia entre NHL agresivo e indolente. En general, MCL tiene un pronóstico significativamente peor que otros linfomas indolentes.

El linfoma de Burkitt (BL) es un linfoma de células B altamente agresivo que se asocia casi uniformemente con translocaciones que involucran al gen MYC, usualmente con la cadena pesada de inmunoglobulina. Las células tumorales tienen una tasa de proliferación muy alta con un aspecto histológico clásico de "cielo estrellado" compuesto por macrófagos que fagocitan células tumorales apoptóticas. La forma endémica de BL es más común en África ecuatorial y se encuentra relacionado a la infección del virus de Epstein-Barr, pero, en otras partes del mundo la BL esporádica es más común que la endémica.

Finalmente, el HNL indolente más común es el Linfoma folicular (FL) y se caracteriza por la proliferación neoplásica de centrocitos y centroblastos. Cuanto mayor es la proporción de centroblastos, mayor es el grado de agresividad en el curso de la enfermedad. Este subtipo generalmente es consecuencia de la

sobreexpresión de la proteína anti-apoptótica BCL2 en las células malignas además de otras anomalías genéticas.

En contraste, los linfomas de células T representan aproximadamente el 15% de todos los NHL. En la clasificación de neoplasias linfoides del año 2016 de la OMS lo agrupan en 28 entidades con características propias. De la misma manera, estas pueden ser subdivididas en dos grupos: Linfoma de células T periféricas (PTCL) y Linfoma de células T cutáneas (CTCL).

Los tres subtipos más comunes de PTCL son linfoma de células T angioimmunoblásticas, linfoma anaplásico de células grandes y PTCL no especificado. El pronóstico para la mayoría de los pacientes con PTCL es pobre respecto a la tasa de supervivencia global a 5 años a excepción de los pacientes diagnosticados con linfoma anaplásico de células grandes.

La micosis fungoide es el tipo más común de CTCL. Tiene un curso generalmente indolente y poca progresión por varios años o décadas. Debido a su presentación heterogénea, que va desde máculas y placas hasta tumores fungantes, el diagnóstico suele retrasarse por las complicaciones que implica su identificación.

7. HIPÓTESIS

Durante la práctica clínica en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, se ha observado empíricamente una alta tasa de ingresos y pacientes diagnosticados con linfoma, además de una mortalidad elevada. Establecemos como hipótesis que en nuestra región hay una menor tasa de supervivencia y que las variables ya descritas en la literatura como factores de riesgo y de mal pronóstico serán aplicables en nuestra región.

8. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Tabla 4. Operacionalización de variables

Variable	Definición	Subvariables	Indicador	Nivel de medición
Sociodemográficas	Son las características sociales que hacen a una población diferente.	Edad	Años	Cuantitativa discreta
		Sexo	Masculino Femenino	Cualitativa nominal dicotómica
		Procedencia	Municipio	Cualitativa nominal politómica
		Régimen	Contributivo, Subsidiado, Especial	Cualitativa nominal politómica
		Ocupación	Ocupación	Cualitativa nominal politómica
		Estado Civil	Soltero, Casado Separado, Unión Libre, Viudo	Cualitativa nominal politómica
		Nivel Educativo	Analfabeta, Primaria Completa, Primaria Incompleta, Secundaria Completa, Secundaria Incompleta, Universitario	Cualitativa nominal politómica
Paracínicas	Herramientas de laboratorio útiles para establecer la severidad de una patología y para confirmar el diagnóstico basado en la sospecha clínica.	Hemoglobina	G/Dl	Cuantitativa continua
		Plaquetas	Unidades / Mm ³	Cuantitativa continua
		Leucocitos	Mil/Mm ³	Cuantitativa continua
		Linfocitos	Unidades / Ml	Cuantitativa discreta
		Neutrófilos	Unidades / Ml	Cuantitativa discreta
		Nivel De Calcio Por Colorimetría	Mg/Dl	Cuantitativa continua
		Ldh	U/L	Cuantitativa continua
		Fosfatasa Alcalina	U/L	Cuantitativa continua
		Ferritina	Ng/L	Cuantitativa continua
		Albumina	G/Dl	Cuantitativa continua
		VIH	Negativo Positivos	Cualitativa nominal dicotómica

Clínicas	Son las manifestaciones observables de la enfermedad en la exploración médica, incluyendo signos, síntomas y afectación del estado general.	Impresión Diagnóstica	Código Cie-10	Cualitativa nominal politómica
		Cie-10 Linfoma	Código Cie-10	Cualitativa nominal politómica
		Tipo De Linfoma	Linfoma No Hodgkin De Células B, Linfoma No Hodgkin De Células T, Linfoma De Hodgkin Clásico, Tipo Esclerosis Nodular	Cualitativa nominal politómica
		Clasificación De Ecog	Grado 0, 1, 2, 3, 4, 5	Cuantitativa discreta
		Clasificación De Ann Arbor	Estadio 1, 2, 3, 4	Cuantitativa discreta
		Índice De Karnofsky	Puntuación 0 A 100	Cuantitativa discreta
		R- Ipi	Puntuación 0 A 5	Cuantitativa discreta
		Estado Egreso	Vivo, Muerto	Cualitativa nominal dicotómica
		Vivo	Si No	Cualitativa nominal dicotómica

9. DISEÑO METODOLÓGICO

Estudio descriptivo, retrospectivo de corte transversal, realizado mediante la revisión de historias clínicas de pacientes con diagnóstico de linfoma en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo (HUHMP) de Neiva durante los años 2016 y 2017 con el aval del comité de ética de la facultad de salud de la Universidad Surcolombiana y del HUHMP.

9.1 TIPO DE ESTUDIO

El presente estudio es observacional ya que es de carácter estadístico y demográfico en el que no hay intervención por parte del investigador; retrospectivo y de corte transversal ya que el análisis incluyó datos anteriores pertenecientes a un periodo de tiempo definido.

9.2 UBICACIÓN DEL ESTUDIO

El presente estudio se desarrolló en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo en la ciudad de Neiva.

9.3 POBLACION

Historias clínicas de pacientes con diagnóstico de linfoma por patología que consultaron al hospital entre enero del 2016 hasta diciembre de 2017. Debido a la frecuencia de la patología, trabajaremos con el total de la población.

9.4 TECNICAS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

En este estudio se utilizó como técnica la revisión documental que consiste en un proceso basado en la búsqueda, recuperación, análisis, crítica e interpretación de datos registrados en fuentes de información, que en nuestro caso son fuentes documentales secundarias electrónicas, registros de historias clínicas, de la base de datos institucional INDIGO. Se procedió a la revisión documental de las historias clínicas de pacientes con diagnóstico de linfoma, se identificarán los valores de las variables en estudio y se procedió a determinar la correlación entre estas [35].

9.5 PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCION DE DATOS

Se solicitó en el departamento de patología del hospital un listado de todos los pacientes con biopsias realizadas por sospecha de linfoma entre enero del 2016 a diciembre del 2017. Se obtuvieron 349 reportes que fueron revisados individualmente en el software de patología, de estos se excluyeron 193 por haberse descartado el diagnóstico a través de la muestra histopatológica o por ser pacientes menores de 18 años. Los 156 pacientes con diagnóstico de linfoma confirmado se buscaron en la base de datos INDIGO haciendo una revisión detallada de los folios de historia clínica de cada paciente cercanos a la fecha de realización de la biopsia, se descartaron 77 pacientes por una de las siguientes razones: consulta por recaída, consulta con un tratamiento ya establecido, por no recibir manejo en el hospital a pesar de haberse realizado el diagnóstico allí y reporte de hemograma incompleto en la historia clínica. Finalmente se obtuvieron los valores de las variables establecidas para 79 pacientes y se tabularon en el instrumento electrónico diseñado. Cabe resaltar que no en todos los pacientes fue posible encontrar datos para la totalidad de las variables, teniendo mayor dificultad en las siguientes (en orden de menos datos encontrados a más): ferritina, nivel educativo, calcio por colorimetría, fosfatasa alcalina, VIH, ocupación, albumina y LDH.

La impresión diagnóstica se definió como el CIE-10 de ingreso en la historia clínica con la casilla marcada de diagnóstico principal (ya que un solo paciente tenía múltiples códigos CIE-10). El CIE-10 de linfoma se definió como el diagnóstico definitivo establecido en el folio de historia clínica de ingreso o en algún folio posterior, y este CIE-10 se clasificó de acuerdo con su correspondencia en cada una de las categorías establecidas para Tipo de linfoma. Para la clasificación del ECOG, Karnofsky y Ann Arbor se tomó como referencia el estado clínico en el momento del ingreso diagnóstico, se utilizaron los parámetros ya definidos (Tabla 1). El R-IPI se calculó mediante una herramienta en línea que incluye los parámetros ya descritos (Tabla 2). La sobrevivida se calculó en meses teniendo en cuenta si el paciente falleció durante la estancia hospitalaria o posteriormente (para los que se logró conocer este dato).

9.6 INSTRUMENTO

El instrumento utilizado consiste en una base de datos electrónica, una tabla Excel donde el título de las columnas corresponde a las variables consignadas en operacionalización de variables con su respectivo nivel de medición. El instrumento diseñado aparece en el anexo 1.

9.7 PLAN DE TABULACIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS

Los datos se tabularon y guardaron en la base de datos electrónica descrita. Se realizó un análisis descriptivo univariado de frecuencias de todas las variables, a las variables cuantitativas se le aplicaron medidas de tendencia central y dispersión, a las variables cualitativas medidas de frecuencia absoluta y relativa.

Para el análisis de las variables paraclínicas se establecieron rangos de normalidad, exceso o deficiencia según el interés de acuerdo con los datos de referencia del laboratorio del hospital, así:

Anemia definida como Hemoglobina < 13 g/dl para hombres y < 12 g/dl para mujeres

Trombocitosis como plaquetas > 450.000 / mm³

Trombocitopenia como plaquetas < 150.000 / mm³

Leucocitosis como glóbulos blancos >12.500/ml

Leucopenia como glóbulos blancos < 4.500/ml

Linfocitosis como linfocitos >3.400/ml

Linfopenia como linfocitos <1.200/ml

Neutrofilia como neutrófilos >8.500/ml

Neutropenia como neutrófilos <1.500/ml

Calcio por colorimetría rango normal 8,5 a 10,1mg/dl

LDH rango normal 85 a 227 u/l

Fosfatasa alcalina

Ferritina rango normal 22 a 322 ng/l

Hipoalbuminemia como albumina <3,5 g/dl

Se realizó un análisis bivariado de tipo descriptivo en el que se cruzaron las siguientes variables:

Tabla 5. Variables relacionadas con estado de egreso.

Variable 1	Variable 2
ECOG	Estado de egreso
Karnofsky	Estado de egreso
Ann Arbor	Estado de egreso
R-IPI	Estado de egreso
Tipo de linfoma	Estado de egreso
Hemoglobina, Plaquetas, Leucocitos, Linfocitos, Neutrófilos, Calcio, LDH, FA, Ferritina, Albumina, VIH	Estado de egreso

El objetivo era de forma inferencial establecer si existe una relación estadísticamente significativa. El análisis se realizó en el programa SPSS versión 24. Se emplearon los estadísticos Chi cuadrado y se calcularon los intervalos de confianza del 95% (IC95%). Se aceptó un nivel de significancia $p < 0,05$.

10. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para efectos de la presente investigación, se tendrá en cuenta la aprobación por parte del comité de Bioética del hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo a la cual pertenecen los investigadores y la reglamentación vigente establecida en la resolución 008430 de 1993, con lo cual se considera este trabajo como sin riesgo para los participantes (artículo 11, literal a, res. 008430 Min. Protección Social), ya que este estudio se realizará con técnicas y métodos de investigación documental retrospectiva y no se realizará ninguna intervención o modificación intencionada durante la revisión de historias clínicas. En el estudio no se incluyen poblaciones especiales o vulnerables, solo se incluirán mayores de edad; de cualquier sexo, raza o estrato socioeconómico.

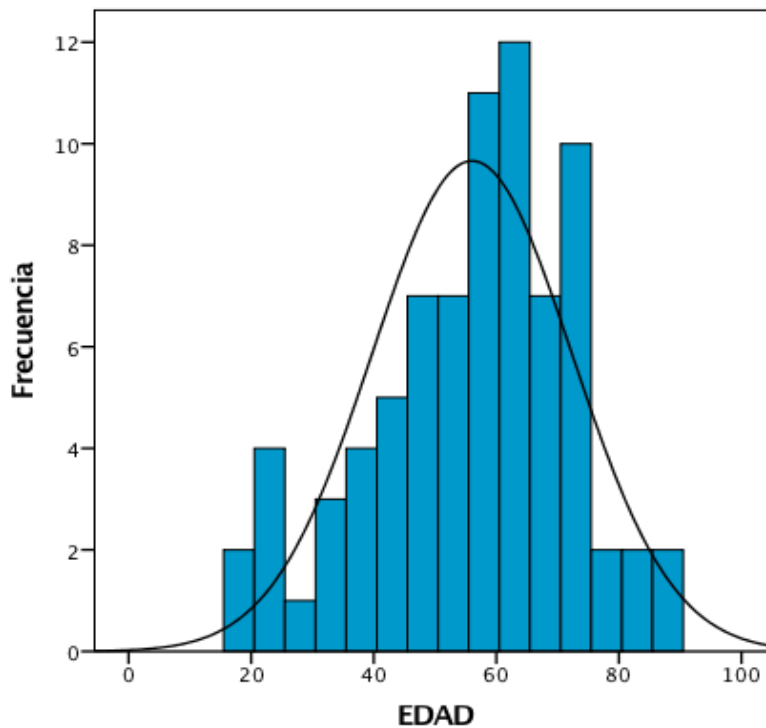
Los investigadores declaran no tener conflictos de intereses y no haber recibido ningún tipo de sanción ética o disciplinaria en ejercicio de su profesión. Las consideraciones éticas que guiaron el desarrollo de este proyecto son coherentes con la Declaración de Helsinki y la Resolución No. 008430 del Ministerio de Salud de Colombia. Adicionalmente, los autores de este estudio se rigen por los acuerdos de propiedad intelectual del Grupo Vancouver y la normatividad nacional vigente.

Por esta razón, se buscará garantizar la confidencialidad de la información suministrada y la toma de las medidas tendientes a cumplir con este aspecto, por parte de las personas que puedan conocer de ella en las diferentes etapas de la investigación. En este sentido, los investigadores firmarán un documento, en el cual quedará establecido su compromiso de acatar los principios éticos definidos en el protocolo. De igual forma se tomarán las medidas pertinentes para garantizar la confidencialidad y anonimato de los datos tanto al momento de almacenar la información como de la publicación de los resultados de esta investigación.

11.RESULTADOS

En el periodo estudiado ingresaron 156 pacientes con diagnóstico de linfoma confirmado de los cuales solo 79 cumplían con los criterios de inclusión. De estos, el 56,9% eran de sexo masculino (45). El promedio de edad fue de 56 años con un rango de 70 años (Valor mínimo de 18 años y máximo de 88 años). (Gráfica 3) (Tabla 6)

Gráfica 3. Distribución de la edad de los pacientes diagnosticados con linfoma 2016-2017.



El 43% de los pacientes son procedentes de la ciudad de Neiva, el 15% de Garzón, Pitalito o Rivera, el 7,59% provenientes de otros departamentos y el porcentaje restante de los otros municipios huilenses. El 72% de los pacientes pertenecen al régimen subsidiado y el 17,7% al régimen contributivo. Respecto a la ocupación, en el 31,6% de los casos no se encontraba registrada, el 15% de los pacientes eran cesantes, el 13% se desempeñaba en el hogar y el 8% como agricultor. La mayoría de los pacientes (40,5%) eran casados, seguido por el 27% solteros y el 19% en unión libre. (Tabla 6)

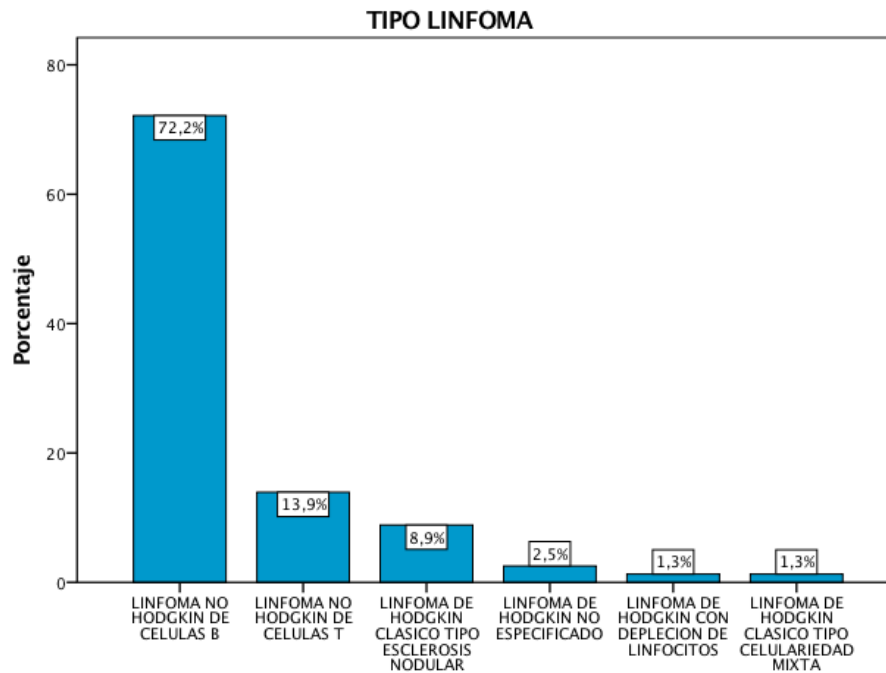
Tabla 6. Características sociodemográficas de los pacientes diagnosticados con linfoma 2016-2017

Características sociodemográficas	Escala	Valor	%
Sexo	Mujer	34	43%
	Hombre	45	57%
Procedencia	Neiva	34	43%
	Garzón	4	5%
	Pitalito	4	5%
	Rivera	4	5%
	Otros municipios	28	35%
	Otro departamento	5	6%
Régimen	Contributivo	14	18%
	Subsidiado	57	72%
	Otro	8	10%
Estado civil	Casado	32	41%
	Soltero	22	28%
	Unión libre	15	19%
	Separado	2	3%
	Viudo	8	10%
Nivel Educativo	No especificado	59	75%
	Analfabeta	2	3%
	Primaria incompleta	7	9%
	Primaria completa	4	5%
	Secundaria incompleta	3	4%
	Secundaria completa	3	4%

Al ingreso, se hizo registro de las impresiones diagnósticas para cada paciente, pudiendo ser una o varias. En la mayoría, se estableció como diagnóstico principal un “Dolor abdominal localizado en parte superior” (8,8%), seguido por una “tumefacción, masa o prominencia localizada en el cuello” (7,59%), “adenomegalia generalizada” (6,3%) y “Dolor localizado en otras partes inferiores del abdomen” (5,6%). El resto de los diagnósticos son de diferente índole como “hemorragia gastrointestinal no especificada”, “adenomegalia localizada” y “fiebre persistente”, y no superan el 3,8%. Ninguna de las demás causas superó el 2,53%. Es importante aclarar que en la mayoría de los casos los pacientes ingresaban con múltiples síntomas, y, por ende, con múltiples impresiones diagnósticas. Para efectos de nuestro estudio, se tuvo en cuenta solo el diagnóstico principal.

El 86% de los pacientes fueron diagnosticados con Linfoma no Hodgkin (LNH), de estos, el 83,8% con LNH de células B y el 16,1% con LNH de células T. Por otro lado, el 13,9% fue diagnosticado con Linfoma Hodgkin siendo la mayoría de ellos de tipo esclerosis nodular (63,6%). Se apreció un pico en la incidencia de linfoma en la tercera y sexta década de la vida (Gráfica 3 y 4)

Gráfica 4. Tipos de linfoma diagnosticados en los pacientes en el periodo 2016-2017



Del total de los pacientes, 18 (22,8%) no tenían registro de prueba para VIH/SIDA, 7 (8,9%) la tenían como comorbilidad ya confirmada por el protocolo establecido para el diagnóstico de esta patología.

En general, la media de la hemoglobina se encontraba dentro del rango de anemia, sin embargo, el promedio de las plaquetas, leucocitos, linfocitos y neutrófilos se encontró dentro del rango normal (Tabla 7).

Tabla 7. Características del hemograma de los pacientes diagnosticados con linfoma 2016-2017

Variables	Hemoglobina (mg/dl)	Plaquetas unidades/ml	Leucocitos unidades/ml	Neutrófilos unidades/ml	Linfocitos unidades/ml
Media	11,04	294.822	13.233	6.374	4.805
Mediana	11,2	276.000	7.600	4.700	1.500
Moda	12,1	331.000	7.400	3.200	1.400
Desviación estándar	2,46	164.681	21.558	5.970	15.500
Rango	12,1	698.000	167.000	36.666	121.700
Mínimo	3,5	16.000	1.200	494	200
Máximo	15,6	714.000	168.200	37.160	121.900

El promedio de la deshidrogenasa láctica y la fosfatasa alcalina se encuentra más alto que el límite superior normal. En contraste, la media de la albúmina se encuentra dentro del rango de hipoalbuminemia. (Tabla 8)

Tabla 8. Características de LDH, fosfatasa alcalina y Albúmina de los pacientes diagnosticados con linfoma 2016-2017

Variables	Deshidrogenasa láctica (UI/L)	Fosfatasa alcalina (UI/L)	Albúmina (g/dl)
Media	899,83	259,39	2,58
Mediana	288	137	2,52
Moda	250		1,4
Desviación estándar	2142,77	304,95	0,860
Rango	17081,1	1.704	3,5
Mínimo	83,9	73	0,9
Máximo	17.165	1.777	4,4

El 22,78% de los pacientes presentó trombocitopenia, mientras que, solo el 19% registraron trombocitosis. Además, el 24,1% de los pacientes alcanzó el rango de leucocitosis, y, así mismo, el 21,5% presentó neutrofilia; en contraste, la linfopenia fue más frecuente que la linfocitosis con el 39,2% de los pacientes VS 13,9%. Es de resaltar, que la mayor proporción de pacientes presentó anemia, siendo más frecuente en el sexo masculino (Hombres 75,56% Vs Mujeres 55,9%). (Tabla 9)

Tabla 9. Alteraciones en el hemograma de los pacientes diagnosticados con linfoma 2016-2017

Plaquetas	Frecuencia	%
Trombocitopenia (≤ 150.000)	18	22,78%
Trombocitos en rango normal	46	58,20%
Trombocitosis (> 450.000)	15	19%
Total	79	100%
Leucocitos		
Leucopenia (≤ 4.500)	12	15,20%
Leucocitos en rango normal	48	60,80%
Leucocitosis (> 12.500)	19	24,10%
Total	79	100%
Neutrófilos		
Neutropenia (≤ 1.500)	8	10,10%
Neutrófilos en rango normal	54	68,40%
Neutrofilia (> 8.500)	17	21,50%
Total	79	100%
Linfocitos		
Linfopenia (≤ 1.200)	31	39,20%
Linfocitos en rango normal	37	46,80%
Linfocitosis (> 3.400)	11	13,90%
Total	79	100%
Hemoglobina sexo masculino		
Anemia (≤ 13)	34	75,6%
Hemoglobina en rango normal	11	24,4%
Total	45	100%
Hemoglobina sexo femenino		
Anemia (≤ 12)	19	55,9%
Hemoglobina en rango normal	15	44,1%
Total	34	100%

La deshidrogenasa láctica, marcador de mal pronóstico, estuvo elevada en el 71,6% de los pacientes con registro de dicho paraclínico. La fosfatasa alcalina se encontraba dentro del rango normal en el 53,5% y casi en la mitad (46,5%) se encontraba elevada. Es importante resaltar que el 80,7% de los pacientes cursaban con hipoalbuminemia al momento del ingreso, y que, además, 1 de cada 2 pacientes quienes tenían registro de calcio colorimétrico presentaron niveles bajos. (Tabla 10)

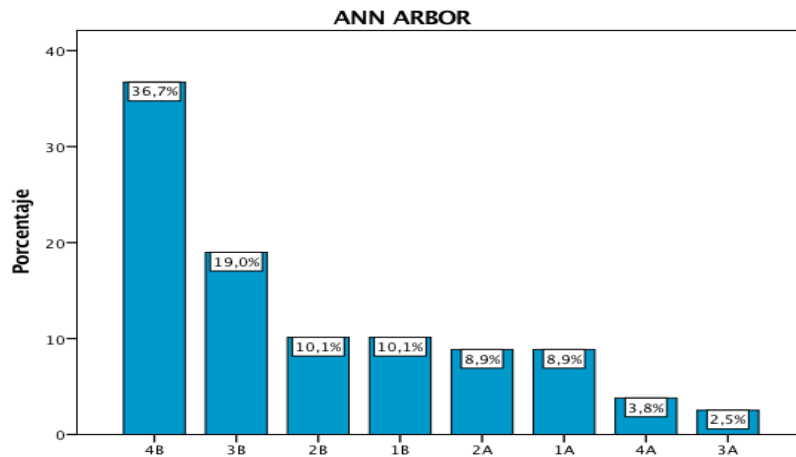
Tabla 10. Alteraciones en la LDH, fosfatasa alcalina, albumina sérica y calcio colorimétrico de los pacientes diagnosticados con linfoma 2016-2017

Deshidrogenasa láctica (LDH)	Frecuencia	%
≤ 85	1	1,50%
86 - 227	18	26,90%
> 227	48	71,60%
n	67	100%
Fosfatasa Alcalina (FA)	Frecuencia	%
≤ 44	0	0%
45 - 147	23	53,50%
> 147	20	46,50%
n	43	100%
Albumina sérica	Frecuencia	%
≤ 3,5	46	80,70%
3,6 - 5	11	19,30%
> 5	0	0%
n	57	100%
Calcio colorimétrico	Frecuencia	%
≤ 8,5	14	50,00%
8,6 - 10,1	10	37,50%
> 10,1	2	7,10%
n	26	100%

La LDH fue significativamente más alta en el subgrupo de los pacientes fallecidos con un promedio de 1223 ($P = <0,001$). En contraste, los pacientes con un menor nivel de albúmina sérica tenían mayor posibilidad de morir ($P=0,032$).

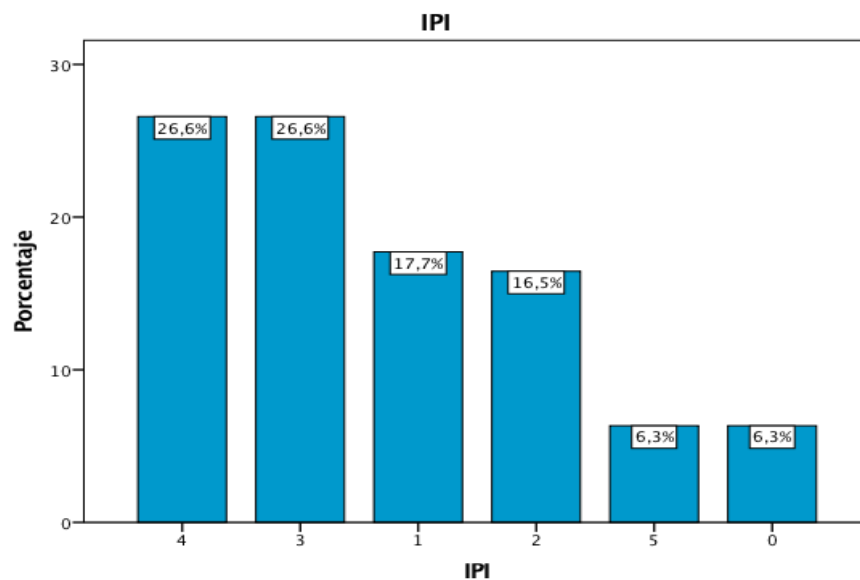
La mayoría de los pacientes (36,7%) en el momento del ingreso presentaban un estadio IVB según la escala de Ann Arbor, seguido del estadio IIIB en el 18,9% de los casos, IIB en el 10,1%, al igual que IB en el 10,1% de casos. Es importante resaltar que el 75,9% de los pacientes se presentaron con al menos un síntoma B (Fiebre, pérdida de peso y sudoración). (Gráfica 5)

Gráfica 5. Frecuencia de estadificación Ann Arbor en los pacientes diagnosticados con linfoma 2016-2017



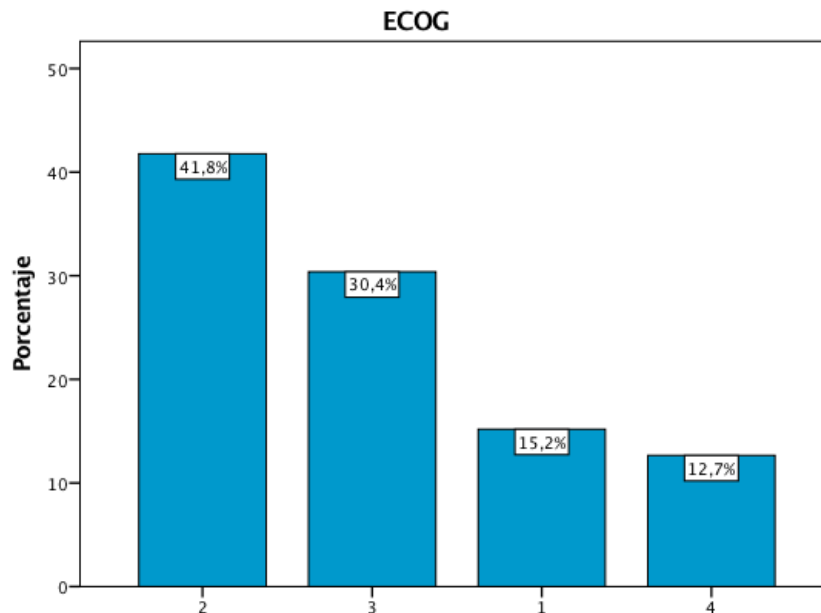
El 26,5% de los pacientes fue calificado con un IPI de 4 y el mismo porcentaje con un IPI de 3, así mismo, el 40,5% de los pacientes tuvieron un IPI igual o menor a 2. (Gráfica 6)

Gráfica 6. Frecuencia de R-IPI en los pacientes diagnosticados con linfoma 2016-2017



Por otro lado, respecto a la escala de calidad de vida (ECOG), la mayoría de los pacientes (41,8%) se clasificó en clase 2, seguido por el ECOG 3 con 30,4% de los casos, seguido por ECOG 1 y ECOG 4, con 15,2% y 12,7%, respectivamente. (Gráfica 7)

Gráfica 7. Frecuencia de ECOG en los pacientes diagnosticados con linfoma 2016-2017



Durante la hospitalización donde se realizó el diagnóstico, el 15,2% del total de pacientes fallecieron. Por otro lado, se logró conocer el estado actual (vivo o muerto) de 51 pacientes (64,5%), y, de estos, el 34,1% (27 pacientes) falleció en el lapso entre el diagnóstico y los 2,5 años posteriores al mismo.

Al realizar la comparación del estado de egreso de los pacientes (Vivo Vs Muerto) con las características clínicas del estado general del paciente, el índice pronóstico IPI y la estadificación según el compromiso extranodal con la escala de Ann Arbor se encontró que existe una diferencia estadísticamente significativa ($P=0,02$) entre el estado de egreso vivo o muerto, ya que el ECOG grado 1 y 2 estuvo presente en el 66% de los pacientes vivos al egreso, mientras que solo el 8% de los pacientes que fallecieron durante la hospitalización fueron clasificados en estos mismos grados. Así mismo, los grados 3 y 4, que indican mayor severidad, fueron más frecuentes en proporción en los pacientes que fallecieron durante la

hospitalización. Esta misma relación se encontró en la escala de Karnofsky siendo estadísticamente significativo ($P=0,013$). (Tabla 11)

Respecto al índice pronóstico R-IPI, se encontró una asociación estadísticamente significativa entre un R- IPI de “Pobre pronóstico” (Puntaje 3, 4 y 5) y la mortalidad ($P=0,05$). Así mismo, el R-IPI de “Muy buen pronóstico” (Puntaje 0) y “Buen pronóstico” (Puntaje 1 y 2) fueron más frecuentes en los pacientes que no fallecieron durante la estancia hospitalaria. En la estadificación del Ann Arbor, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto al estado de egreso. (Tabla 11)

Tabla 11. Comparación del estado de egreso con la escala de ECOG, Karnofsky, índice pronóstico R-IPI y afectación extranodal Ann Arbor de los pacientes diagnosticados con linfoma 2016-2017

Variable	Escala	Muerto	Vivo	Valor P
n		12	67	
ECOG	1	0 (0%)	12 (18%)	0,002
	2	1 (8%)	32 (48%)	
	3	7 (58%)	17 (25%)	
	4	4 (33%)	6 (9%)	
KARNOFSKY	20	3 (25%)	7 (10%)	0,013
	30	4 (33%)	4 (6%)	
	40	4 (33%)	11 (16%)	
	50	0 (0%)	13 (19%)	
	60	1 (8%)	18 (27%)	
	70	0 (0%)	5 (7%)	
	80	0 (0%)	8 (12%)	
R-IPI	0	0 (0%)	5 (7%)	0,05
	1	1 (8%)	13 (19%)	
	2	1 (8%)	12 (18%)	
	3	1 (8%)	20 (30%)	
	4	7 (58%)	14 (21%)	
	5	2 (17%)	3 (4%)	
Ann Arbor	1A	0 (0%)	7 (10%)	0,072
	1B	0 (0%)	8 (12%)	
	2A	2 (17%)	5 (7%)	
	2B	0 (0%)	8 (12%)	
	3A	0 (0%)	2 (3%)	
	3B	1 (8%)	14 (21%)	
	4A	2 (17%)	1 (1%)	
	4B	7 (58%)	22 (33%)	

Por otro lado, la LDH fue significativamente más alta en el subgrupo de los pacientes fallecidos durante su hospitalización con un promedio de 1223 UI/L (P=0,001). Además, los neutrófilos presentaban una tendencia hacia la neutrofilia en los pacientes que fallecieron durante la misma hospitalización (P= 0,042). No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre las demás variables del hemograma, el calcio colorimétrico, la ferritina, la fosfatasa alcalina, la albúmina y la infección por VIH/SIDA con el estado de egreso.

Al comparar el tipo de linfoma con estado de egreso, no existen diferencias significativas estadísticamente. Sin embargo, es importante resaltar, que la totalidad de pacientes fallecidos padecían de Linfoma no Hodgkin, mientras que, de aquellos diagnosticados con linfoma de Hodgkin ninguno falleció. (Tabla 12)

Tabla 12. Relación entre subtipo de linfoma con el estado de egreso.

Tipo linfoma	Subtipo linfoma	Muerto	Vivo	Valor P
Linfoma De Hodgkin	Linfoma De Hodgkin Clásico Tipo Celularidad Mixta	0 (0%)	1 (1%)	0,67
	Linfoma De Hodgkin Clásico Tipo Esclerosis Nodular	0 (0%)	7 (10%)	
	Linfoma De Hodgkin Con Depleción De Linfocitos	0 (0%)	1 (1%)	
	Linfoma De Hodgkin No Especificado	0 (0%)	2 (3%)	
Linfoma No Hodgkin	Linfoma No Hodgkin De células B	9 (75%)	48 (72%)	
	LINFOMA NO HODGKIN DE CELULAS T	3 (25%)	8 (12%)	

12. DISCUSIÓN

Durante el desarrollo del proyecto, se encontraron múltiples limitaciones de índole metodológica. Principalmente, para la selección de los pacientes que serían analizados, se solicitó a la unidad de informática del Hospital la base de datos con la totalidad de pacientes que tuvieran en su diagnóstico un CIE10 relacionado con algún tipo de linfoma dentro del periodo de tiempo comprendido entre el año 2016 y 2017. Sin embargo, de esta forma, muchos pacientes con diagnóstico de linfoma no eran incluidos, ya que, dentro de la historia clínica se evolucionaba su patología en las notas diarias, pero nunca se cambiaba el diagnóstico principal CIE10 a la patología como tal. Además, de esta manera no era posible definir la fecha exacta de diagnóstico a través de la biopsia en patología.

Debido a esto, se decidió cambiar la metodología de selección de los pacientes, por lo que se optó por usar la base de datos proporcionada por patología con los datos generales de todos los pacientes en los que se realizó biopsia y estudio por sospecha de linfoma. Al realizar la revisión de las historias clínicas, nos encontramos con que la mayoría de estas descartaban linfoma desde el punto de vista patológico y clínico, y que, se encontraban registradas en la base de datos de patología no por su confirmación sino por su sospecha. Por esta razón, fue necesario acudir a las instalaciones de patología para el uso del sistema y, a partir de la base de datos ya proporcionada por ellos, confirmar o descartar con el informe patológico si en realidad padecían o no de esta enfermedad. Este último paso se vio limitado por la franja horaria que nos ofrecían en las oficinas de patología para usar el sistema, ya que, se cruzaba con otras obligaciones académicas. Una vez recogida esta información fue posible iniciar la recolección de historias clínicas.

Uno de los mayores problemas fue el registro inadecuado e incompleto de las historias clínicas. Además, no a todos los pacientes se les solicitaron los paraclínicos que hacían parte de nuestras variables. Por esto, obtuvimos una base de datos incompleta e incluso algunas variables perdían la información de más del 25% de la totalidad de los pacientes. A pesar de esto, estos pacientes fueron incluidos en el estudio ya que cumplían con los criterios de inclusión.

Para el análisis, se crearon subgrupos dependiendo de cada variable con el total de pacientes que tenían registro de ese paraclínico y con base en estos, se realizó el análisis univariado y bivariado.

Por otro lado, una de nuestras variables era conocer si actualmente el paciente estaba vivo o no, y conocer la fecha de su defunción. Sin embargo, no fue posible contactar a todos los pacientes de la base de datos por lo que no fue posible analizar la sobrevida de la totalidad de los pacientes.

Finalmente, por la dificultad en la recolección de la variable ya mencionada, el análisis se realizó sobre el estado de egreso de los pacientes, es decir, si fallecieron o no durante la hospitalización donde se les realizó el diagnóstico, y, con este dato se llevó a cabo el análisis bivariado al relacionarlo con los factores pronósticos.

La presentación de linfoma está más relacionada a la edad avanzada y al sexo masculino, como se halló en nuestra población. Se ha descrito una edad media de 49 años con un 59% de presentación en hombres para LNH y en LH una incidencia bimodal en la tercera y octava décadas de vida con una relación 1.2: 1, siendo más frecuente también en la población masculina. [8][26]

La impresión diagnóstica principal se trató de correlacionar con el primer síntoma al momento diagnóstico de otros estudios y se encontraron escasas coincidencias con síntomas como linfadenopatías, principalmente a nivel cervical y síntomas gastrointestinales con presencia de masa; probablemente la falta de claridad en estos se deba a la inespecificidad de los CIE-10 asignados en el sistema institucional. [9]

En cuanto a la presentación de linfoma según su clasificación, nuestra población muestra un patrón similar al considerado en la literatura, con una distribución amplia de linfoma no Hodgkin, se ha descrito LNH en un 85% en Reino Unido y 89% según la Sociedad Americana de Cáncer. [1] [8]

El linfoma de células B fue el más frecuente en nuestra población, presentando un porcentaje global de 83,3%. En la literatura se describe que el linfoma de células b de alto grado, como el difuso de células grandes, corresponde al 30 al 40% de todos los linfomas no hodking, y otra buena parte de los linfomas no hodking corresponde a linfomas de células b de bajo grado un poco menos frecuentes como el folicular y de la zona marginal; posiblemente sería necesario hacer una revisión detallada de estos subtipos para caracterizar el tipo de linfoma de manera más precisa. Por otro lado, la presentación de linfoma de células T se encontró en un 16%, en concordancia a ser aproximadamente el 15% de todos los linfomas no hodking, como esta descrito. [1]

La presentación de linfoma de hodking en nuestra población corresponde a la estimada en otros estudios donde describen el LH como el 11 a 15% de los linfomas. Y aunque se ha descrito que la mayoría de los casos de LH corresponde a el tipo clásico en nuestro caso se presentó más el LH tipo esclerosis nodular similar a un estudio en China. [1][8][9].

El estado inmunológico deprimido a causa del VIH se ha considerado un factor de riesgo para la presentación de linfoma, 7 de nuestros pacientes padecían de SIDA en estadios avanzados e incluso habían suspendido la medicación antes del diagnóstico de linfoma y su pronóstico fue pobre. [1]

Dentro de las variables paraclínicas encontradas con más frecuencia, la anemia, linfopenia y leucocitosis se han relacionado en la literatura con mal pronóstico [1][11], de igual manera la LDH aumentada y la hipoalbuminemia han sido frecuentemente reportadas en otros estudios y se han asociado con un pobre pronóstico.[9][11] De igual forma, en nuestro estudio, la hipoalbuminemia se asoció a mayor probabilidad de morir, así como la LDH elevada.

La mayoría de los pacientes cursaron con síntomas B característicos de los linfomas de alto grado que además presentan compromiso ganglionar de rápido crecimiento y afectación extranodal, lo que concuerda con que la mayoría de pacientes ingresaron en etapas avanzadas de la enfermedad como estadios III y IVB, mientras en otro estudio se ha descrito mayor frecuencia para estadios I y II pero en LH. [1][9]

Respecto al índice pronóstico internacional se ha descrito en múltiples estudios que un valor mayor a 3 se asocia con mal pronóstico [2][8], en nuestro estudio el IPI correspondió en más del 50% a este riesgo alto e intermedio.

Para los pacientes diagnosticados con un tipo de linfoma no Hodgkin se evidenció en un estudio que si eran clasificados con un puntaje en la escala de ECOG ≥ 2 , en el estadio Ann Arbor III y IV y con un índice pronóstico internacional (IPI) mayor a 3, se asociaban a un mal pronóstico. Esto es apoyado por nuestro estudio, donde los pacientes con ECOG avanzado y un R-IPI de clasificación "Pobre" murieron más que aquellos que no tuvieran estas características. Además, los pacientes con Ann Arbor III y IV fallecieron más durante la estancia hospitalaria, sin embargo, esto no fue estadísticamente significativo. [2]. [9]. Es probable que la no relación de esta última variable con la mortalidad se deba a que existen deficiencias en el registro del reporte de ecografías abdominales dentro de la historia clínica.

En este mismo estudio mencionado, los niveles elevados de LDH se relacionaron con una baja tasa de supervivencia global. En nuestra población, la LDH se encontraba significativamente más elevada en los pacientes que murieron tempranamente versus aquellos que les fue dado el egreso en el hospital. [2].

El linfoma Hodgkin y el linfoma no Hodgkin tienen una proporción 9:1 respectivamente. El linfoma Hodgkin tiene un mejor pronóstico mientras que el no Hodgkin tiene un pronóstico variable [8]. En nuestro estudio, se evidenció un patrón similar, ya que, además de que el linfoma no Hodgkin fue el más frecuente (86% de los casos), la totalidad de pacientes que fallecieron durante la hospitalización tenían como diagnóstico esta misma clasificación y no se presentó ninguna defunción dentro de los diagnosticados con Linfoma Hodgkin.

13. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

El linfoma es una entidad con una alta tasa de mortalidad y morbilidad. En nuestra población, es más frecuente en el sexo masculino y en la sexta década de la vida. La presentación más frecuente de linfoma en general fue el linfoma no Hodgkin de células B, y, dentro del linfoma Hodgkin, el más frecuente fue el tipo esclerosis nodular, tal como se ha descrito en la literatura.

Respecto al perfil clínico, los factores que se lograron correlacionar a un mal pronóstico fueron principalmente la LDH elevada, la hipoalbuminemia, el estadio Ann Arbor avanzado, el R-IPI de pobre pronóstico y un mayor compromiso de la calidad de vida en las escalas de ECOG y Karnofsky.

En conclusión, el linfoma en la región Surcolombiana tiene un comportamiento semejante al descrito en la literatura global. Estos avances se pueden tomar como base para la formulación de futuros estudios prospectivos con un seguimiento estrecho a los pacientes desde el momento de su ingreso, incluyendo, además, otras variables adicionales que se han asociado a mal pronóstico en la literatura, como la infección por ciertos virus y el contacto con plaguicidas, situaciones habituales en nuestra región.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1 S. Ninkivic y J. Lambert, «Non-Hodgkin Lymphoma,» *Lymphoproliferative Disorders*, vol. 45, nº 5, pp. 297 - 304, 2017.
- 2 W. Xie y e. al, «Significance of clinical factors as prognostic indicators for patients with peripheral T-cell non-Hodgkin lymphoma:,» *MOLECULAR AND CLINICAL ONCOLOGY*, pp. 911 - 917, 2013.
- 3 D. Hasenclever y V. Diehl, «A prognostic score for advanced Hodgkin's disease,» *The New England Journal of Medicine*, 1998.
- 4 D. Myriam y e. al, «Prognostic significance of EpsteinBarr virus (EBV) infection in Hodgkin lymphoma patients,» *Infect Chemother*, vol. 23, pp. 121 - 130, 2017.
- 5 G. Pozzato, C. Mazzaro y V. Gattei, «Hepatitis C Virus–Associated Non-Hodgkin Lymphomas,» *Clinics in Liver Disease*, 2017.
- 6 X. Wei y e. al, «Low lymphocyte-to-monocyte ratio predicts unfavorable prognosis in non-germinal center type diffuse large B-cell lymphoma,» *Leukemia Research*, vol. 38, pp. 694 - 698, 2014.
- 7 E. Schalk, Zeremski y V. T. Fischer, «Impact of lymphopenia on prognosis of patients with primary central nervous system lymphoma,» *European Journal of Cancer*, vol. 75, pp. 280 - 283, 2016.
- 8 J. N. Jiang y X. H. Sun, «The prognosis factors research on the 172 non-hodgkin lymphoma cases,» *Biomedical Research*, vol. 27, nº 2, 2016.
- 9 C. F. a. P. A. o. H. L. A. M. R. S. O. a. D. o. P. i. China, «Yu,Wen-Yan; et al,» *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, 2017.
- 10 T. El-Galaly y e. al, «The number of extranodal sites assessed by PET/CT scan is a powerful predictor of CNS relapse for patients with diffuse large B-cell lymphoma: An international multicenter study of 1532 patients treated with chemoimmunotherapy,» *European Journal of Canc*, vol. 75, pp. 195 - 203, 2017.

- 11 E. Gunduz y e. al, «Peripheral Blood Regulatory T Cell Levels Are Correlated with Some Poor Prognostic Markers in Newly Diagnosed Lymphoma Patients,» *International Clinical Cytometry Society*, 2015.
- 12 I. Dlouhya y e. al, «4. High serum levels of soluble interleukin-2 receptor (sIL2-R), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor alpha (TNF) are associated with adverse clinical features and predict poor outcome in diffuse large B-cell lymphoma,» *Leukemia Research*, vol. 59, pp. 20 - 25, 2017.
- 13 Q. Wang y e. al, «Decreased Prognostic Value of International Prognostic Score in Chinese Advanced Hodgkin Lymphoma Patients Treated in the Contemporary Era.,» *Wang Q, Qin Y, Kang S-Y, et al. Decreased Prognostic Value of International Prognostic Score in Chinese Advanced Hodgkin Lymphoma Patients Treated in the Contemporary Era. Chinese Medical Journal. 2016;129(23):2780-2785. doi:10.4103/0366-6999.194661.,* vol. 129, nº 23, 2016.
- 14 Y. Yang y e. al, «The Enhanced International Prognostic Index for Diffuse Large B-cell Lymphoma.,» *The American Journal of the Medical Sciences*, 2017.
- 15 World Cancer Research Fund International, «World Cancer Research Fund International. Worldwide data,» [En línea]. Available: <http://www.wcrf.org/int/cancer-facts-figures/worldwide-data>. [Último acceso: 06 06 2017].
- 16 OMS, «OMS cancer,» 02 2017. [En línea]. Available: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>. [Último acceso: 06 06 2017].
- 17 2. R. F. GBD Collaborators, «Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015,» *Lancet*, pp. 1659-1724, 2016.
- 18 National Cancer Institute, «Non Hodgkin lymphoma - Cancer stats facts,» [En

- línea]. Available: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/nhl.html>. [Último acceso: 06 06 2017].
- 19 National Cancer Institute, «Hodgkin Lymphoma- Cancer Stats Fact,» 06 06 2016. [En línea]. Available: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/hodg.html>.
- 20 American Cancer Society, «Economic Impact of Cancer,» 23 Enero 2017. [En línea]. [Último acceso: 11 Junio 2017].
- 21 Cancer Institute NSW, «The effects of Cancer and Emotional wellbeing,» [En línea]. [Último acceso: 11 Junio 2017].
- 22 D. A. Mandal, «Pronóstico del linfoma de Hodgkin,» 19 Agosto 2014. [En línea]. Available: [https://www.news-medical.net/health/Hodgkins-Lymphoma-Prognosis-\(Spanish\).aspx](https://www.news-medical.net/health/Hodgkins-Lymphoma-Prognosis-(Spanish).aspx).
- 23 C. R. Pardo C, «Incidencia, mortalidad y prevalencia de cáncer en Colombia, 2007-2011,» de <http://www.cancer.gov.co/files/libros/archivos/incidencia1.pdf>, Bogotá, Buenos y Creativos, 2015, pp. 32 - 37, 134 - 137.
- 24 M. R. Londoño B, «Plan Nacional para el control del cáncer en Colombia 2012-2020,» *Ministerio de Salud y Protección Social*, pp. 14 - 15, Marzo 2012.
- 25 L. D. Kasper y a. et, «Neoplasias malignas de las células linfoides,» de *HARRISON. PRINCIPIOS DE MEDICINA INTERNA*, McGraw-Hill , 2016, p. 695.
- 26 P. Fields y D. Wrench, «Hodgkin lymphoma,» *Lymphoproliferative Disorders*, vol. 45, nº 5, pp. 305 - 310, 2017.
- 27 J. N. Jiang y X. H. Sun, «The prognosis factors research on the 172 non-hodgkin lymphoma cases,» *Biomedical Research*, vol. 27, nº 2, pp. 336 - 344, 2016.
- 28 S. M y a. et, «Epidemiological Overview of Hodgkin Lymphoma across the Mediterranean Basin,» *Epidemiological Overview of Hodgkin Lymphoma across the Mediterranean Basin*, vol. 6, nº 1, 2014.
- 29 N. Howlader y a. et, «SEER Cancer Statistics Review 1975 - 2014, National Cancer Institute,» 11 2016. [En línea]. Available:

- <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/nhl.html>. [Último acceso: 11 4 2017].
- 30 M. Jiang, N. N. Bennani y A. L. Feldman, «Lymphoma classification update: T-cell lymphomas, Hodgkin lymphomas, and histiocytic/dendritic cell neoplasms,» *Expert Review of Hematology*, vol. 10, nº 3, pp. 239 -249, 2017.
 - 31 M. Sant y e. al, «Survival for haematological malignancies in Europe between 1997 and 2008 by region and age: results of EURO CARE-5, a population-based study,» *Lancet Oncology*, vol. 15, nº 9, pp. 931 - 942, 2014.
 - 32 T. A. Lister y a. et, «Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting,» *Journal of Clinical Oncology*, vol. 1636, nº 7, p. 1630, 1989.
 - 33 F. J. Hernandez-Ilizaliturri, «Medscape,» 14 4 2016. [En línea]. Available: <http://emedicine.medscape.com/article/2007081-overview>. [Último acceso: 10 04 2017].
 - 34 P. P. Priyank, «Medscape,» 7 8 2015. [En línea]. Available: <http://emedicine.medscape.com/article/2500022-overview>. [Último acceso: 11 04 2017].
 - 35 F. Arias, El proyecto de investigación. Introducción a la metodología científica, Caracas: EPISTEME, C.A, 2012.
 - 36 W. M. centre, «OMS,» febrero 2017. [En línea]. Available: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>.

ANEXOS

Anexo A. Instrumento

CIE 10 INGRESO	FECHA_PATOLOGIA	FECHA DE INGRESO	EDAD	SEXO	PROCEDENCIA	REGIMEN

OCUPACION	ESTADO CIVIL	NIVEL EDUCATIVO	TIPO_LINFOMA	CIE10	HEMOGLOBI	PLAQUETAS

LEUCOCITOS	LINFOCITOS	NEUTROFILO	CA COLORIM	LDH	FA	FERRITINA	ALBUMINA	VIH

ECOG	KARNOFSKY	ANN ARBOR	ESTADO EGRESO	VIVO	IPI	FECHA_MUERTE	SUPERVIVENCIA

Anexo B. Carta De Autorización Comité De Bioética

Neiva, 14 de Agosto de 2017

Doctor

ALEJANDRO POLANIA CARDENAS

Sistemas de información Hospitalaria

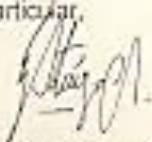
Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo

Cordial Saludo,

Por medio de la presente solicito el préstamo de las historias clínicas correspondientes a pacientes con los siguientes diagnósticos de códigos CIE - 10: C81, C810, C811, C812, C813, C817, C819, C82, C820, C821, C822, C827, C829, C83, C830, C831, C832, C833, C834, C835, C836, C837, C838, C839, C84, C840, C841, C842, C843, C844, C845, C85, C850, C851, C857, C859, C880, C963, D471, D696, D694, D649, D648 D462, D463, D464, D610, D613, D630, D729, D728, D469, R72X, R590, R591, R599

Lo anterior es con el fin de cumplir un requisito en la asignatura de "técnicas de investigación I". Para fines de descripción de la enfermedad y presentación trabajo grupal al final del periodo académico. Igualmente se ha presentado un anteproyecto al comité de ética bioética e investigación llamado "CARACTERIZACIÓN DE LOS FACTORES CLÍNICOS, PARACLÍNICOS, SOCIODEMOGRÁFICOS Y PRONÓSTICO DEL LINFOMA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO DE NEIVA" para su revisión y autorización.

Sin otro particular,

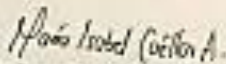


Firma Coordinador de la Asignatura

C.C:

Teléfono:

E-mail: gschuiza@uno.edu.co



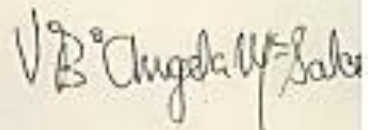
Firma Estudiante

C.C: 1075300981

Teléfono: 3182500005

E-mail: mcañiza_119@hotmail.com

Va. Ba. Comité de Ética Bioética e Investigación



Anexo C. Carta De Asesor Clínico Del Proyecto

Neiva, 28 de Noviembre de 2017

DR. GILBERTO ASTAIZA
Docente asignatura Técnicas de Investigación I

Cordial saludo

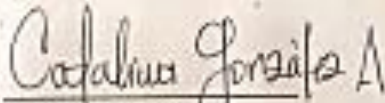
Durante los semestres 2017-1 y 2017-2 se ha desarrollado el proyecto "FACTORES SOCIODEMOGRÁFICOS, CLÍNICOS, PARACLÍNICOS Y PRONÓSTICO DEL UNFOMA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO DE NEIVA" dentro del marco de la línea de Investigación de Hemato-oncología del Semillero de Investigación de Medicina Interna SIMI – USCO, en donde los estudiantes han trabajado bajo la asesoría de la Dra. Catalina González, residente de medicina interna y la Dra. Clara Alarcón, hematocóloga del HUHMP.

Mediante esta carta, certificamos la adecuada elaboración y calidad del contenido del marco conceptual por lo que aprobamos el anteproyecto para ser presentado ante el comité de bioética del HUHMP.

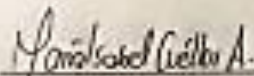


Dra. Clara Alarcón Gil
Hematología y Hemoterapia
RM 177705 C.C. 36.099.912

Dra. Clara Alarcón
Médico Internista y hematocóloga



Dra. Catalina González
Residente de medicina interna



María Isabel Cuéllar Anuero
Lider del semillero de Investigación de Medicina Interna