



**CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

***TESIS***

**FRECUENCIA DE TIPOS HISTOLÓGICOS, CURSO Y EVOLUCIÓN DE  
PACIENTES CON DIAGNÓSTICOS DE LINFOMA DE HODGKIN Y LINFOMA  
NO HODGKIN TRATADOS EN EL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL  
HIDALGO**

**PRESENTA**

**Jobani Emmanuel Quistián Ramírez**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**TUTOR**

**Dra. Irene López de la Cruz**


**Aguascalientes, Ags. 25 de julio del 2013**

Aguascalientes, Ags.; a 22 de julio de 2013

Por medio de la presente, notifico a Usted que realicé la revisión de proyecto de tesis para la obtención de grado de especialista en Medicina Interna del Dr. Jobani Emmanuel Quistián Ramírez, el cual lleva por título:

“FRECUENCIA DE TIPOS HISTOLÓGICOS, CURSO Y EVOLUCIÓN DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICOS DE LINFOMA DE HODGKIN Y LINFOMA NO HODGKIN TRATADOS EN EL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO”

Considerando que se encuentra con las especificaciones necesarias tal efecto, emito autorización para la revisión del mismo.



Dra. Irene López de la Cruz  
Asesor de tesis.

Aguascalientes, Ags., a 12 de Marzo de 2013

**SUBCOMITÉ DE INVESTIGACIÓN DEL  
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

**DR. JOBANI EMMANUEL QUISTIÁN RAMÍREZ**  
POSGRADO DE MEDICINA  
P R E S E N T E .

Estimado Dr. Quistián Ramírez:

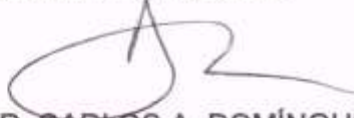
En cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas y la legislación Mexicana vigente en materia de Investigación Clínica, el Subcomité de Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en su reunión del día 11 de Marzo del 2013, revisó y decidió aprobar para que se lleve a cabo en este Hospital el proyecto de tesis requisito para titulación de la Especialidad de Medicina Interna, titulado:

"FRECUENCIA DE TIPOS HISTOLÓGICOS, CURSO Y EVOLUCIÓN DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICOS DE LINFOMA HODGKIN Y NO HODGKIN TRATADOS EN EL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO".

Agradeceré se sirva enviar a este Subcomité, informes periódicos sobre el avance y reporte final una vez concluido.

Sin otro particular, me despido enviándole un cordial saludo.

**A T E N T A M E N T E**



**DR. CARLOS A. DOMÍNGUEZ REYES**  
SECRETARIO TÉCNICO DEL SUBCOMITÉ DE INVESTIGACIÓN  
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

c.c.p. DR. FELIPE DE JESÚS FLORES PARKMAN SEVILLA.- Jefe del Dpto. Enseñanza.  
DRA. GABRIELA RAMÍREZ MORALES.- Jefa del Dpto. de Medicina Interna.  
DR. HUGO PÉREZ CANO.- Profesor Titular del Curso.  
DRA. IRENE LÓPEZ DE LA CRUZ.- Asesora de Proyecto de tesis.

CADR/cjg\*





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA  
DE AGUASCALIENTES



ANIVERSARIO  
UAA

JOBANI EMMANUEL QUISTIÁN RAMÍREZ  
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA  
P R E S E N T E

Por medio de la presente se le informa que en cumplimiento de lo establecido en el Reglamento General de Docencia en el Capítulo XVI y una vez que su trabajo de tesis titulado:

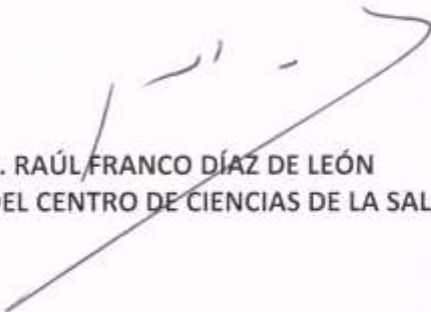
**“FRECUENCIA DE TIPOS HISTOLÓGICOS, CURSO Y EVOLUCIÓN DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICOS DE LINFOMA DE HODGKIN Y LINFOMA NO HODGKIN TRATADOS EN EL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO”**

Ha sido revisado y aprobado por su tutor y consejo académico, se autoriza continuar con los trámites de titulación para obtener el grado de:  
**Especialista en Medicina Interna**

Sin otro particular por el momento me despido enviando a usted un cordial saludo.

ATENTAMENTE  
“SE LUMEN PROFERRE”

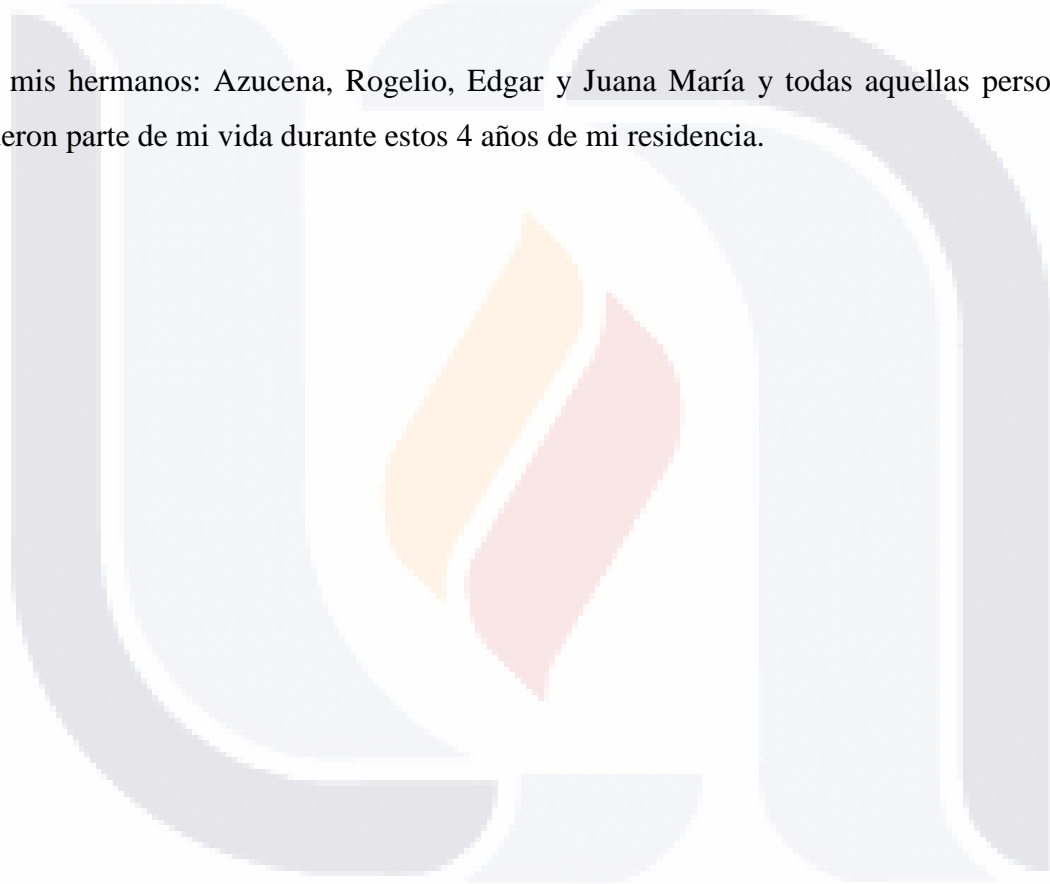
Aguascalientes, Ags., 24 de Julio de 2013.

  
DR. RAÚL FRANCO DÍAZ DE LEÓN  
DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

## AGRADECIMIENTOS

A Dios por permitirme terminar y ser el pilar en mis momentos de mayor debilidad, a mis padres quienes con su esfuerzo y dedicación sirvieron de ejemplo para que guiara mis pasos, a la Dra. Irene López de la Cruz y el Dr. Carlos Alberto Domínguez Reyes quienes hicieron posible que este proyecto llegara a su culminación.

A mis hermanos: Azucena, Rogelio, Edgar y Juana María y todas aquellas personas que fueron parte de mi vida durante estos 4 años de mi residencia.

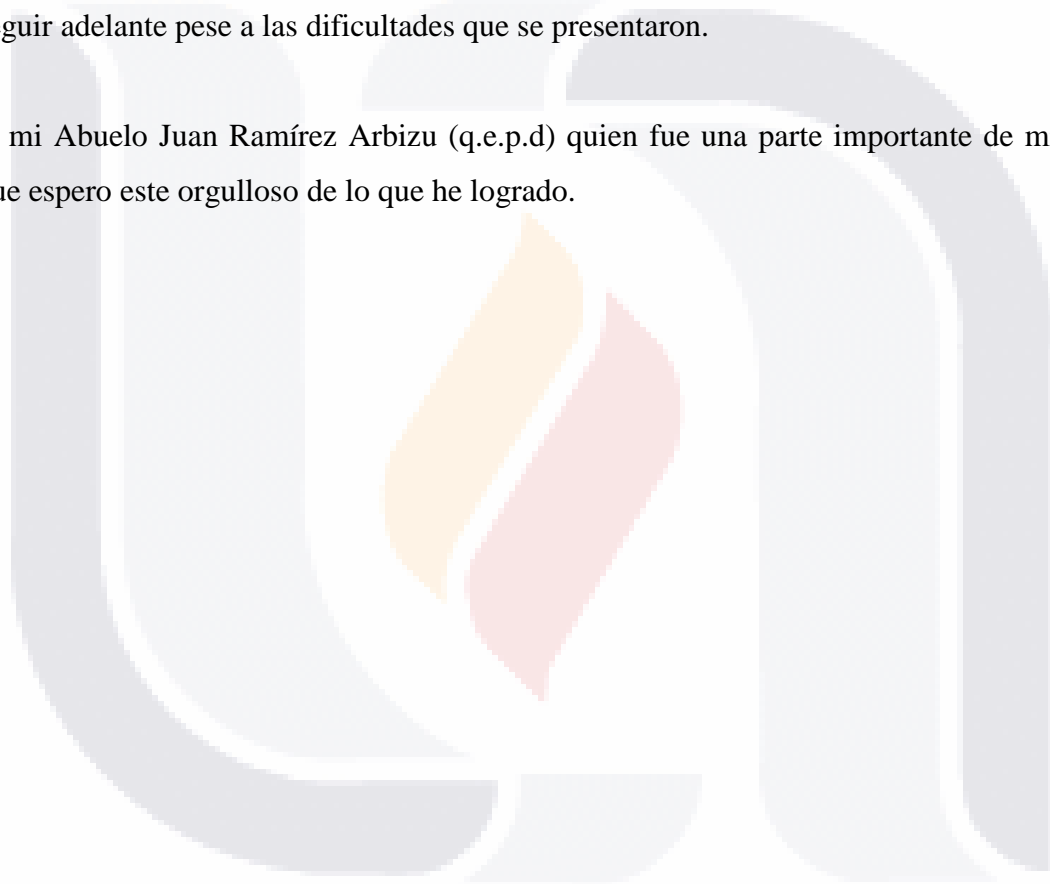


## **DEDICATORIA**

A mi padre Aurelio Quistián Hernández quien con su ejemplo me enseñó el valor del trabajo, la responsabilidad, la honradez y a luchar por mis sueños.

A mi madre Aurelia Ramírez Piña quien con su cariño y eterno amor sirvió de guía para seguir adelante pese a las dificultades que se presentaron.

A mi Abuelo Juan Ramírez Arbizu (q.e.p.d) quien fue una parte importante de mi vida y que espero este orgulloso de lo que he logrado.





## ÍNDICE GENERAL

RESUMEN .....	3
SUMMARY .....	5
INTRODUCCIÓN .....	7
JUSTIFICACIÓN .....	9
CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO .....	10
1.1 Antecedentes históricos .....	10
1.2 La enfermedad de Hodking o Linfoma de Hodking .....	12
1.3 Linfoma no Hodgkin.....	14
1.4.- Estudios relacionados con el tema.....	20
CAPÍTULO II. DISEÑO METODOLÓGICO .....	22
2.1 Metodología .....	22
2.2. Tipo de Estudio .....	22
2.3. Lugar y tiempo .....	22
2.4. Universo, población y muestra .....	22
2.5. Criterios de selección.....	23
2.6. Operacionalización de las variables.....	24
2.6. Plan de recolección de información.....	27
2.7. Procesamiento y análisis de datos.....	27
2.8. Difusión de resultados .....	27
2.9. Aspectos Éticos.....	28
CAPÍTULO III. RESULTADOS.....	29
CAPÍTULO IV. ANÁLISIS Y/O DISCUSIÓN .....	37
CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES .....	39
CAPÍTULO VII. LIMITANTES .....	40
CAPÍTULO VIII. RECOMENDACIONES .....	41
CAPÍTULO IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	42

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Tipo de linfoma de acuerdo al sexo de los pacientes .....	30
Gráfico 2. Tipo de linfoma de acuerdo a la distribución por edad .....	31
Gráfico 3. Tipo Histológico de linfoma de Hodgkin y porcentaje de pacientes.....	32
Gráfico 4. Tipo Histológico de linfoma no Hodgkin por porcentaje de casos .....	33
Gráfico 5. Tipo de tratamiento inicial por el tipo de linfoma. ....	35





## RESUMEN

**Introducción.** Las neoplasias hematológicas son un grupo diverso de enfermedades dentro de los cuales se encuentra englobado a los linfomas, este grupo de neoplasias se ha incrementado en los últimos años reportándose en el Registro Nacional de Tumores Malignos un incremento en la frecuencia de los mismos, suele tener una distribución bimodal presentando 2 picos en cuanto a la edad de presentación, siendo la primera a los 30 años y la segunda después de los 50 años. En los últimos años el número de personas atendidas en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo, con el diagnóstico de linfoma se ha incrementado de forma importante. Por lo anterior el conocer las características histológicas de los casos clínicos atendidos en el hospital y conocer el curso clínico de las personas afectadas por la enfermedad podrían permitir evaluar los resultados del tratamiento que se aplica, y definir estrategias para mejorar su sobrevivencia.

**Metodología.** Se realizó cuantitativo, descriptivo con un enfoque retrospectivo, que comprendió del 1° de enero del 2007 al 31 de diciembre del 2012, en el cual se hizo una revisión de los expedientes del Centenario Hospital Miguel Hidalgo los cuales tuvieran el diagnóstico de linfoma. Se revisaron 162 expedientes de los cuales se excluyeron 68 que no cumplieron con criterios de selección, quedando un total de 95 expedientes.

**Resultados.** De los expedientes revisados 22 tuvieron el diagnóstico de linfoma de Hodgkin y 73 con el diagnóstico de linfoma no Hodgkin. La media de la edad fue de 52.6 años. Para los pacientes con linfoma no Hodgkin la media de la edad fue de 59 Años. Mientras que para los pacientes con linfoma de Hodgkin fue de 35.5 años. Los tipos histológicos de linfoma de Hodgkin fueron: 10 casos, con una variedad de esclerosis nodular, 9 casos celularidad mixta, 3 casos depleción linfocítica. De los linfomas no Hodgkin los tipos histológicos fueron: 47 con difuso de células grandes B, 9 casos periférico de células T, 8 casos anaplásico, 6 casos de tipo folicular, y 3 casos de tipo MALT (linfoma gástrico).

**Conclusiones.** El tipo histológico más común del linfoma no Hodgkin fue el difuso de células grandes B, mientras y que para el linfoma de Hodgkin, fue el de celularidad mixta. La edad de presentación para los linfomas no Hodgkin sigue siendo más común en edades

superiores a los 60 años; mientras que para el linfoma de Hodking la presentación tiene una distribución bimodal, con un discreto incremento en pacientes de menos de cuarenta años y una nueva elevación en los mayores de 60 años. En cuanto al tratamiento usado los linfomas no Hodking fue esquemas a base de CHOP o R-CHOP, en comparación con los linfomas de Hodgkin donde el esquema con el cual se inició el tratamiento fue el ABVD.



## SUMMARY

**Introduction.** - Hematological malignancies are a diverse group of diseases in which is engulfed to the lymphomas, this group of neoplasms has increased in recent years to be reported in the National Register of malignant tumors an increase in the frequency of the same tends to have a bimodal distribution showing two peaks in terms of age at presentation, the first at age 30 and the second after 50 years. In recent years the number of people treated in our hospital with the diagnosis of lymphoma has increased significantly. Therefore knowing the histological features of clinical cases treated at the hospital and know the clinical course of those affected by the disease may allow assessment of the results of the treatment applied, and defines strategies to improve survival.

**Methodology.** - A descriptive study was conducted with a retrospective approach which comprised quantitative and January 1st 2007 to December 31st 2012 Centenario reviewing hospital records Miguel Hidalgo who had the diagnosis of lymphoma. We reviewed 162 cases of which 68 were excluded that did not meet inclusion criteria, leaving a total of 95 records.

**Results.** - Of the 22 files reviewed had the diagnosis of Hodgkin lymphoma and 73 with the diagnosis of NHL. The mean age was 52.6 years. For patients with non-Hodgkin's mean age was 59 years. While for Hodgkin lymphoma patients was 35.5 years. The histologic types of Hodgkin lymphoma were 10 cases of nodular sclerosis, mixed cellularity 9 cases, 3 cases were lymphocytic depletion. Non-Hodgkin's lymphomas of histologic types were 47 with diffuse large B cell, 9 cases of peripheral T cells, 8 cases of T-cell anaplastic, 6 cases of follicular, and 3 cases of MALT (gastric lymphoma).

**Conclusions.** - The most common histologic type non-Hodgkin lymphoma was diffuse large B cell while and Hodgkin lymphoma, mixed cellularity was the age of presentation is still more common in older than 60 years mainly for variety of non-Hodgkin lymphomas, while for the latter Hodgkin lymphoma continues to have a bimodal distribution with a slight increase in patients less than forty years, and a further rise in those over 60 years. Regarding the treatment used was non-Hodgkin lymphomas based schemes CHOP or R-

CHOP compared with Hodgkin where the schema with which began the treatment was ABVD.



## INTRODUCCIÓN

Una neoplasia es el nombre que se le da a la alteración en el crecimiento de células, de los tejidos ocasionando un incremento de volumen, estas suelen dividirse en benignas y malignas. Las neoplasias malignas tienen un crecimiento, el cual va dividiéndose de forma exagerada, además de que van a tener una diseminación a otras áreas a través de tejido linfático, al torrente sanguíneo e invasión de tejidos cercanos, suelen identificarse de acuerdo al sitio en el cual aparecen, siendo los linfomas los que derivan de las células del sistema inmunológico.<sup>(11)</sup>

Sin embargo a través de varios estudios clínicos realizados se han identificado sustancias químicas, virus y agentes físicos, los cuales actúan como carcinógenos, además de que deben de existir ciertas circunstancias los cuales deben de cumplirse como alteraciones del sistema inmunológico, susceptibilidad genética, entre otras.<sup>(12)</sup>

Estadísticamente, se calcula que para el año 2020 puede haber 15 millones de casos nuevos de neoplasias, ya que según los reportes se estima que en el año 2000, las neoplasias malignas fueron causa de 12% de las muertes, causando 6.2 millones de muertes.<sup>(11)</sup>

No obstante en México, entre el año de 1922 y el año 2001 las muertes por cáncer pasaron de 0.6% a 13.1%, reportándose en el año 2002, 110,094 muertes por cáncer, de los cuales el 34.9% se presentó en hombres y el 61.5% en mujeres, además se observó que a mayor edad hay una mayor incidencia de casos.<sup>(28)</sup>

La mortalidad por tumores ha incrementado de forma paulatina desde la década de los 20 a los 70 incrementándose de forma importante, teniendo una mortalidad de 10.3% en neoplasias del sistema linfático y hematológico, que se ve incrementado primordialmente en adultos mayores de 65 años. (11)

Según el reporte nacional del perfil epidemiológico de los tumores malignos en México, la presencia de neoplasias hematológicas ha ido incrementando. En el año 2004, los tumores hematopoyéticos registraron 9,722 casos, siendo el 8.34 % de las neoplasias reportadas; para el 2006 se incrementaron a 14,340 casos, aumentando al 13.5% de las neoplasias. De ellos 5215 corresponden a la presencia de linfomas (de Hodgkin y no Hodgkin), además en el 2008 el linfoma no Hodgkin y de tipo no especificado causó 6,949 egresos hospitalarios siendo el 0.65%. <sup>(11)</sup>

En México el linfoma de Hodgkin se reporta como el 0.7% de las causas de muerte por tumores malignos, y el 0.1% de las defunciones generales. Su distribución es bimodal teniendo un pico a la tercera década de la vida y otro después de los 50 años, suele ser mas frecuente en hombres con una distribución de 1.3:1 en relación hombre mujer. <sup>(11)</sup>

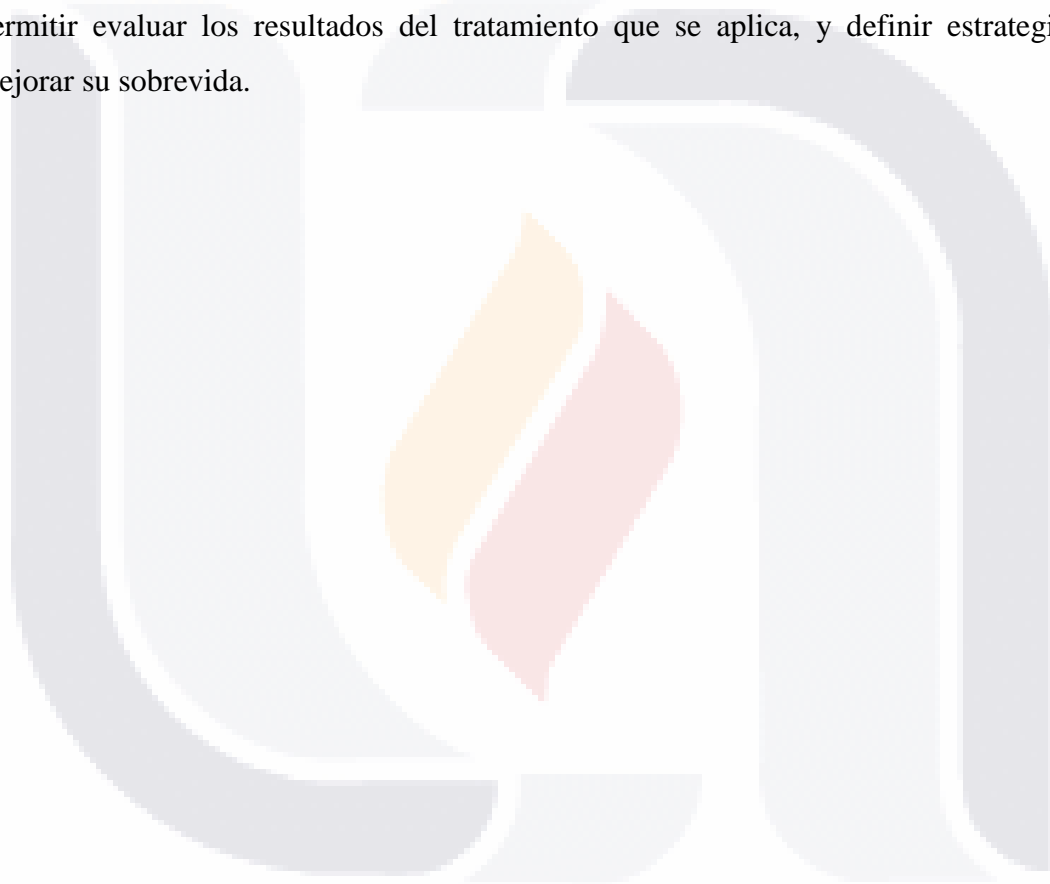
Reportando además que en el año 2008, las entidades federativas con una mayor mortalidad son: Coahuila, Aguascalientes, Tabasco, Michoacán, Oaxaca, Colima, Morelos y Baja California.

Aunado a lo anterior se reporta que Aguascalientes, tuvo una tasa de 0.8 casos por cada 100,000 habitantes. Siendo el causante del 0.2% de total de defunciones y una mortalidad de 1.4% del total de neoplasias malignas. <sup>(11)</sup> Ante la problemática expuesta con antelación, se pretende conocer la frecuencia de tipos histológicos, curso y evolución de pacientes con diagnósticos de linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin.

## JUSTIFICACIÓN

En los últimos años el número de personas atendidas en nuestro hospital con el diagnóstico de linfoma se ha incrementado de forma importante.

Por lo anterior conocer las características histológicas de los casos clínicos atendidos en el hospital y conocer el curso clínico de las personas afectadas por la enfermedad podrían permitir evaluar los resultados del tratamiento que se aplica, y definir estrategias para mejorar su supervivencia.





## CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO

### 1.1 Antecedentes históricos

En el año de 1832 el Dr. Thomas Hodking hizo la descripción de una entidad clínica en la cual se describió una serie de casos en los cuales los pacientes presentaban un crecimiento del bazo así como de estructuras ganglionares.

Desafortunadamente la mayoría de los pacientes llegaban a una etapa avanzada como lo describiera Hodking no se podía hacer nada por ellos, pero no fue hasta el año de 1856 donde el Dr. Wilkins utilizó por primera vez el epónimo para describir a esta entidad clínica, con el advenimiento de la histología en 1860 se comenzaron a realizar descripciones detalladas de las células que componían dicha entidad clínica, siendo hasta 1898 cuando el Dr. Sternberg y 1902 con la Dra. Reed describieron una célula la cual se encontraba en dicha patología así para inicios del siglo XX las características clínicas y patologías de la enfermedad ya estaban definidas, a pesar del conocimiento de la enfermedad, fue hasta 1960 cuando se identificó como una enfermedad neoplásica (22).

Para su estadificación con el advenimiento de la linfadenografía en 1950 fue posible identificar las adenopatías, pero hasta 1969 con la realización de cirugías laparoscópicas fue posible identificar el involucro de ganglios retroperitoneales siendo esta el primer método de estadificación utilizado después con el advenimiento de métodos de estudio mas sofisticados se hizo posible la estadificación por métodos menos invasivos. El tratamiento ha variado con la evolución siendo en 1902 reportado una disminución de los ganglios con la utilización de rayos X pero fueron los Dres. Gilber y Peters quienes la utilizaron con fines terapéuticos, Gilbers reportó una serie de casos con una sobrevivida de 3 a 4 años en quienes eran sometidos a radioterapia. Hasta 1950 con el desarrollo de quipos de alta energía lo que genero una mejor precisión y efectividad del tratamiento (22).

Fue el equipo del Dr. Kaplan quien identificó dosis efectivas sentando las bases de la radioterapia moderna, que es la base para el tratamiento de enfermedad localizada.

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

El tratamiento químico o farmacológico se remonta hasta finales del siglo XIX y principios del XX cuando Fowler utilizó trióxido de Arsénico utilizándose hasta finales de la segunda guerra mundial cuando en 1940 se observó que el gas mostaza causaba aplasia medular y disminución de los tejidos linfoides en soldados expuestos. Años después apareció el clorambucilo otro agente alquilante. Otro paso fue el descubrimiento de los alcaloides de la Vinca de donde se derivaron la Vincristina y la Vinblastina, utilizándose en ensayos clínicos controlados de tratamiento de linfoma de Hodgkin y no Hodgkin en los cuales se observó que tenían una mejor inducción a la remisión <sup>(22)</sup>.

A pesar de ello el pronóstico para el linfoma de Hodgkin no mejoraba con la utilización de la monoterapia teniendo una supervivencia a 5 años solo del 10%; por lo anterior en 1963 comenzó la utilización de la terapia combinada siendo el primer esquema MOMP (mostaza nitrogenada, Vincristina, metotrexato y prednisona). En 1970 De Vita y colaboradores reportaron un estudio en donde se sustituyó el metotrexato por procarbazona observando una mejor respuesta con una remisión completa hasta del 80%, a pesar de ello el 15 al 30% de los pacientes no alcanzaban una remisión y un porcentaje muy similar recaía, por lo anterior comenzó la búsqueda de nuevos esquemas de tratamiento. En 1979 se observó que el esquema ABVD tenía la misma efectividad que el esquema MOPP pero en 1982 se describió su superioridad en cuanto a la supervivencia teniendo una supervivencia a 18 años del 77%, convirtiéndose en uno de los mejores esquemas por la accesibilidad para la vía de administración, mejor tolerancia y efectividad, por las características de la enfermedad esta es una de las enfermedades hematológicas con un curso más benigno <sup>(22)</sup>.

## 1.2 La enfermedad de Hodking o Linfoma de Hodking

Es una enfermedad poco común afecta al sistema linfático cadenas ganglionares y sistema linfático, se estima que en el año 2012 en Estados Unidos se diagnosticaron 9,060 casos nuevos y fue causante de 1190 defunciones. En México en el año 2008 se diagnosticaron 443 casos nuevos, tiene una tasa del 0.4 de casos por cada 100,000 habitantes. La enfermedad de Hodking supone el 0.7% de las muertes por tumores malignos y el 0.1% de las defunciones generales. Es una enfermedad con dos grandes picos ya que suele presentarse entre los 15 y 30 años y después de los 55 años (4,12). Tiene una respuesta terapéutica del 80%. La Organización Mundial de la Salud, la divide en 2 grandes entidades: 1.- El linfoma de Hodking de predominio linfocítico y 2.- El linfoma de Hodking Clásico el cual es subdividido en 4 subtipos.- a) Esclerosis nodular, b) Celularidad Mixta, c) Depleción linfocítica y d) Rico en Linfocitos. (4, 6, 12)

Su estadificación se basa en los criterios de Ann Harbor del estadio I al IV y A o B que indica la presencia o no de síntomas "B". (La pérdida de peso de más del 10% de peso corporal en 6 meses, fiebre y/o sudores nocturnos. Por lo anterior se ha clasificado a la enfermedad en 3 estadios, 1. Estadio temprano favorable (clase I-II), 2. Estadio temprano desfavorable (cuando hay afectación de mediastino, se encuentra involucrados varios órganos esta elevada la velocidad de sedimentación.) 3. Enfermedad en estadios avanzados (clase III-IV). (4, 6, 12)

Varios factores de mal pronóstico han sido identificados de entre ellos la presencia de masa mediastinal mayor de 10 cm de diámetro así mismo la presencia de mas de 3 cadenas ganglionares, presencia de síntomas B, una VSG mayor de 50cm, estos factores en pacientes con estadio I o II hacen que avance la enfermedad a estadio III o IV además se han identificado varios factores que se asocian a un incremento de la mortalidad 7% a 8% por año, esto se ha establecido como el índice pronostico internacional y son: Edad mayor de 45 años, genero masculino, estadio IV de la enfermedad, albumina sérica por debajo de

4 g/dl, hemoglobina menor de 10.5 g/dl, Leucocitosis (leucocitos totales mayores de 15000) o linfopenia (linfocitos menores del 8% o menos de 600 linfocitos totales).<sup>(4, 12, 13)</sup>

Esta clasificación ayuda a establecer el número de factores pronósticos adversos permitiendo establecer medidas terapéuticas y de pronóstico para pacientes con estadios III y IV.<sup>(4,12,)</sup>

El manejo clínico de estos pacientes incluye el uso de quimioterapia y el seguimiento por medio de métodos de imagenología, las guías de respuesta a tratamiento establecen la reducción de los nódulos ganglionares medible por medio de tomografía computada, y determinar la afección de medula ósea por medio de un aspirado y extendido de la misma e incluso biopsia de hueso, además de que se han incluido nuevos criterios como la utilización de inmunohistoquímica y la realización de tomografía con emisión de positrones en base a lo anterior se puede clasificar a la respuesta a tratamiento en respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable, recaída de la enfermedad, o progresión de la enfermedad.<sup>(4)</sup>

El diagnóstico de la enfermedad requiere de la obtención de una adecuada muestra de tejido aunque la realización de material por medio de aspiración con aguja fina suele ser utilizado requiere de una adecuada lectura por patólogo o citología aunque con el advenimiento de la inmunohistoquímica es un método que va en incremento las células reed- Stenberg expresan CD15 y CD30 en la mayoría de los casos siendo negativos para CD3 y CD45 y CD20 solo aparece en 40% de los pacientes, por lo que se sugiere la realización de CD3, CD15, CD20, CD30, CD45 aunque cuando exista duda del diagnóstico se sugiere la realización de un panel extendido.<sup>(4,6,12)</sup>

### **1.3 Linfoma no Hodgkin.**

El linfoma no Hodgkin es una entidad clínica que representa el 4% del total de los cánceres en Estados Unidos, se sospecha que anualmente 70,130 personas serán diagnosticadas con linfoma. Mientras que 18,940 personas morirán por esta entidad. <sup>(5,26)</sup>

En México en el 2008 el registro Histopatológico de Neoplasias en México se reportaron 6,949 casos, con una tasa de 0.65% del total de las neoplasias malignas incrementando ya que en 1999 solo se habían diagnosticado 2911 casos nuevos y representaban el 0.98% del total de las neoplasias. <sup>(5,13, 26)</sup>

La aparición de esta neoplasia se ha incrementado notablemente desde 1970 hasta 1995 este incremento se ha asociado parcialmente a la presencia de virus de inmunodeficiencia humana.

Los linfomas no Hodgkin son más frecuentes en los adultos que en los niños, presentándose el 95% de los casos de linfoma no Hodgkin en adultos. Aunque puede presentarse en cualquier edad suele ser más frecuente en pacientes mayores de 65 años. El patrón de presentación en niños tiene un predominio extra nodal en el 50 a 70% de los casos tienen un inmunofenotipo B con una cura del 50 al 90% de los casos mientras que en los adultos la presentación nodal es más común y el inmunofenotipo B se presenta en el 70 a 90% de los casos cuya tasa de curación es del 30%. No obstante la tasa general de supervivencia relativa a 5 años suele ser de 67%, mientras que la supervivencia relativa a 10 años suele ser de 55%, estas tasas permiten valorar el impacto del cáncer en los pacientes. <sup>(5,26)</sup>

Existen varios factores de riesgo que incrementan el riesgo de padecer esta entidad clínica dentro de las cuales la edad ha sido un punto en el cual se ha observado que el envejecimiento de las células contribuye a la aparición de esta entidad ya que suele presentarse en pacientes de 60 a 69 o más años con mayor frecuencia esto no excluye su aparición en pacientes jóvenes. <sup>(5,12, 14, 16, 26)</sup>

El género suele estar poco involucrado en la predisposición de esta entidad aunque en los hombres suelen ser más afectados en el linfoma no Hodgkin en comparación con las mujeres, la distribución de razas no suele tener un impacto importante más sin embargo se ha observado un incremento en las tasas de aparición en países industrializados. <sup>(5, 12,14)</sup>

La exposición a ciertos herbicidas y bencenos se han asociado a un incremento de la aparición de linfoma no Hodgkin, lo que si se ha establecido es la exposición a la radiación la cual incrementa de forma significativa el riesgo de aparición de linfoma así como algunas otras enfermedades y neoplasias mielo proliferativas. <sup>(5, 12)</sup>

El uso de medicamentos o terapias de inmunosupresión como en pacientes pos trasplantados los cuales tienen un consumo de fármacos inmuno moduladores presentan un incremento en la aparición de linfomas principalmente no Hodgkin, así también el estar infectado con algunos virus como el de la inmunodeficiencia humana el cual debilita el sistema inmunológico y predispone para la aparición de linfoma, algunos síndromes genéticos o algunas enfermedades inmunológicas predisponen para la aparición de esta entidad al alterar los mecanismos inmunológicos. <sup>(5,12)</sup>

Así enfermedades como el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide, el spru celiaco entre otras están asociados con un incremento en la aparición de linfoma no Hodgkin. <sup>(5,12)</sup>

Además algunas enfermedades como la causada por el virus HTLV-1° el virus de Epstein Barr al afectar directamente el ADN, pueden causar alteraciones en la división celular de los linfocitos predisponiéndolas para su transformación en células cancerosas. <sup>(5,12)</sup>

Otras enfermedades como las causadas por el Helicobacter pylori pueden causar una estimulación crónica del sistema inmune este se ha asociado a un incremento de la aparición de linfoma gástrico de tejido linfático asociado a la mucosa (MALT). <sup>(5,12)</sup>

El virus de la hepatitis C también parece que causa una estimulación crónica la cual se ha asociado a la predisposición a ciertos linfomas. <sup>(5,12)</sup>

Otros factores de riesgo involucrados suelen ser la obesidad y el sobrepeso los cuales se han asociado a cierta predisposición, estos cambios ocasionan alteraciones en el ordenamiento genético causando translocaciones o errores en la reparación de ADN lo cual ocasiona mutaciones y la generación de una neoplasia posterior. <sup>(5,12)</sup>

Las manifestaciones clínicas del linfoma no Hodgking es una entidad la cual para fines de estudio se han realizado varios métodos de clasificación la primera de ellos en el año de 1956 Rappaport y colaboradores. Realizaron una primera clasificación establecida en el tipo de crecimiento celular y el tamaño posteriormente con el descubrimiento de varios grupos celulares se estableció la clasificación de KIEL la cual se basa en base a las características histológicas clasificándolo como de bajo y de alto grado, por la presencia de varias clasificaciones se ha dificultado el comparar resultados en los diferentes estudios clínicos, por ello se realizó una clasificación el IWL ( International Working Formulation) el cual lo clasifica en 3 categorías mayores en base a la morfología e historia natural. Este divide al linfoma difuso de células grandes –B en intermedio y de alto grado. Como no fue posible reproducirla en 1994 el International Lymphoma Study Group (ILSG) desarrollo la clasificación REAL (Revised European American Clasification) en base a su origen y criterios de inclusión clínicos, morfología, inmunofenotipo y genéticas. En el año 2001 la Organización Mundial de Salud, revisó la clasificación de REAL la aplicación internacional de neoplasias hematológicas, así establecieron la clasificación REAL/WHO la cual incluía varios tipos no mencionados previamente, además consideraba el origen de células de precursores linfocíticos o de células maduras. <sup>(1,5,26)</sup>

La clasificación de la Organización Mundial de Salud fue revisada y actualizada en el 2008 en donde el uso de estudios citogenéticos de inmunohistoquímica así como de la realización de determinación de virus es necesario para establecer grupos particulares. <sup>(5)</sup>



La respuesta a tratamiento es establecido como la disminución del tamaño de los ganglios confirmado por medios de estudio de tomografía además de un extendido de medula ósea obtenido por medio de aspirado o por biopsia. En el 2007 la revisión incluyo la presencia de PET-scan en base a ello se estableció las siguientes categorías respuesta completa incierta, respuesta parcial, respuesta completa. <sup>(5,26)</sup>

Para establecer el diagnostico se requiere de toma de biopsia de una conglomerado ganglionar y la realización de estudios de inmuno histoquímica y ver la clasificación morfológica, el aspirado percutáneo con aguja fina es una técnica que esta cayendo en desuso ya que no permite obtener una adecuada cantidad de material por ello el diagnostico puede ser erróneo. <sup>(5,26)</sup>

El análisis de inmunohistoquímica es esencial para establecer el diagnostico y tipo de linfoma del cual trata, así mismo la determinación de ciertos tipos celulares y los determinantes de superficie son los mas importantes para establecer el diagnostico. <sup>(5,26)</sup>

En el estudio de los linfomas se han utilizado varios métodos con la finalidad de predecir la respuesta al tratamiento, con esa finalidad se creó el índice de pronostico internacional, (IPI) el cual comenzó a utilizarse a partir de 1993. En el caso de linfoma folicular esta clasificación no se aplica, y es hasta el 2004 cuando se creo el score de FLIPI el cual incluía 5 factores que fueron utilizados para predecir la respuesta a tratamiento estos involucran la edad mayor de 60 años, progresión del estado clínico, hemoglobina menor de 12, mas de 4 regiones ganglionares involucradas, incremento en los niveles de DHL. En el año 2009 se sometió a revisión, y se creo el score FLIPI-2 en el cual se toman en cuenta los niveles de B2 microglobulina, niveles mayores de 6cm, si se encuentra involucrada la medula ósea, hemoglobina menor de 12, y edad mayor de 60. <sup>(5, 22, 25, 26)</sup>

En base a esto en la universidad de Yokohama la Dra. Amata y colaboradores; realizó la revisión de 107 pacientes con diagnostico de linfoma folicular, los cuales fueron tratados entre 2001 y 2009 y los cuales recibieron tratamiento con R-CHOP, en los cuales se administraron entre 4 y 8 ciclos en dichos estudios se estableció que no hubo una

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

correlación entre los distintos grupos de riesgo y la clasificación de FLIPI / FLIPI-2 pero a pesar de ello la clase de FLIPI-2 fue mas eficiente para identificar el periodo libre de enfermedad, pero el score de FLIPI fue mas eficiente para predecir la sobrevivida de general en los 3 grupos. <sup>(22,25)</sup>

Otra de las clasificaciones que se han utilizado para determinar los factores pronostico son la clasificación de Ann Harbor, la cual inicialmente fue utilizada para la enfermedad de Hodking o linfomas de Hodking su utilidad se ha ido ampliando actualmente también se utiliza en linfoma no Hodking, una variedad de factores pronósticos han sido estudiados de los cuales se han identificado son la edad de los pacientes, el tamaño del tumor, si esta involucrada o infiltrada la medula ósea, si hay o no presencia de síntomas B la anemia, niveles de DHL, la presencia de anemia, niveles de VSG o la B2 microglobulinade estos hay varios factores que tienen mayor peso que otros en la progresión de la enfermedad así como de otros factores asociados. <sup>(5,12)</sup>

Dentro de los factores que se han encontrado asociados a las complicaciones del tratamiento se encuentra la edad la cual se ha observado que pacientes con una edad mayor tienen un peor pronóstico, ya que estos pacientes tienen una menor tolerancia al tratamiento, debido a varias comorbilidades, la disfunción de varios órganos, alteraciones en el metabolismo de las drogas, así como alteraciones en la eliminación de fármacos y drogas. <sup>(5)</sup>

Así mismo las características propias de la enfermedad la cual puede tener diferente evolución y usualmente se asocia a deterioro de su evolución.

Así mismo la edad se ha reportado como un factor de mal pronostico en pacientes con linfoma no Hodgkin, en comparación con pacientes jóvenes, los cuales usualmente cursan con un mejor pronóstico por ello es uno de los factores que usualmente se toman en consideración para la elección del tratamiento de pacientes. <sup>(14,16)</sup>

En Suecia se realizó una revisión en pacientes entre los años 1992 a 1997 los cuales obtuvieron 132 pacientes de los cuales 13 fallecieron por otras causas, el resto de los paciente fue tratado con es quema CHOP, y G-CSF de los cuales los pacientes tratados con el esquema CHOP tuvieron mejor tratamiento que aquellos que fueron tratados con el esquema CNOP, los factores que se asociaron a un peor pronóstico fueron la edad mayor, el sexo masculino, la presencia de síntomas B, además los investigadores observaron que los pacientes tenían diferentes tolerancias hacia el tratamiento empleado, así mismo los diferentes estudios revisados sugieren que hay factores relacionados con la edad y el tipo histológico el cual usualmente se deben de tomar en cuenta para elección del tratamiento.<sup>(14)</sup>

La variedad histológica de células T en linfomas periféricos suele ser es usualmente se asocia a un peor pronóstico el cual tiene una sobrevida a 5 años el cual el rango se encuentra entre 25 y 45% estos pacientes usualmente cursan con un peor pronóstico que los linfomas difusos de células B, la diferencia radica que estos pacientes usualmente tienen un involucro de la medula ósea, la medula usualmente se considera como una extensión extra nodal de la enfermedad, la cual cursa con mal pronóstico.<sup>(5,26)</sup>

El linfoma de células T representa solo el 10% de los casos de linfomas no Hodking de casos reportados en países occidentales, mientras que en Asia es solo el 10% de los casos, así mismo la afectación de la medula ósea se encuentra en el 6 a 30% de los casos.<sup>(15)</sup>

En China se realizó un estudio retrospectivo en el cual se estudiaron 21 pacientes con linfoma periférico de células T 4 pacientes con linfomas periféricos de células T y 42 pacientes con linfomas difusos de células B, se estudiaron factores pronostico como edad (pacientes mayores de 60 o´ menores de 60), genero, ECOG, síntomas B, concentración de DHL, hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatía, número de sitios extra nodulares involucrados al momento del diagnóstico, la presencia de enfermedad incrementada (tumor mayor de 10cm).<sup>(19)</sup>

#### **1.4.- Estudios relacionados con el tema**

En el 2010 la Dra. Lilian Pilleux y colaboradores, del hospital Valdivia de Chile realizaron un estudio retrospectivo de pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin en el cual estudiaron a 82 paciente en los cuales observaron el tipo histológico más frecuente, siendo el de células B el más frecuente reportándola en el 76% de los casos, donde vieron una supervivencia global a 2 y 5 años del 52.5 y 36%, y la supervivencia libre de enfermedad del 76 y 48% respectivamente a 2 y 5 años, además de que se evaluó la respuesta según el índice de pronóstico internacional (IPI) donde si hubo una diferencia significativa según el grupo de los 4 niveles de riesgo por lo anterior concluyen la necesidad e realizar una mejor estadificación para proporcionar un tratamiento adecuado y que no existen variaciones significativas de acuerdo a lo reportado en la literatura.

Además de que se ha estudiado la respuesta al tratamiento para linfoma de Hodgkin se ha investigado de acuerdo a la diversidad de esquemas propuestos, en 2012 la Dra. Simónía Vianni y colaboradores, realizaron un estudio en el cual incluyeron a 331 pacientes con diagnóstico de linfoma sin tratamiento previo los cuales se encontraban en los estadios IIB, III y IV a quienes se les administró tratamiento con el esquema BEACOP, o ABVD, realizando un seguimiento a 7 años en los cuales observaron una progresión libre de enfermedad el cual fue del 85% en quienes recibieron tratamiento con BEACOP, y de 83% en quienes recibieron el tratamiento usual ABVD. La sobrevida a 7 años fue de 78 y 71% respectivamente, la sobrevida global a 7 años fue de 89% y 84%. Además se observaron eventos adversos más severos con el tratamiento con el esquema BEACOPP que con el esquema ABVD, por lo que se concluyó un mejor control inicial con el esquema BEACOP pero no hubo una diferencia significativa entre los dos esquemas. <sup>(21)</sup>

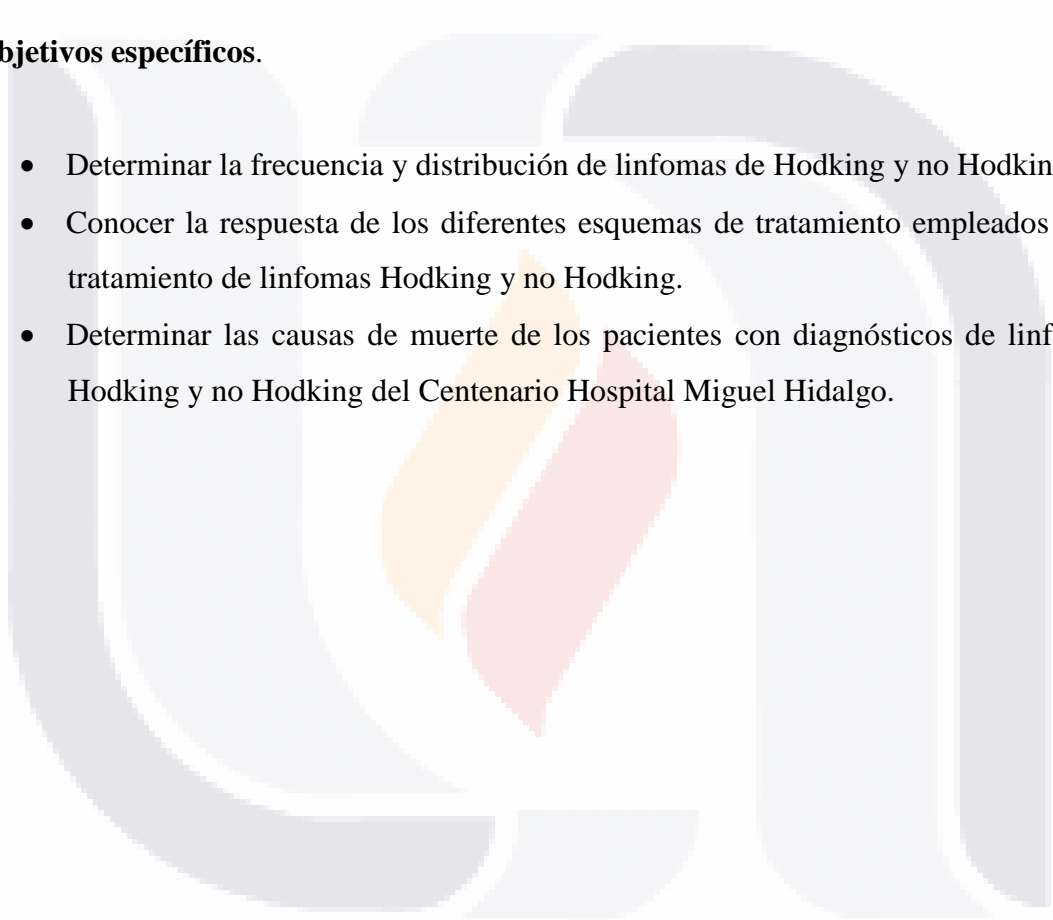
## **OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN**

### **Objetivo general.**

Conocer los tipos histológicos de linfomas Hodgkin y no Hodgkin y describir la evolución que se presenta en los pacientes atendidos en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

### **Objetivos específicos.**

- Determinar la frecuencia y distribución de linfomas de Hodgkin y no Hodgkin.
- Conocer la respuesta de los diferentes esquemas de tratamiento empleados para el tratamiento de linfomas Hodgkin y no Hodgkin.
- Determinar las causas de muerte de los pacientes con diagnósticos de linfoma de Hodgkin y no Hodgkin del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.



## CAPÍTULO II. DISEÑO METODOLÓGICO

### 2.1 Metodología

El siguiente capítulo se abordará los aspectos metodológicos que permitieron desarrollar el presente proyecto de investigación.

Se detallan características como: El tipo de investigación, de igual manera se mencionan los criterios para tomar en cuenta para la inclusión, exclusión y eliminación; variables identificadas en el problema de investigación.

Por último se redacta el plan de recolección final, procesamiento y análisis de datos, difusión de resultados, aspectos éticos, y finalmente los anexos.

### 2.2. Tipo de Estudio

Estudio con enfoque **Cuantitativo** de tipo **Descriptivo, Retrospectivo**.

### 2.3. Lugar y tiempo

El presente estudio se realizó en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo, considerando a los pacientes atendidos del 1º de enero del año 2007 al 31 de diciembre del año 2012.

### 2.4. Universo, población y muestra

De acuerdo al estudio realizado y aludiendo a lo referido por Pineda y de Alvarado en 2008, no se cuenta con población y muestra específica ya que se realizó una definición sistemática y un análisis de los resultados, considerados por el analista como combinables (homogéneos), para reconocer una diferencia.

**Universo:** Expedientes de los pacientes con diagnóstico de linfoma de Hodgkin y no Hodgkin Atendidos en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo en el período de 1 de Enero de 2007 a 31 de Diciembre de 2012.

**Población:** Expedientes de los pacientes con diagnóstico de linfoma de Hodgkin y no Hodgkin en cualquiera de sus variedades histológicas en el período de 1 de Enero de 2007 a 31 de Diciembre de 2012.

**Muestra:** 100% de los expedientes de los pacientes con diagnóstico de linfoma de Hodgkin y no Hodgkin que cumpla con los criterios de selección.

**Tipo de Muestreo:** El tipo de muestreo a utilizar será **por conveniencia**, debido a que la muestra será seleccionada de manera deliberada a fin de obtener una muestra representativa mediante la inclusión de todos los expedientes de los pacientes que cumplan con los criterios de selección.

**Análisis de las variables:** Histológicas, clínicas, terapéuticas y evolución del enfermo.

## **2.5. Criterios de selección**

### **Criterios de inclusión**

- Expediente de pacientes mayores de 16 años con diagnóstico de linfoma de Hodgkin y no Hodgkin en todas sus variedades histológicas, confirmadas por histopatología y/o inmuno-histoquímica.
- Expedientes de Pacientes que contaban con evaluación de estadificación completa (tomografía o PET scan, AMO) para conocer la extensión de la enfermedad.
- Expedientes de pacientes que contaban con información completa sobre el tratamiento empleado.
- Expedientes de pacientes que tenga seguimiento por el servicio de Hematología y/o Oncología del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.



### **Criterios de exclusión**

- Expedientes que tuvieran los exámenes de laboratorio incompletos
- Que los expedientes se encontraran con información clínica incompleta.
- Expedientes de pacientes que no tuvieran seguimiento por los servicios de Hematología y/o Oncología del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.
- Expedientes de pacientes que no tuvieran diagnóstico de linfoma de Hodking o No Hodking confirmado.

### **2.6. Operacionalización de las variables**

**Variabes de estudio:** Conocimiento y evolución de los tipos de linfoma Hodgkin y no Hodgkin de los pacientes atendidos en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

*Sobrevida libre de enfermedad.-* periodo de tiempo sin que aparezca recaída desde el tratamiento de inicio.

*Sobrevida global.-* periodo de tiempo desde el inicio de tratamiento hasta el éxito terapéutico la enfermedad avanzada.

*Remisión completa.-* se establece como la desaparición completa de toda evidencia de enfermedad y la normalización de los valores de laboratorio así como de estudios de imagenología con respecto a los iniciales, una recaída en el periodo de 30 días posteriores a la finalización completa de la terapia se clasifica como sin respuesta.

*Remisión Parcial.-* hay una reducción mayor del 50 % de el volumen o tamaño de las masas medibles por lo menos a 1 mes de iniciado el tratamiento.

*Sin respuesta.-* Se define cuando el volumen reducido es menor del 50% el cual se encuentra estable o presenta progresión.

*Edad.*- Se define como la edad que ha vivido una persona desde su nacimiento

*Sexo.*- Se define como la condición orgánica que categoriza a los organismos en heterogaméticos dependiendo su condición en macho o hembra entendiéndose como masculino y/o femenino según su categoría.

*Tipo Histológico.*- se clasifico según la clasificación actual de la organización mundial de la salud de los tumores de tejidos hematopoyéticos y linfoides en su cuarta edición (Lyon Francia 2008).

*Clasificación de Ann Harbor.*- se asocia a la extensión de la enfermedad la cual la clasifica en 4 estadios las cuales se divide en: estadio I una sola región ganglionar o un solo sitio extra linfático localizado. Estadio II dos o más regiones ganglionares del mismo lado del

*Diafragma afectados.* Estadio III afección a ambos lados del diafragma. Estadio IV infiltración difusa o diseminada de uno o mas órganos extra nodales, con o sin involucro de ganglios linfáticos, infiltración localizada de un órgano o sitio extra linfático con involucro de regiones ganglionares no regionales al previo se encuentra asociada a la extensión de dicha enfermedad la cual puede infiltrar una o más cadenas ganglionares, o extenderse a mediastino retro peritoneo, hígado, bazo, pulmón, riñón o medula ósea y la cual tiene un factor pronóstico.

*Índice pronostico Internacional (IPI).*-Es el riesgo para saber la respuesta a tratamiento de un paciente ante el tratamiento el cual establece el riesgo de recaída y la supervivencia general a los 5 años. Las variables que incluye son edad menor de 60 años o mayor de 60 años, estadio clínico según la clasificación de Ann Harbor si es I o II y III o IV, sitios extra nodales <1 o >1, DHL normal o elevada, por cada uno se da un punto lo cual estadifica en riesgos bajo cuando hay 0 puntos intermedio bajo 1 punto intermedio alto 2 puntos y alto con 3 o más puntos.

*FLIPI.*- Es índice pronóstico internacional para el linfoma folicular el cual se calcula su puntuación en base a la presencia de Estadio Ann Harbor III o IV edad mayor de 60 años, elevación de DHL, 4 o más aéreas ganglionares afectadas, Hemoglobina menor de 12 mg/dl, se definieron 3 grupos (0-1) riesgo bajo, (2) riesgo intermedio (3 o más) riesgo alto.

*Síntomas B.*-Son síntomas constitutivos que pueden o no estar presentes en pacientes con linfoma son: fiebre de más de 38°C, diaforesis nocturna, la pérdida de peso de más del 10% de forma no intencionada en los 6 meses previos al diagnóstico.

*Hemoglobina.*- Proteína formada por 4 unidades de globina con un anillo tetrapirrólico el cual se encarga de transportar oxígeno a los diferentes tejidos, el cual se encuentra dentro de los eritrocitos, según su cantidad se puede clasificar en anemia si la cantidad es menor de 12.5 mg/dl.

*Esquema de tratamiento.*-Es el manejo proporcionado a los pacientes según el estadio clínico del paciente el cual consiste en quimioterapia con siguientes esquemas, Linfoma No Hodgking: CHOP (ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina, Prednisona), R-CHOP (ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina, Prednisona y Rituximab), CEOP, MACOP, DHAP, radioterapia.

*Numero de tratamiento.*- Número de dosis o ciclos que se han administrado al paciente dependiendo del tipo de tratamiento administrado.

*Tiempo libre de enfermedad.*-Es el tiempo transcurrido desde la última administración de tratamiento hasta la aparición de síntomas o evidencia de enfermedad, no identificada por métodos de imagen o laboratorio convencionales.

## **2.6. Plan de recolección de información**

Para el presente estudio se realizó la búsqueda de información en la base de datos, analizando las claves correspondientes a neoplasias de estirpe linfoide, linfomas, linfoma de Hodking y linfoma no Hodking, esto para realizar la búsqueda de pacientes con diagnostico referido de linfoma, los cuales hayan sido atendidos en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo durante el Periodo comprendido del 1 de enero del año 2007 al 31 de diciembre del año 2012.

Una vez obtenida la información se realizó el escrutinio y búsqueda de datos en cada uno de los expedientes para realizar la recolección final de datos y su posterior vaciamiento de datos esto a través del programa de Excel, Versión 2010, para poder realizar el análisis estadístico y procesamiento de los datos.

## **2.7. Procesamiento y análisis de datos**

Los datos fueron procesados y analizados a través de la estadística descriptiva, frecuencias absolutas y frecuencias relativas.

Para el procesamiento de los datos obtenidos se utilizó el programa de Microsoft Excel, versión 2010, para posteriormente efectuar la determinación de frecuencia de datos con el mismo programa.

## **2.8. Difusión de resultados**

Los resultados serán dados a conocer en primera instancia al Centenario Hospital Miguel Hidalgo, lugar en donde se realizó el presente estudio, aunado a lo anterior se pretende difundir la información a través de la publicación de resultados en forma de tesis, difusión en revistas de investigación científica, y/o presentación de los resultados en congresos de investigación en ciencias biomédicas.

## 2.9. Aspectos Éticos

Con relación al riesgo de la investigación, el estudio es considerado dentro de la categoría sin riesgo, con base en el Artículo 17 Fracción I de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la salud ya que es un estudio descriptivo, y se trata de un fenómeno explorado a través de una observación lo que no representa riesgo físico o psicológico para los pacientes participantes.

Así mismo dentro de este reglamento también se consideraron los artículos 20, 21; de la misma Ley 44, que aluden a que el consentimiento informado debe de obtenerse una vez que el participante haya recibido una información clara y completa de la justificación, y objetivos de la investigación, respetando que acepte de forma voluntaria participar en el estudio.

El presente estudio no requiere de el mismo ya que se mantendrán en el anonimato los datos generales de los pacientes tomándose únicamente los resultados de los expediente clínicos. Haciéndose énfasis en la privacidad y confidencialidad de la información, y se aseguró que los resultados fueron utilizados únicamente para los fines del estudio.

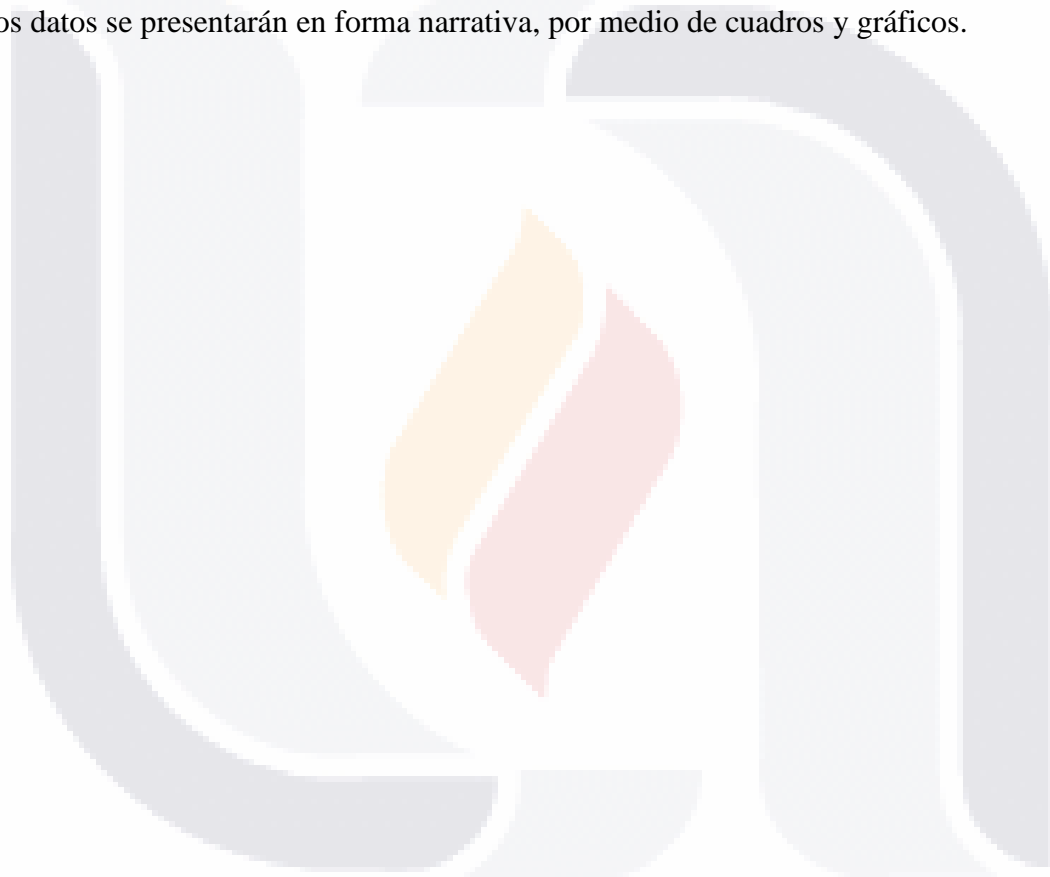
Se respetaron los principios o derechos fundamentales aplicables a los seres humanos regulados en los códigos de ética; éstos son: El derecho a la autodeterminación (decisión voluntaria y libre de participar), el derecho a la intimidad, el derecho al anonimato y a la confidencialidad, el derecho a la protección contra la incomodidad y el perjuicio, y finalmente el derecho a un trato justo y leal.

Al término de la aplicación del instrumento, análisis y discusión de los resultados, estos se presentaron ante las autoridades respectivas a fin de contar con su aprobación para la publicación y difusión de los mismos. En base a lo anterior, se considera que no se incumplió con los principios ético-legales en la Investigación.

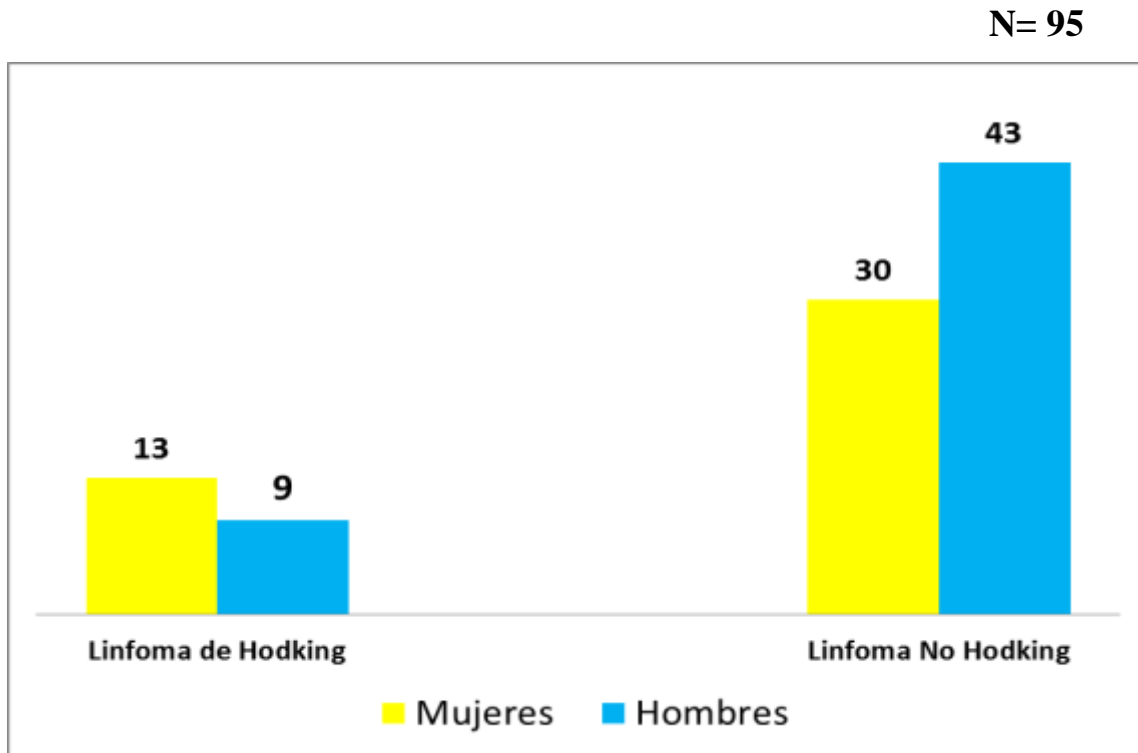
### **CAPÍTULO III. RESULTADOS**

Los resultados se presentan en función de los objetivos y corresponden a la revisión de 95 expedientes de pacientes con el diagnóstico de linfoma de Hodgkin y no Hodgkin, atendidos en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en un periodo comprendido de tiempo del 1 de enero del 2007 al 31 de diciembre del 2012.

Los datos se presentarán en forma narrativa, por medio de cuadros y gráficos.



**Centenario Hospital Miguel Hidalgo  
Aguascalientes, Ags.  
Enero de 2007 a Diciembre del 2012.**



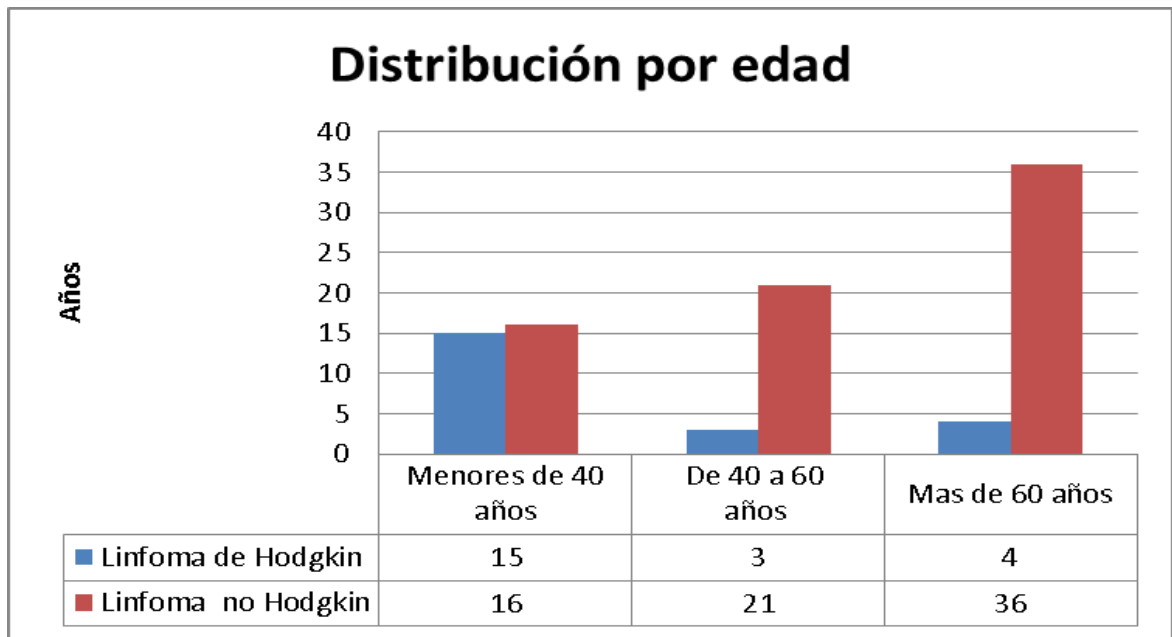
**Gráfico 1. Tipo de linfoma de acuerdo al sexo de los pacientes**

**FUENTE:** Directa. Expedientes de pacientes atendidos en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo, Aguascalientes, Ags.

El Grafico No.1 muestra que del total de los 73 pacientes diagnosticados de linfoma no Hodgkin, 43 pacientes correspondían al género masculino y 30 al género femenino, con una proporción hombre a mujer de 1.4:1. Los pacientes con diagnóstico de linfoma de Hodgkin fueron 22, de ellos 9 pacientes correspondían al género masculino y 13 al género femenino, con una relación hombre a mujer de 1:1.4.

**Centenario Hospital Miguel Hidalgo  
Aguascalientes, Ags.  
Enero de 2007 a Diciembre del 2012.**

**N= 95**



**Gráfico 2. Tipo de linfoma de acuerdo a la distribución por edad**

**FUENTE:** Directa, Expedientes de pacientes atendidos en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo, Aguascalientes, Ags.

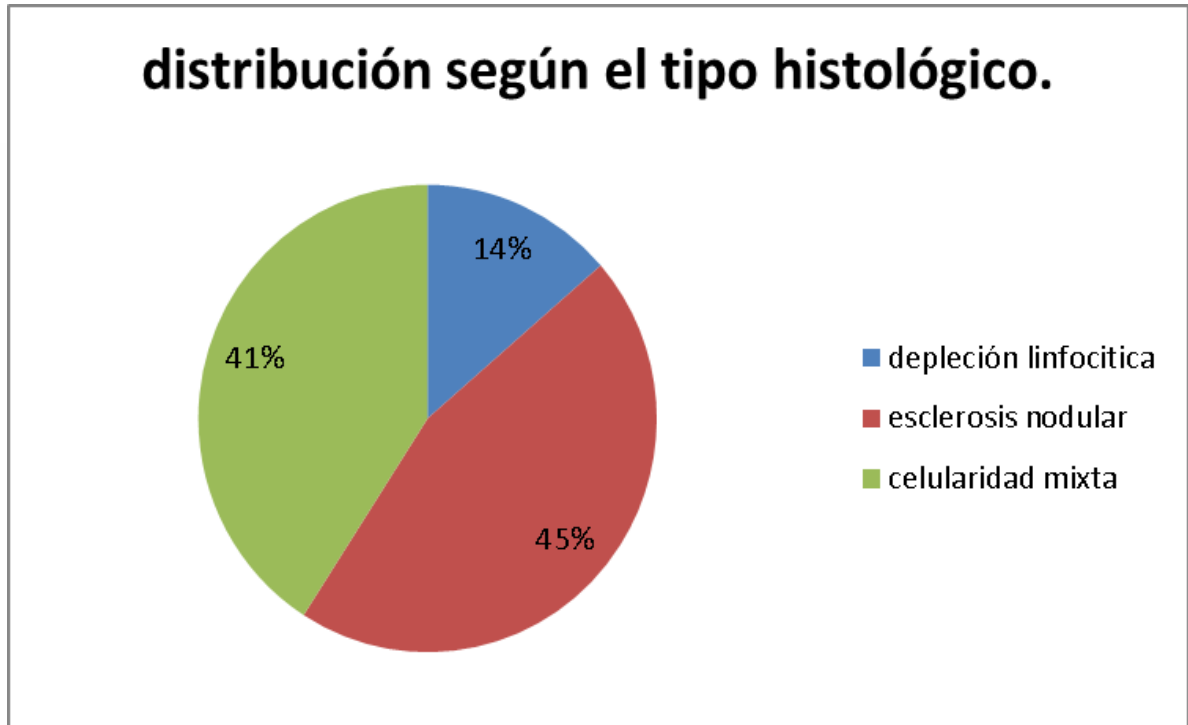
En el gráfico No.2. Se muestra que de acuerdo a la distribución por edad, se encontró que la media de la edad en pacientes con diagnósticos de linfoma de Hodgkin y no Hodgkin fue de 56 años. Para los pacientes con linfoma no Hodgkin la media de la edad fue de 59 años; mientras que para los pacientes con linfoma de Hodgkin fue de 35.5 años.

La distribución general por grupos de edad fue de 31 pacientes menos de 40 años, 24 pacientes entre 40 y 60 años y 40 pacientes mayores de 60 años.



**Centenario Hospital Miguel Hidalgo  
Aguascalientes, Ags.  
Enero de 2007 a Diciembre del 2012.**

**N= 95**



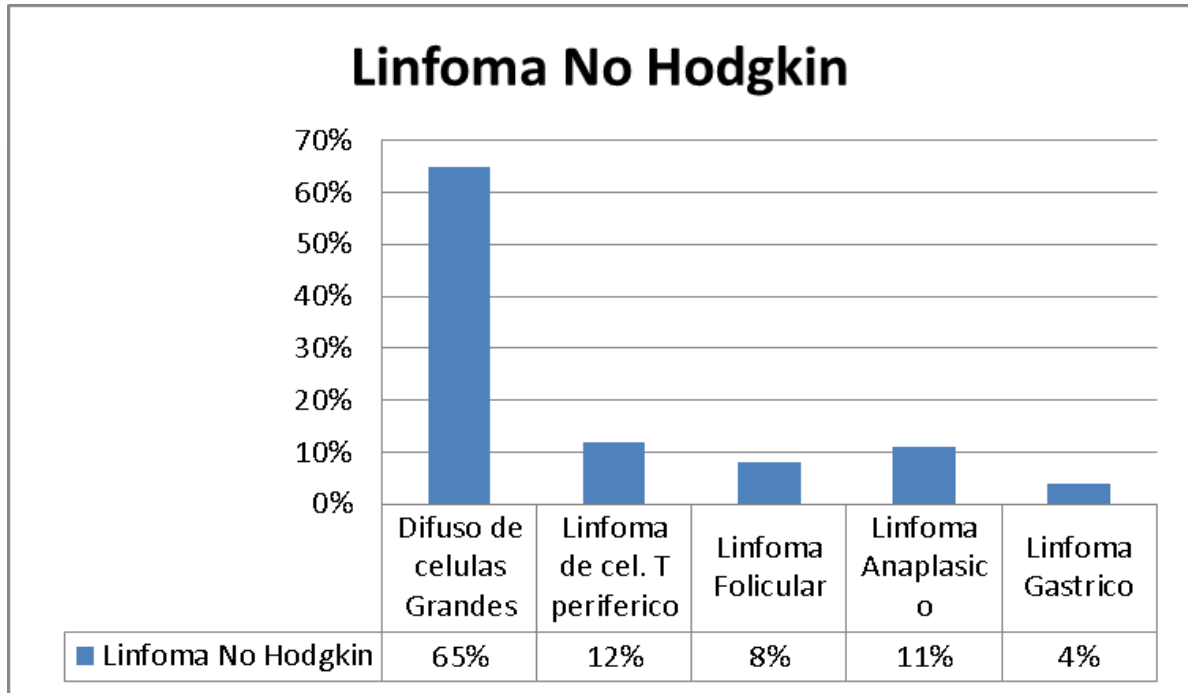
**Gráfico 3. Tipo Histológico de linfoma de Hodgkin y porcentaje de pacientes**

**FUENTE:** Directa, Expedientes de pacientes atendidos en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo, Aguascalientes, Ags.

El número de casos de linfoma de Hodgkin fue de 22, la distribución por tipo histopatológico fueron 10 casos de esclerosis nodular, de celularidad mixta fueron 9 casos, depleción linfocítica fueron 3 casos. EL número de casos de linfomas no Hodgkin fueron 73 la distribución por tipo histopatológico fueron 47 casos de difuso de células grandes B, 9 casos de periférico de células T fueron, 8 casos de anaplásico de células T, 6 casos de tipo folicular, y 3 casos de tipo MALT (linfoma gástrico).

**Centenario Hospital Miguel Hidalgo  
Aguascalientes, Ags. Enero de 2007 a Diciembre del 2012.**

**N= 95**



**Gráfico 4. Tipo Histológico de linfoma no Hodgkin por porcentaje de casos**

**FUENTE:** Directa, Expedientes de pacientes atendidos en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo, Aguascalientes, Ags.

De los pacientes observados se presentaron 21 defunciones, 20 pacientes tenían el diagnóstico de linfoma no Hodgkin y 1 paciente tenía diagnóstico de linfoma de Hodgkin. Los pacientes con linfoma no Hodgkin la distribución por tipo histopatológico, 15 casos correspondieron a difuso de células grandes B, 1 caso al de estirpe folicular, 4 casos de tipo anaplásico. La defunción que correspondía a linfomas de Hodgkin era de estirpe celularidad mixta.

De las 21 defunciones 14 pacientes fallecieron debido a la progresión del linfoma o complicaciones durante su tratamiento; mientras que 7 pacientes fallecieron por otras causas donde se comenta que 3 pacientes fallecieron por choque séptico, 1 paciente por

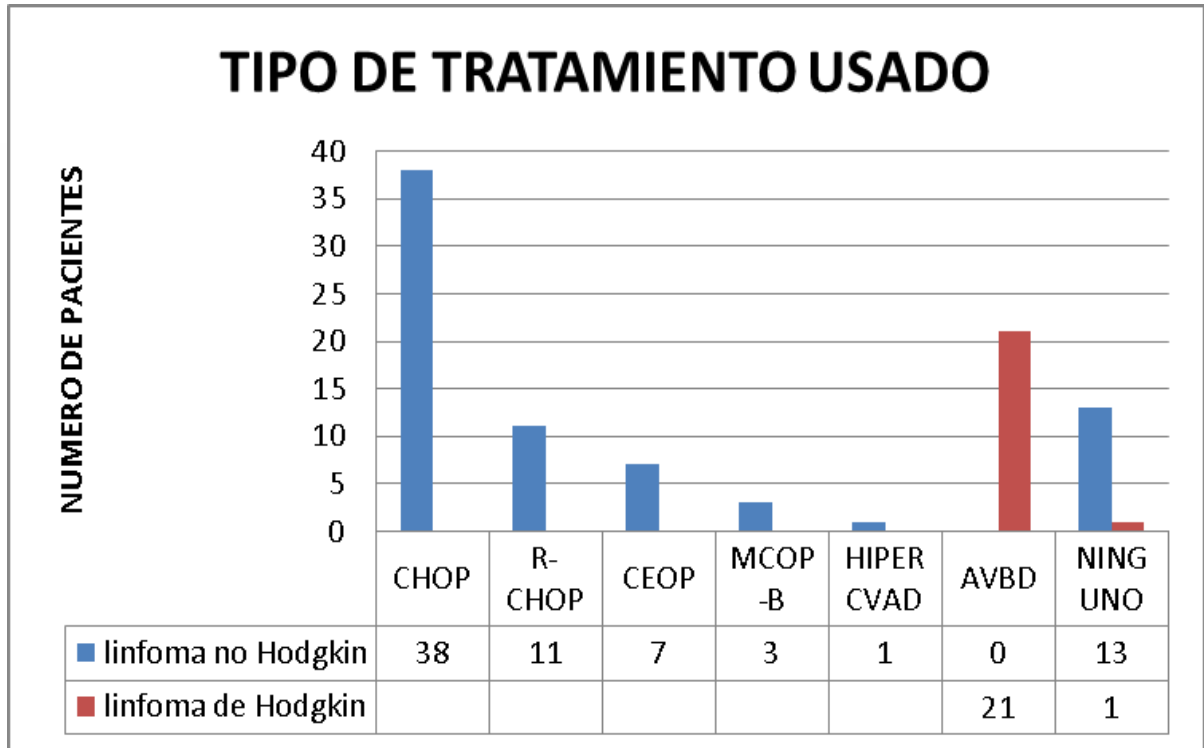
insuficiencia respiratoria, 1 paciente falleció por neumonía, 1 paciente falleció por endocarditis bacteriana y 1 paciente por una insuficiencia cardiaca.

La media de la edad de los pacientes que fallecieron fue de 54.2 años, de ellos 3 pacientes eran menor de 40 años, 8 pacientes estaban en el grupo de edad de los 40 a 60 años, y 10 pacientes eran mayores de 60 años.

El tratamiento inicial de los linfomas de Hodgkin fue ABVD en 21 pacientes y un paciente no había recibido tratamiento ya que era de recién diagnóstico y aun no iniciaba el mismo. Mientras que para los pacientes con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin el tratamiento inicial fue 38 paciente iniciaron con CHOP, y 11 paciente iniciaron con R-CHOP, (el esquema con base de rituximab se comenzó a utilizar a partir del año 2011 ya que a nivel federal se incluyó el apoyo para el linfoma dentro del registro de CAUSES para el Seguro Popular utilizando el uso de biológicos en el tratamiento) 7 pacientes iniciaron con CEOP, 3 pacientes iniciaron MACOP-B y 1 paciente inicio con hiper CVAD; mientras que 13 pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin no aceptaron o recibieron ningún tratamiento.

**Centenario Hospital Miguel Hidalgo  
Aguascalientes, Ags. Enero de 2007 a Diciembre del 2012.**

**N= 95**



**Gráfico 5. Tipo de tratamiento inicial por el tipo de linfoma.**

**FUENTE:** Directa, Expedientes de pacientes atendidos en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo, Aguascalientes, Ags.

El número de pacientes con algún grado de respuesta al tratamiento fue de 41 pacientes, 27 con diagnóstico de linfoma no Hodgkin y 14 con diagnóstico de linfoma de Hodgkin, los pacientes de los cuales no tuvieron una respuesta abandonaron el tratamiento o se perdió su seguimiento fue de 33 de ellos 26 pacientes tenían el diagnóstico de linfoma no Hodgkin y 14 pacientes tenían diagnóstico de linfoma de Hodgkin, número de defunciones fue de 21, de ellos 20 tenían diagnóstico de linfoma no Hodgkin y 1 con linfoma de Hodgkin.

De los pacientes que con una respuesta al tratamiento empleado con diagnóstico de linfoma de Hodgkin tuvieron una media de periodo libre de enfermedad de 36 meses, mientras que los pacientes que tuvieron una respuesta con el diagnóstico de linfoma no Hodgkin tuvieron una media de periodo libre de enfermedad de 37 meses.



## CAPÍTULO IV. ANÁLISIS Y/O DISCUSIÓN

El presente estudio establece que no hay variaciones con respecto a lo que se refiere en la literatura siendo más frecuente el linfoma de Hodgkin el cual la variedad histológica difuso de células grandes B continua siendo el tipo histológico más frecuente, ya que en diferentes series de caso se ha reportado que ocupan el 40% de los linfomas reportados en varias series de casos. <sup>(13)</sup> El que el hecho de que la mayoría de los pacientes presenten varios factores adversos al momento del diagnóstico puede ser un factor decisivo en cuanto a la respuesta al tratamiento, para la mortalidad y respuesta a tratamiento. En la clínica es importante establecer la edad del paciente, el tamaño del tumor, el nivel de deshidrogenasa láctica, la infiltración a estructuras extra nodales, la presencia de síntomas B, al momento del diagnóstico. <sup>(19)</sup>

Se observó que, la edad de presentación para el linfoma de Hodgkin fue mayor en personas de menos de 40 años y que para el linfoma no Hodgkin a diferencia de lo que se reporta en la bibliografía en donde la edad de presentación del linfoma de Hodgkin suele presentarse en de forma bimodal con un pico inicial entre los 15 y 30 años y el segundo suele aparecer después de los 55 años<sup>(4)</sup>, mientras que para el linfoma no Hodgkin la edad de presentación suele ser en la edad productiva del paciente entre los 40 y 60 años. <sup>(5, 26)</sup>

En cuanto al tratamiento inicial los linfomas no Hodgkin tuvieron un incremento en cuanto al uso de los esquemas a base de CHOP o R-CHOP, el cual según se reporta en la literatura fue el tratamiento de elección con una supervivencia de 30 a 40% a 5 años <sup>(13)</sup>, con el advenimiento de los anticuerpos monoclonales y el descubrimiento de anti CD-20 rituximab adicionado mejoro la sobrevida a 3 años hasta un 71% el estudio GELA realizado en pacientes con IPI bajo como pacientes con IPI alto no tratados previamente, se observó una sobre vida de más de 70% a 7 años, y una sobrevida de más de 55% en pacientes con riesgo intermedio alto y alto. En el estudio MINT que agrupo 864 pacientes con IPI favorable los cuales recibieron 6 ciclos de CHOP, CHOEP Y MACOP-B mas radio terapia en zona de tumor de más de 10 cm, se añadió rituximab, en forma

aleatorizada, con resultado de sobrevida a 3 años de 37% en pacientes sin rituximab y 59% en pacientes con rituximab. <sup>(13)</sup>

En pacientes con linfomas de Hodgkin donde el esquema de inició para su tratamiento fue el ABVD, el cual se introdujo como forma de tratamiento a mediados de 1970 para las formas avanzadas de linfoma, siendo más efectivo que el régimen MOPP por lo que se elige como la primera línea de tratamiento, se han realizado estudios comparativos como el realizado por la doctora Simmoneta Vivaldi y colaboradores en 331 pacientes con dx de linfoma de Hodgkin y los cuales tuvieron un IPI de 3 o más los cuales fueron sometidos de forma aleatoria a recibir 6 ciclos de ABVD u 8 ciclos de BEACOP, en donde se observó que en el caso de enfermedad avanzada es una mejor opción el uso de BEACOP ya que hubo una supervivencia del 85% a 5 años en comparación con el régimen estándar. Los pacientes observados durante el estudio tuvieron una respuesta regular de los esquemas utilizados 11 pacientes con linfoma no Hodgkin recibieron más de 1 esquema de tratamiento en el curso del periodo de observación mientras que de los pacientes con linfoma de Hodgkin 7 pacientes utilizaron más de 1 esquema.

La respuesta a tratamiento fue mejor en los pacientes con linfoma de Hodgkin quienes presentaron una mejor respuesta al tratamiento con una media mayor de periodo libre de enfermedad en comparación con los pacientes con linfoma no Hodgkin.

En cuanto al pronóstico de los pacientes la mayoría presentaba un índice pronóstico el cual se encontraba en clase III o IV al momento del diagnóstico.

## CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES

Mediante el siguiente estudio se encontró que los tipos histológicos más frecuentes del Linfoma de Hodgkin fueron la depleción linfocítica, la esclerosis nodular y la celularidad mixta. Mientras que las variedades histopatológicas más frecuentes para el linfoma no Hodgkin fueron el linfoma difuso de células B, el linfoma periférico de células T, el linfoma Folicular, el linfoma anaplásico y el linfoma gástrico o de células de la mucosa (MALT).

Los esquemas de tratamiento que se utilizan en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo suelen ser el basado en los esquemas de CHOP Y R-CHOP para el linfoma no Hodgkin y el AVBD para el linfoma de Hodgkin. También se utilizan otros esquemas de tratamiento sobre todo en casos de pacientes que no hay respuesta a tratamiento, también se cuenta con el apoyo de radioterapia adyuvante o concomitante como tratamiento.

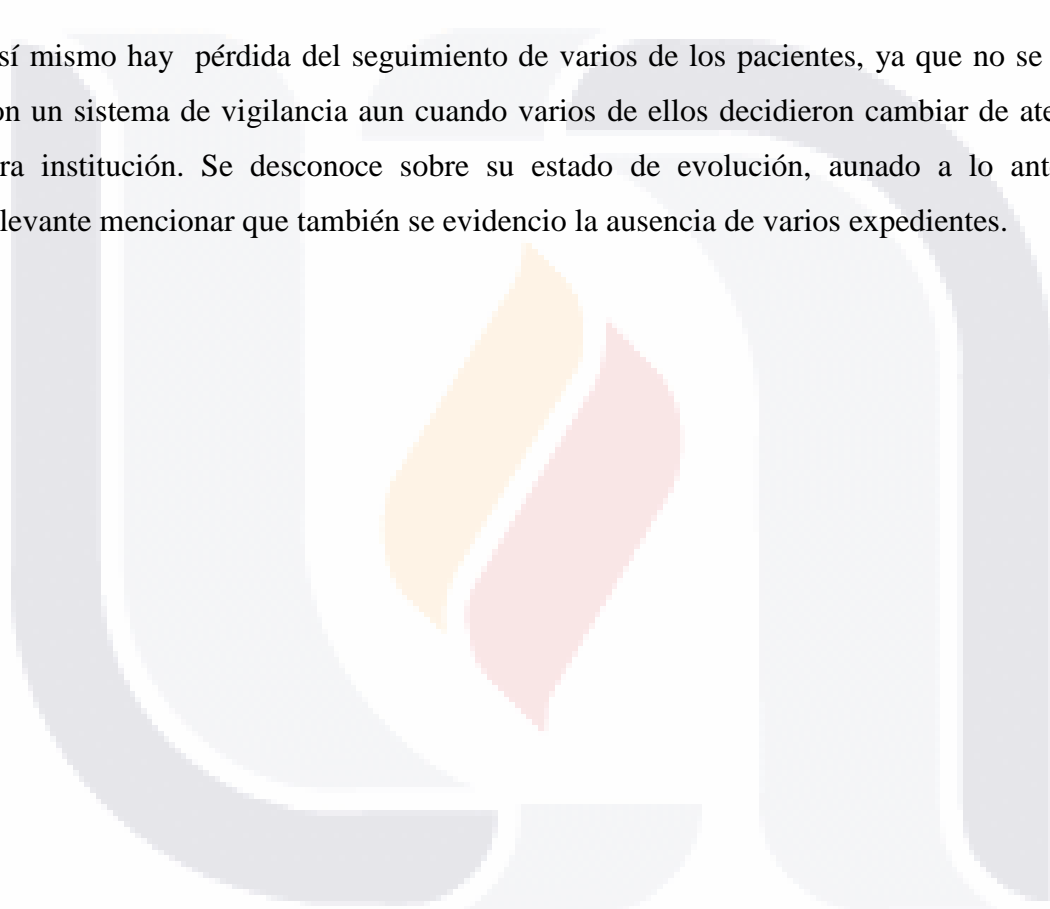
La mortalidad de los pacientes en la mayoría de los casos se asoció en la mayoría de los casos a los efectos de la quimioterapia, causando alteraciones en las líneas celulares además de que en 3 casos se presentó un proceso infeccioso que causó un choque séptico asociado. También hubo disfunción respiratoria y/o cardíaca como factor causal de la defunción.



## CAPÍTULO VII. LIMITANTES

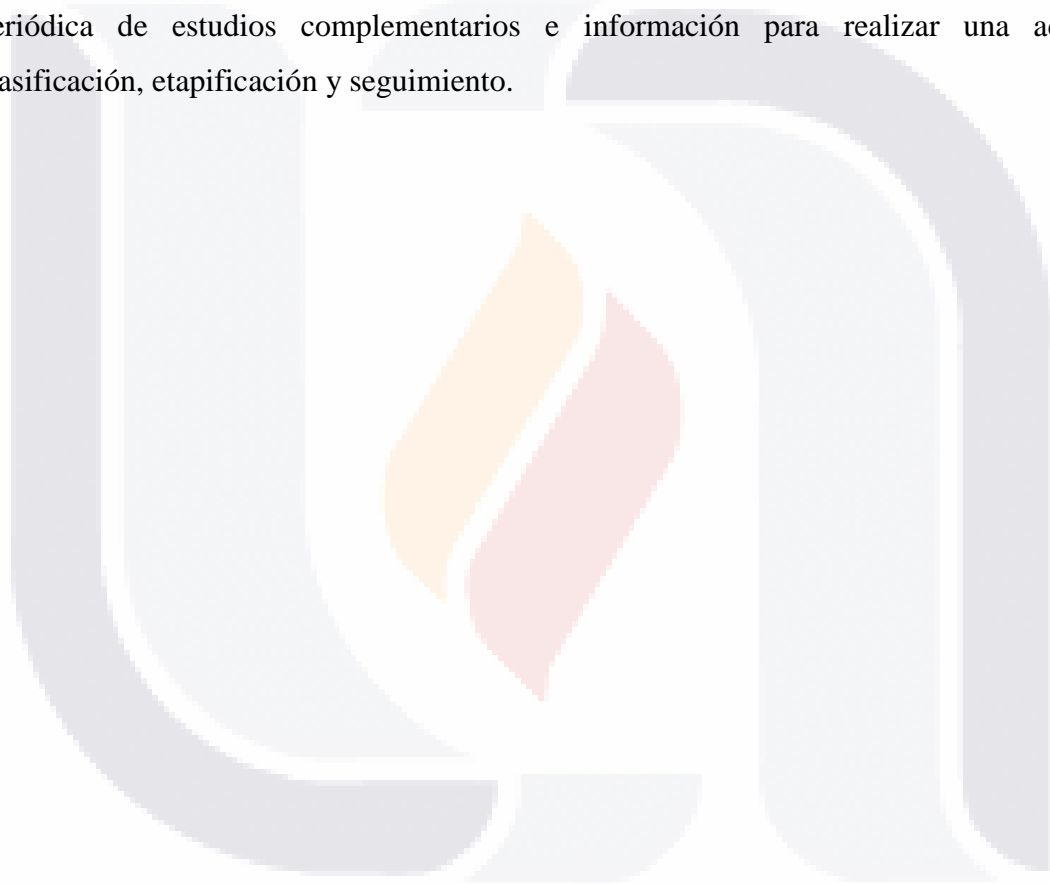
Dentro de las limitaciones encontradas para la realización del siguiente estudio fue la falta de información en los expedientes revisados, ya que varios correspondían al sector privado siendo estos expedientes que carecían de información, ya que no contaban con notas de evolución, historias clínicas, seguimiento o sobre la realización de procedimientos.

Así mismo hay pérdida del seguimiento de varios de los pacientes, ya que no se contaba con un sistema de vigilancia aun cuando varios de ellos decidieron cambiar de atención a otra institución. Se desconoce sobre su estado de evolución, aunado a lo anterior es relevante mencionar que también se evidencio la ausencia de varios expedientes.



## **CAPÍTULO VIII. RECOMENDACIONES**

Se sugiere realizar un sistema de monitoreo y de vigilancia en el cual pudiera tener acceso a la información de los pacientes realizando visitas domiciliarias o a través de llamadas telefónicas para constatar sobre las condiciones en las cuales se encuentra el paciente, así mismo tener un control de vigilancia en los expedientes clínicos y se sugiere considerar el tener un censo de los resultados histopatológicos de pacientes, además de la realización periódica de estudios complementarios e información para realizar una adecuada clasificación, etapificación y seguimiento.



## CAPÍTULO IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Prognosis of aggressive lymphomas: a study of five prognostic models with patients included in the LNH-84 regimen. B Coiffier and E Lepage. Blood. Vol. 74. NO.2 (august1) 1989 pp 558-564.
2. Prognosis of follicular lymphoma: a predictive model based on a retrospective analysis of 987 cases. Massimo Federico, Umberto Vitolo. Blood Vol.95 No.3 (February 1) 2000 pp. 783-789.
3. Intensive conventional chemotherapy (ACVBP regimen) compared with standard CHOP for poor-prognosis aggressive no- Hodgkin lymphoma. Harve Tilly Eric Lepage. Blood vol 102, No.13 (December 15) 2003 pp. 4284-4289.
4. National Comprehensive Cancer Network guidelines Hodgkin lymphoma. Richard T.Hoppe, Ranjana Hira Advani. version 2.1012 pp. 1-62.
5. National Comprehensive Cancer Network guidelines. Non-Hodgkin's Lymphoma. Andrew D Zelenetz, Jeremy S.Abramson. version 1.1013 pp. 1-369.
6. Staging and Evaluation of the patient with lymphoma. Bruce D.Cheson. Hematol Oncol Clin N Amvol.22 (2008) pp. 825-837.
7. Diffuse Large B-cell Lymphoma. Jonathan W. Friedberg, Richard I. Fisher. Hematol Oncol Clin N Am Vol22 (2008) pp. 941- 952.
8. Bone marrow involment by Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. Qian-YunZhang, Kathryn Foucar. Hematol Oncol Clin N AM vol 23 (2009) pp. 873-902.

9. ABVD alone versus Radiation-based therapy in limited-stage Hodgkin's Lymphoma. Ralph M. Meyers, Mary K. Gospodarowicz. *New England Journal of Medicine* vol366 No.5 (February 2) 2012 pp. 399-408.
10. AVBD versus BEACOPP for Hodgkin's Lymphoma when High dose salvage is planned simonetta Viviani, Pier Luigi Zinzani .*New Endgland Journal of Medicine* Vol.365 (July 21) 2011 pp. 203-212.
11. Perfil epidemiológico de los tumores malignos en México. Secretaria de Salud Dr. José Ángel Córdova Villalobos junio del 2011 p 1-198.
12. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2012*. Atlanta, Ga: American Cáncer Society; 2012. pp1-76.
13. El tratamiento del linfoma de células grandes. El reto en México Alejandro Camacho Hernández. *Rev Hematol Mex* 2012;12 (supl.1) pag 32-34
14. Parental Longevity and Prognosis in Elderly Patients with Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma Eva O' sby, Johan Askling, Ola Landgren, *Acta Oncologica* Vol. 43, No. 3, pp. 297\_ 301, 2004.
15. The Significance of Bone Marrow Involvement in Aggressive Lymphomas: A Retrospective Comparison of Clinical Outcomes between Peripheral T Cell Lymphoma and Diffuse Large B Cell Lymphoma in China Shuhua Yi a Gang An a Junyuan Qi *Acta Haematol* 2010; 124:239–244.
16. The impact of gender, age and patient selection on prognosis and outcome in diffuse large B-cell lymphoma—a population-based study SVERKER HASSELBLOM1, BO' RJE RIDELL *Leukemia & Lymphoma*, April 2007; 48(4): 736 – 745.

17. Utility of the Follicular Lymphoma International Prognostic Index and the International Prognostic Index in Assessing Prognosis and Predicting First-Line Treatment Efficacy in Follicular Lymphoma Patients V. Formica a A.R. Norman b D. Cunningham *Acta Haematol* 2009; 122:193–199.
18. Evaluation of the Proliferative Index as a Prognostic Factor in Diffuse Large Cell Lymphoma: Correlation with the International Index STEPHEN M. ANSELL\ PAUL J. KURTTN^, MARY STENSON *Leukemia and Lymphoma*. 19<W, Vol. 54(5-6). pp. 529-537.
19. Identification of Predictive Pathways for Non-Hodgkin Lymphoma Prognosis Xuesong Han<sup>1</sup>, Yang Li<sup>2</sup>, Jian Huang<sup>3</sup> *Cancer Informatics* 2010;9 281–292.
20. A retrospective multicenter analysis of elderly Hodgkin lymphoma: outcomes and prognostic factors in the modern era. Andrew M. Evens, 1 Irene Helenowski, 2 Erika Ramsdale, 3 Chadi Nabhan *BLOOD*, 19 JANUARY 2012 \_ VOLUME 119, NUMBER 3.
21. Histología y supervivencia de linfoma no Hodgkin en el Hospital de Valdivia, Chile Lilian Pilleux, Cristian Carrasco, Claudia Pisón, Susana Calderón *Hematología* 2010; 11(4):173-178.
22. Algunas observaciones sobre la historia del linfoma de Hodgkin Andrés Gómez-de-León. *Hematología* 2010; 11(4):208-212.
23. Importancia del IPI en la decisión terapéutica Agustín Avilés Miranda. *Revista de Hematología* Vol. 11, Supl. 1, Abril-Mayo 2010; p. 26-28.
24. Trasplante no mieloablativo en linfoma no Hodgkin César Homero Gutiérrez Aguirre *Rev. Hematol Mex* 2011; 12(Supl. 1):S35-S37.

25. Comparison of Therapeutic Outcomes Between Surgical Resection Followed By R-CHOP and R-CHOP Alone for Localized Primary Intestinal Diffuse Large B-cell Lymphoma. *Ho Sup Lee, MD,\* Lee Chun Park, MD,\* Eun Mi Lee, MD.* American Journal of Clinical Oncology \_ Volumen 00, Number 00, '' 2012.

26. Guías de práctica clínica, Linfomas no Hodking en el adulto, México Secretaria de Salud; 2009.

