



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SECRETARIA DE SALUD  
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO  
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA**

**“TIEMPO DE DIAGNÓSTICO DE LINFOMA NO HODGKIN EN EL  
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO, EN EL PERIODO DE 2012 A 2016.”**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL GRADO DE:**

**ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:**

**DRA. DIANA ALEJANDRA VILLEGAS OSORNO.**

**ASESOR DE TESIS: DR. FAUSTINO LEYTO CRUZ .**

**REGISTRO DE TESIS HJM 0452/18-R**

**CIUDAD DE MÉXICO**

**FEBRERO**

**DEL 2019**





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

---

DR. JAIME MELLADO ABREGO.  
TITULAR DE LA UNIDAD DE ENSEÑANZA.

---

DRA. ELIZABETH PÉREZ CRUZ  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO  
DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA.

---

DR. FAUSTINO LEYTO CRUZ  
ASESOR DE TESIS.

**REGISTRO DE TESIS HJM 0452/18-R**

## DEDICATORIA

A mi madre por ser parte fundamental de este camino, por tu apoyo y amor incondicional, por ser la constante y la luz de mi vida, por que este logro es tuyo.

A Cristhian, Elitania, Carolina, Anel, por ser parte de mi vida, por estar, por apoyarme aun que no estén de acuerdo, por ser incondicionales en mi vida, por que mas que mis amigos son mi familia, mis hermanos.

Catalina, Iveth gracias por compartir estos 4 años, gracias por estar juntas todo este camino, no pude tener mejores amigas en esta residencia.

Andrea por que apareciste en mi vida para quedarte, por ese apoyo incondicional, esta tesis no se habría logrado sin tu ayuda.

A esa persona especial, que por mas lejos que esté, que aun que el tiempo y las circunstancias nos ponga en lugares y momentos diferentes, siempre eres y serás muy importante en mi vida, por marcar un antes y un después. JCM.

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Hospital Juárez de México, por ser mi casa durante estos 4 años, por el orgullo de haberme formado en esta institución.

A mis maestros y tutores, por todas sus enseñanzas, por compartir su conocimiento, por ser guía en mi formación.

Dr. José Manuel Conde Mercado, muy especialmente a usted, por brindarme la confianza, por permitirme ser parte de su curso, por que siempre podre decir con orgullo que usted fue la base de mi formación como Internista.

## **AUTORES.**

Dr. Faustino Leyto Cruz. Medico Adscrito al Servicio de Hematología.

Dra. Diana Alejandra Villegas Osorno. Medico Residente de Medicina Interna

Dra. Andrea Iracema Milán Salvatierra. Hematóloga.

M. en C. Reynaldo Sánchez Rodríguez.

---

## ÍNDICE

1.	Introducción	1
2.	Marco Teórico	1
2.1.	Definición	1
2.2.	Epidemiología	1
2.3.	Clasificación	3
2.4.	Presentación Clínica	6
2.5.	Exploración Física	7
2.6.	Diagnóstico	8
2.7.	Estudios de Imagen	9
2.8.	Evaluación de Otros Tejidos	10
2.9.	Escalas Pronósticas para Linfoma No Hodgkin	11
2.10.	Tiempo de Diagnóstico de Linfoma No Hodgkin	15
2.11.	Tratamiento de Linfoma No Hodgkin	16
3.	Justificación	17
4.	Hipótesis	17
5.	Objetivo General	17
6.	Objetivos Específicos	17

---

7.	Diseño de Estudio	17
8.	Universo de Estudio	18
9.	Criterios de Inclusión y Exclusión	18
10.	Definición de Variables	18
11.	Tamaño de la Muestra	21
12.	Procedimientos	21
13.	Estadísticas Utilizadas y Software	22
14.	Consideraciones Éticas	22
15.	Resultados	23
15.1.	Frecuencia De Linfoma No Hodgkin Por Genero	23
15.2.	Edad del Paciente al Momento del Diagnóstico	24
15.3.	Número de Pacientes Diagnosticados Por Año	25
15.4.	Variante de Linfoma No Hodgkin Más Frecuente	26
15.5.	Sitio Anatómico de Aparición Más Frecuente	27
15.6.	Presencia de Síntomas B Asociados a Actividad de la Enfermedad	28
15.7.	Frecuencia de enfermedad voluminosa	29
15.8.	Servicio de Procedencia y Frecuencia de Atención en Consulta Externa u Hospitalización	30
15.9.	Estadio Clínico e Índice Pronóstico Internacional	32
15.10.	Evolución Clínica del Paciente	35

---



15.11. Tiempo de Diagnóstico	36
15.12. Tiempo de Diagnóstico Relacionado a Estadio Clínico	37
15.13. Tiempo de Diagnóstico en Relación a Variante Histológica de Linfoma	41
15.14. Tiempo de Diagnóstico en relación al servicio de procedencia	48
15.15. Tiempo de diagnóstico en Relación a su Abordaje en Consulta Externa y Hospitalización	51
16. Discusión	54
17. Conclusiones	56
18. Bibliografía	57

---

## **ABREVIATURAS**

**ADN:** ÁCIDO DESOXIRRIBONUCLEICO.

**ALCL:** LINFOMA ANAPLÁSICO DE CÉLULAS GRANDES.

**BAAF:** ASPIRACIÓN CON AGUJA FINA.

**C-ALCL:** LINFOMA ANAPLÁSICO DE CÉLULAS GRANDES CUTÁNEAS.

**CG:** CENTRO GERMINAL.

**COP\_R:** CICLOFOSFAMIDA, VINCRISTINA. PREDNISONA, RITUXIMAB.

**COP:** CICLOFOSFAMIDA, VINCRISTINA. PREDNISONA,

**CHOP-R:** CICLOFOSFAMIDA, DOXORRUBICINA, VINCRISTINA, PREDNISONA Y RITUXIMAB.

**DHL:** DESHIDROGENASA LÁCTICA.

**ECOG:** EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP

**FLIPI:** ÍNDICE PRONOSTICO INTERNACIONAL PARA LINFOMAS FOLICULARES.

**HJM:** HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO.

**HLA:** ANTÍGENO LEUCOCITARIO HUMANO.

**HP:** HELICOBACTER PYLORI.

**IPI NCCN:** ÍNDICE PRONOSTICO INTERNACIONAL PARA LDCGB NCCN.

**IPI:** ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL.

**LB:** LINFOMA DE BURKITT.

**LCM:** LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO.

**LDCGB:** LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B.

**LF:** LINFOMA FOLICULAR.

**LH:** LINFOMA DE HODGKIN.

**LM:** LINFOMA DEL MANTO.

**LNH:** LINFOMA NO HODGKIN.

**LZM:** LINFOMA DE LA ZONA MARGINAL.

**LZMN:** LINFOMA DE LA ZONA MARGINAL NODAL.

**LLTA:** LEUCEMIA / LINFOMA DE CÉLULAS T ADULTAS.

**MALT:** TEJIDO LINFOIDE ASOCIADO A MUCOSA.

**MIPI:** ÍNDICE PRONOSTICO INTERNACIONAL PARA LINFOMAS DEL MANTO.

**MO:** MÉDULA ÓSEA.

**MZLE:** LINFOMA DE LA ZONA MARGINAL ESPLÉNICO

**NCCN:** NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK (RED INTEGRAL NACIONAL DE CÁNCER).

**NCG:** NO CENTRO GERMINAL.

**NK:** CÉLULAS ASESINAS NATURALES.

**OMS:** ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD.

**PET:** TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES.

**PTCL:** LINFOMA CÉLULAS T PERIFÉRICOS.

**RC:** REMISIÓN COMPLETA.

**RP:** REMISIÓN PARCIAL.

**RS:** REED-STERNBERG.

**SG:** SUPERVIVENCIA GLOBAL

**SIDA:** SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA.

**SNC:** SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

**T NOS:** T PERIFÉRICOS NO ESPECIFICADOS

**TC:** TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA.

**VEB:** VIRUS DE EPSTEIN BARR.

**VIH:** VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA.

# TIEMPO DE DIAGNÓSTICO DE LINFOMA NO HODGKIN EN EL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO, EN EL PERIODO DE 2012 A 2016.

## INTRODUCCIÓN

El 90% de todos los linfomas son de tipo No Hodgkin, pudiendo ser de bajo o alto grado. 40 – 70% de los linfomas se diagnostican en estadios III- IV 25-30% se diagnostican en estadios I-II, lo que modifica el pronóstico y la supervivencia global, periodo libre de enfermedad.

No existen estudios que evalúen el tiempo de diagnóstico y el impacto de este sobre el pronóstico a corto y largo plazo de esta neoplasia, sin embargo, existe evidencia que sustenta un mejor pronóstico en aquellos pacientes en estadios tempranos de la enfermedad I – II y un pronóstico adverso en estadios III-IV. Lo que sugiere que el diagnóstico temprano mejora el pronóstico global de los pacientes. Por ello el tiempo promedio de diagnóstico de linfoma no Hodgkin, se convierte en nuestro objetivo principal de estudio.

## MARCO TEORICO

**Definición:** se define a los linfomas como un grupo de neoplasias malignas originadas en el sistema linfático, conocidos como tumores solidos hematológicos; de comportamiento heterogéneo, con aberrancias genéticas, que alteran la proliferación, diferenciación y apoptosis de las células linfoides. (4)

La organización mundial de la salud clasifica al linfoma en dos tipos según su origen celular, siendo más frecuente el linfoma no Hodgkin, donde predomina el de células “B”, que representa más del 90% de los casos.

Pueden aparecer en cualquier órgano y su histología comportamiento, respuesta terapéutica y pronósticos son muy diversos. (4)

## EPIDEMIOLOGÍA

El LNH constituye consiste en un diverso grupo de neoplasias malignas derivadas de progenitores de células B, T maduros o inmaduros, en casos raros de células “natural Killer”. Representa la tercera causa de cáncer en el varón y el cuarto en mujeres, representando el 7.1 y 2.6% respectivamente. 72580 casos nuevos en EU 2016, 13413 casos nuevos en UK en 2013. (4)(2)

Las frecuencias relativas de los diferentes subtipos de linfoma varían dependiendo de la zona geográfica el LNH Células Grandes tipo B es el más frecuente en ciertas regiones geográficas, siendo 25% de todos los subtipos de LNH, reportándose 7 casos por cada 100000 habitantes en EU, en Europa se calcula 4.2 casos por cada 100000 habitantes cada

año. se estima que hubo 19790 muertes en 2015 a causa de LNH; Tasa de supervivencia a 5 años es de 73% en caucásicos y 63% afroamericanos. (2)

La incidencia global del LNH fue estimada por la organización mundial de la salud (OMS) mediante GLOBOCAN, teniendo una estimación de 385.741 casos nuevos en el 2012, de los cuales 63.066 casos fueron reportados en los EE. UU. con un nivel de evidencia A, en el Reino Unido se estimaron 11.836 casos nuevos también con un nivel de evidencia A.<sup>17</sup> esta cifra va en aumento ya que en Estados Unidos se reportaron 72.580 nuevos casos en el 2016.<sup>8</sup> y 13.413 nuevos casos en el Reino Unido. (2)

La incidencia del LNH ha cambiado sustancialmente en las últimas décadas pasando de ser la quinta causa más común de cáncer a la 12va según lo reportado por GLOBOCAN el 2012, la tasa de incidencia de LNH más alta del mundo es la de EE. UU. Los LNH constituyen el 8 lugar en incidencia y el 6 en mortalidad por cáncer. A EE. UU. le sigue en incidencia Canadá. En Europa las tasas de incidencia son más altas en Suiza y países del norte, en España, Alemania y Polonia son inferiores. En Asia las tasas de incidencia son menores, aunque el incremento es similar en Japón y China, al de Norteamérica. Las tasas en Sudamérica son intermedias entre Asia y Norteamérica, con una tendencia al incremento. En México se reportaron 4632 casos nuevos en el 2012 con un nivel de evidencia E, que representan datos regionales. En general, la incidencia del LNH está aumentando en todos los registros, con diferentes incrementos, en ningún país se observó un descenso de esta. (9)

Se registraron 306 pacientes adultos con diagnóstico histológico de LNH entre enero de 2012 y diciembre de 2016 atendidos en la consulta externa, quimioterapia ambulatoria y áreas de hospitalización de los servicios de hematología y oncología clínica del Hospital Juárez de México, todos los pacientes contaron con el seguro de gastos catastróficos en salud, el cual cubre el diagnóstico, tratamiento, mantenimiento y seguimiento por 5 años. Lo que hace uniforme a la población de estudio. (21)

El linfoma de células grandes tipo B es la variedad más común y representa alrededor del

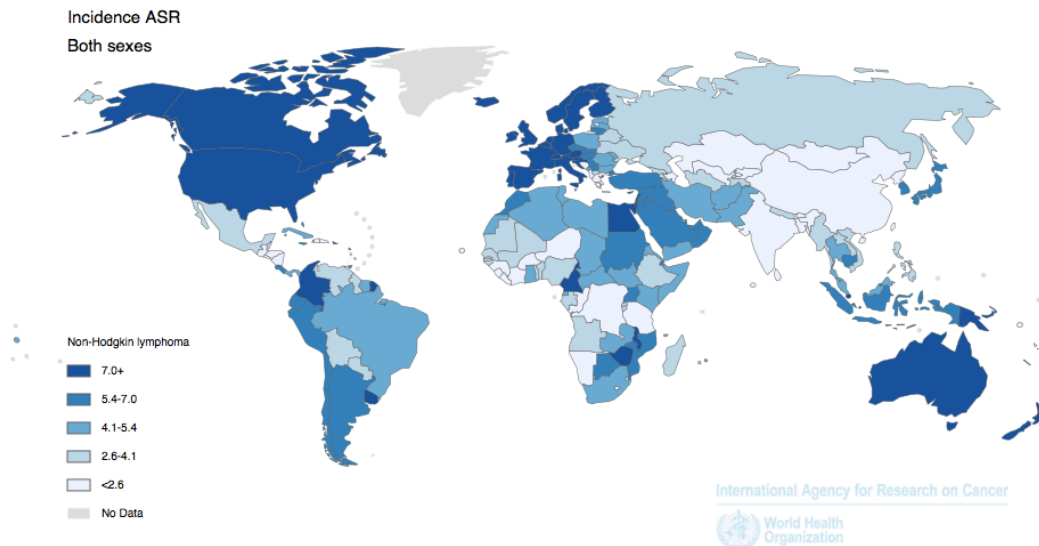


Figura 1. Incidencia Global de LNH.

Source: GLOBOCAN 2012 (IARC)

30- 40% de todos los casos en diferentes áreas geográficas. (2)

## CLASIFICACIÓN

Existen diferentes sistemas de clasificación que han agrupado este tipo de neoplasias según sus características histológicas. El sistema de clasificación más actual es la clasificación de la OMS en su quinta edición. (13)

**TABLA 1. CLASIFICACIÓN DE LOS LINFOMAS NO HODGKIN OMS 2016.**

<b>Neoplasias Maduras de Células B.</b>
Leucemia linfocítica crónica y linfoma linfocítico pequeño.
Linfocitosis monoclonal de células B.
Leucemia de células B <b>Prolinfocítica</b> .
Linfoma esplénico de la zona marginal.
Leucemia de células pilosas.
Linfoma esplénico de células B inclasificable o leucemia. †
Pulpa roja difusa esplénica linfoma de células B pequeño. †
Variante de leucemia de células peludas.
Linfoma linfoplasmocítico.
Linfoma de zona marginal extra ganglionar de tejido linfoide asociado a mucosa.
Linfoma de la zona marginal nodal.
Linfoma pediátrico de la zona marginal nodal. †
Linfoma folicular.
Neoplasia folicular in situ.
Linfoma folicular de tipo pediátrico.
Linfoma de células B grandes con reordenamiento de IRF4. †
Linfoma central del folículo cutáneo primario.
Linfoma de células del manto.
Neoplasia in situ de las células del manto.
Linfoma difuso de células B grandes (LDCGB), sin otra especificación.
Linfoma de células B rico en células T o rico en histiocitos.
LDCGB primario del SNC.
LDCGB cutáneo primario de tipo pierna.
LDCGB positivo al VEB, sin otra especificación.
Úlcera mucocutánea VEB-positiva. †
LDCGB asociado con inflamación crónica.
Granulomatosis linfomatoide.
Linfoma primario de células B mediastínico (tímico).
Linfoma de células B grandes intravasculares.
Linfoma B de células grandes positivas a ALK.

Linfoma plasmablastico.

Linfoma primario de cavidades.

LDCGB positivo para el herpesvirus humano 8, no especificado. †

Linfoma de Burkitt.

Linfoma tipo Burkitt con aberraciones del cromosoma 11q. †

Linfoma de células B de alto grado con reordenamientos de BCL2 y MYC o de BCL6 y MYC. †

Linfoma de células B de alto grado, no especificado de otro modo. †

Linfoma de células B inclasificable con características que Intermedio entre LDCGB y el linfoma de Hodgkin clásico.

### **Neoplasias Maduras de Células T y Natural Killer (NK)**

Leucemia de células T Prolinfocítica.

Leucemia linfocítica granular de células T.

Trastorno linfoproliferativo crónico de las células NK. †

Leucemia agresiva de células NK. †

Enfermedades linfoproliferativas de células T VEB positivas de Infancia, incluyendo infección cutánea crónica activa de VEB, linfoma de tipo hidroa vacciniiforme, hipersensibilidad severa a mordedura de mosquitos, infección sistémica crónica activa de VEB y linfoma sistémico de células T VEB-positivo de la infancia.

Leucemia o linfoma de células T adultas.

Linfoma NK-T extra-ganglionar de tipo nasal.

Linfoma de células T asociado a enteropatía.

Linfoma de células T intestinal epiteliotrópico monomórfico.

Trastorno linfoproliferativo de células T indolente tracto gastrointestinal. †

Linfoma hepatoesplénico de células T.

Linfoma de células T similar a la paniculitis subcutánea.

Micosis fungoide.

Síndrome de Sézary.

Linfoproliferativas de células T CD30 positivas cutáneas primarias.

Papulosis linfomatoide.

Linfoma cutáneo primario de células grandes anaplásicas.

Linfoma cutáneo primario de células T  $\gamma$   $\delta$ .

Epidermotrópico agresivo cutáneo CD8-positivo primario.

Linfoma citotóxico de células T. †

Linfoma cutáneo acral CD8-positivo de células T. †

Células T de células pequeñas o medianas de células T cutáneas primarias cutáneas.

Trastorno linfoproliferativo. †

Linfoma de células T periférico, sin otra especificación.

Linfoma de células T angioimmunoblásticas.

<p>Linfoma folicular de células T. †</p> <p>Linfoma anaplásico de células grandes ALK-positivo.</p> <p>Linfoma anaplásico de células grandes con ALK negativo.</p> <p>Linfoma de células grandes anaplásico asociado con implante de seno. †</p>
<p><b>Tomado de la clasificación de I OMS 2016.</b></p> <p>* No se incluyen en este panel neoplasias de células plasmáticas, linfomas de Hodgkin, trastornos linfoproliferativo post-trasplante y tumores de células histiocíticas y presentadoras de antígeno. † Entidades provisionales.</p>

**TABLA 2. CLASIFICACIÓN DE LINFOMAS SEGÚN RAPPAPORT 1966**

<b>1. Linfomas Nodulares</b>	
A. Linfoma Linfocítico	Pobremente Diferenciado Moderadamente Diferenciado Bien Diferenciado
B. Linfoma de tipo celular Mixto C. Sarcoma de Células Reticulares D. Enfermedad de Hodgkin	
<b>2. Linfomas Difusos</b>	
A. Linfoma Linfocítico	Pobremente Diferenciado Moderadamente Diferenciado Bien Diferenciado
B. Linfoma de tipo celular mixto C. Sarcoma de Células Reticulares D. Enfermedad de Hodgkin	

**TABLA 3. CLASIFICACIÓN DE LNH: INTERNATIONAL WORKING FORMULATION.**



<b>Grado Alto</b>
Inmunoblástico de células grandes Linfoma Linfoblástico De células pequeñas no segmentadas de Burkitt o no de Burkitt.
<b>Grado Intermedio</b>
De células grandes difusas De células foliculares grandes De células pequeñas difusas no segmentadas De células mixtas difusas grandes y pequeñas
<b>De Bajo Grado</b>
Leucemia linfocítica crónica / linfocítica de células pequeñas De células foliculares pequeñas segmentadas De células foliculares mixtas grandes y pequeñas

## PRESENTACIÓN CLÍNICA

La presentación clínica varía dependiendo del tipo de linfoma y de las áreas que involucra, algunos tipos de LNH son indolentes y otros tipos son de comportamiento agresivo, por lo que se ha decidido subdividirlos en linfomas de alto y bajo grado.

Los linfomas de alto grado suelen tener presentaciones agudas o subagudas, con crecimiento tumoral rápido y sintomatología sistémica como fiebre, pérdida de peso, diaforesis, niveles elevados de DHL y ácido úrico. (1,4,5)

Los linfomas de bajo grado o indolentes tienen comportamiento insidioso, en ocasiones con Linfadenopatía de crecimiento lento, hepatomegalia, esplenomegalia y en ocasiones citopenias. Los más comunes son los linfomas foliculares, leucemia linfocítica crónica, linfoma esplénico de la zona marginal. (1,4)

La presentación clínica de estas neoplasias varía de paciente a paciente se ha descrito presentaciones menos comunes que pueden incluir rash cutáneo, prurito reacciones de hipersensibilidad exageradas, fiebre de origen desconocido, enfermedad extra nodal secundaria la cual se ha documentado en 10 a 35% de los pacientes al momento del diagnóstico. (1,4,5)

El involucro de tejidos extranodales más común es tracto digestivo y sistema nervioso. Cuando se encuentra involucrado en tracto digestivo suele presentarse con pérdida de peso, náusea, vómito, dolor abdominal crónico, sensación de plenitud abdominal, saciedad precoz, oclusión intestinal o perforación de víscera hueca, hemorragia gastrointestinal, en raras ocasiones se presenta como síndrome de mal absorción. (4)

Los pacientes con linfoma primario de sistema nervioso central pueden presentar como síntoma cardinal cefalea, letargo, focalización, convulsiones, parálisis, compresión radicular, meningitis linfomatosa en casos raros. (4)

En la evaluación inicial deberán tenerse en cuenta las potenciales complicaciones, el reconocimiento temprano es crítico ya que comprometen la vida del paciente. (4)

Entre las principales se encuentran:

- Compresión medular
- Tamponade cardiaco
- Hipercalcemia
- Sx. De vena cava superior e inferior
- Obstrucción aguda de la vía aérea
- Sx de lisis tumoral
- Obstrucción ureteral
- Disfunción hepática severa
- Enfermedad tromboembólica

Otra forma de presentación son los síndromes paraneoplásicos, incluyendo neurológicos, hematológicos, renal, dermatológico, gastrointestinal y manifestaciones reumatológicas. (1,4,5)

## **EXPLORACIÓN FÍSICA**

La exploración física debe ser dirigida a detectar tejido linfoide afectado, incluyendo anillo de Waldeyer, cadena cervical, supraclaviculares, axilares, inguinales y femorales. (4)

El involucro de estructuras orbitales como párpado, músculos extraoculares, aparato lacrimal, conjuntiva, es raro sin embargo en linfomas del manto, de la zona marginal y linfoma primario de SNC, las estructuras oculares son sitios comunes de afección. (4)

Aproximadamente 20% de los pacientes con LNH presentan adenopatía mediastinal, pueden presentarse con tos persistente, disconfort torácico o cursar asintomático. (1)

En cavidad abdominal y pélvica, puede afectar ganglios mesentéricos, retroperitoneales, debutar como oclusión intestinal. (4)

La piel es segundo sitio extra nodal afectado por LNH, por lo que ~~todas~~ las áreas sospechosas deben ser biopsiadas. (1)

**TABLA 4. ECOG (EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP)**

<b>ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)</b>	
<b>ECOG 0</b>	El paciente se encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.
<b>ECOG 1</b>	El paciente presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. El paciente sólo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno.
<b>ECOG 2</b>	El paciente no es capaz de desempeñar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de las de la noche, pero que no superan el 50% del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades personales solo.
<b>ECOG 3</b>	El paciente necesita estar encamado más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria como por ejemplo el vestirse.
<b>ECOG 4</b>	El paciente permanece encamado el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria, como por ejemplo la higiene corporal, la movilización en la cama e incluso la alimentación.

## DIAGNÓSTICO

Es necesario obtener una biopsia para realizar el diagnóstico de LNH, debe ser obtenida de urgencia si se sospecha de LNH de comportamiento agresivo. La decisión de tomar una biopsia dependerá de la situación clínica, las características del paciente y la localización del ganglio afectado. Deberán tomarse las siguientes características en cuenta para saber si se trata de un ganglio útil:

- Tamaño del ganglio, se recomienda 2.25 cm<sup>2</sup> o dimensiones de 1.5 x 1.5 cm.
- Presencia por más de 4 a 6 semanas.
- Crecimiento progresivo.

Se prefiere abordar ganglios periféricos, por el fácil acceso, sin embargo, cuando no son visibles, puede apoyarse el diagnóstico con TAC y toma de biopsia guiada, también puede utilizarse laparoscopia. (1)

A pesar de que se utiliza la aspiración por aguja fina como tamizaje para linfoma, el consenso general para la evaluación histopatológica de linfomas recomienda la toma de un ganglio intacto para un diagnóstico adecuado.

La evaluación histológica del tumor incluye el estudio morfológico individual de las células tumorales el nódulo infiltrado Y el patrón el nódulo linfático implicado, los patrones que se pueden apreciar en una muestra intacta son:

- Patrón nodular/ folicular
- Patrón difuso

- cambio de un patrón nodular aún difuso en nódulos adyacentes
- cambio de bajo a Alto grado en un solo ganglio.

El inmunofenotipo de las células de linfoma puede ser determinado por citometría de flujo o por inmunohistoquímica.

Deben realizarse estudios citogenéticos, con la finalidad de detectar translocaciones, mutaciones del receptor TCR, rearrreglos genéticos, análisis de secuencia de DNA. (1)

La medula ósea suele verse involucrada en 30 – 50% de todos los pacientes con LNH, más frecuentemente en los de bajo grado. Hay ocasiones en las que el único sitio accesible para realizar el diagnóstico es con biopsia de medula ósea. Frecuentemente el involucro de la medula ósea es focal, solo en algunos casos hay afección extensa a la medula ósea, manifestándose como pancitopenia. (1,6)

## **ESTUDIOS DE IMAGEN**

Los estudios de imagen son una parte fundamental para determinar los sitios ganglionares y extra ganglionares afectados, de igual manera realizar la estadificación y la estadificación de la enfermedad. (20)

La TAC de cuello, tórax, abdomen y pelvis, así como el PET pueden proporcionar información importante sobre los sitios anatómicos afectados y la extensión de la enfermedad. (20)

Es el PET el estudio de imagen que aporta mayor información sobre la actividad metabólica de la enfermedad. (20)

En el estudio PETAL reclutó pacientes de 2007 a 2012, se evaluaron 862 pacientes, el diagnóstico más común fue linfoma no Hodgkin difuso de células grandes tipo B y linfoma folicular de alto grado. Se realizó a PET scan a los pacientes 20 días posteriores a administración de R-CHOP, con la finalidad de comparar dos brazos de tratamiento en pacientes con PET positivo, definiéndose como positivo la presencia de actividad metabólica de la enfermedad en el PET. Los brazos comparadores fueron pacientes con tratamiento a base de protocolo Burkitt o la continuidad de R-CHOP por 6 ciclos más, con la finalidad de determinar la utilidad del PET como guía de tratamiento en pacientes no respondedores a los 2 primeros ciclos de R-CHOP. (12)

El estudio no demostró incremento en la supervivencia a 2 años con el protocolo Burkitt en comparación con la terapia estándar, si mostro aumento en la toxicidad, por lo que no existió beneficio en realizar switch en el tratamiento posterior a un PET positivo, sin embargo, si se demostró que asociado a el IPI, un PET positivo predice peor pronóstico, mayores tasas de recurrencia y fallo a tratamiento hasta en un 50%. (12)

## EVALUACIÓN DE OTROS TEJIDOS

Líquido cefalorraquídeo: se indica para aquellos pacientes con sospecha de metástasis leptomenígea, linfoma primario de SNC y linfomas con alta prevalencia de afección de SNC como el linfoma tipo Burkitt. (1)

Líquido peritoneal: está indicada su evaluación en pacientes con ascitis y que están siendo evaluados por la posibilidad de linfoma. Los hallazgos más comunes son elevación de la concentración de proteínas en el líquido, pleocitosis a expensas de linfocitos y una concentración normal o baja de glucosa, en el estudio citológico puede observarse la presencia de células linfoides malignas observadas en bloques celulares del líquido examinado. (1)

Bazo: la esplenectomía rara vez está indicada como parte del abordaje diagnóstico de LNH, únicamente en linfomas que involucran a bazo preferentemente como linfoma esplénico de la zona marginal y linfoma de células T hepatoesplénico. (1)

## ESTADIFICACIÓN

El LNH se estadifica de acuerdo con el sistema de Ann Arbor, el cual fue utilizado originariamente en la enfermedad de Hodgkin, sin embargo, debido a que el LNH no tiene tendencia a extenderse por contigüidad y su origen es extra ganglionar mucho más frecuente, por lo que no es satisfactoria para el LNH, no obstante, esta clasificación ofrece información descriptiva de la extensión de la enfermedad y establece un lenguaje común. (1,4, 10)

**TABLA 5. SISTEMA DE ESTADIFICACION ANN ARBOR.**

Estadio I	Afección de una única región (I) o de una única localización extra ganglionar (I-E).
Estadio II:	Afectación de 2 o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma (II) o afectación de una localización extra ganglionar localizada y de una o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma (II-E).
Estadio III:	Afectación de regiones linfáticas a ambos lados del diafragma (III), que pueden estar acompañadas por afectación extra ganglionar localizada (III-E) o esplénica (III-S) o de ambas (III-ES).
Estadio IV:	Afectación diseminada de uno o más órganos extra ganglionar, asociada o no a enfermedad en los ganglios linfáticos.

A: Ausencia de síntomas B

B: Presencia de síntomas B

## **ESCALAS PRONOSTICAS LNH**

El pronóstico del linfoma está altamente asociado con la escala de IPI, la cual fue propuesta por primera ocasión en el año de 1993 para asignar un pronóstico a pacientes con LNH agresivo Y que se encontraban recibiendo regímenes quimioterapéuticos a base de Doxorubicina. (16)

La escala original de IPI fue desarrollada para pacientes con LNH agresivos cuyas características fueron evaluadas pretratamiento, con el fin de evaluar la supervivencia seguido del tratamiento con regímenes quimioterapéuticos a base de doxorubicina.

Uso de IPI para pacientes que reciben Rituximab: la adición de Rituximab a las quimioterapias estándar en pacientes con tumores CD20 positivos ha incrementado de manera significativa la sobrevida, el uso del IPI original ha sido aprobado Y validado en este grupo de pacientes. (4, 10, 16)

El primer sistema pronóstico fue el índice pronóstico internacional IPI, el cual fue desarrollado para linfomas agresivos de células B y células T, sin embargo, es predictivo en esencialmente todos los subtipos de linfoma no Hodgkin. Donde se llevó a cabo un proyecto internacional para correlacionar las características clínicas de 2031 pacientes y su pronóstico. Los siguientes parámetros se asociaron a un peor pronóstico: edad mayor a 60 años, Ann Arbor III ó IV, nivel de DHL por arriba del valor normal, ECOG de 2 ó mayor y la infiltración de 2 o más sitios extra ganglionares. Con estas variables, se creó el (IPI), cada factor vale 1 punto. La modificación del IPI para LDCGB (IPI NCCN) parece mejorar su valor predictivo. Existen otros sistemas, a veces con varias iteraciones, para linfoma folicular FLIPI, Linfoma de células del manto, MIPI. (10, 16, 18, 19)

### **NCCN- INTERNATIONAL PROGNOSTIC INDEX (LNH).**

- Edad 41 a 60 años (1)
- Edad > 60 a 75 años (2)
- Edad > 75 años (3)
- LDH ratio > 1 a 3 (1)
- LDH ratio > 3 a 2 (2)
- ECOG PS > 2 (1)
- Ann Arbor estadio III a IV (1)
- Enfermedad extranodal e involucro de medula ósea, SNC, hígado, tracto gastrointestinal o pulmón (1)

Bajo riesgo: 0- 1 punto (12%) Supervivencia 96%, periodo libre de enfermedad 94%

Riesgo bajo a intermedio 2 a 3 puntos (37%) sobrevida 77% periodo libre de enfermedad 72%.

Riesgo intermedio – alto: 4 a 5 puntos (37%) sobrevida 56%, periodo libre de enfermedad 54%.

Alto Riesgo: > 6 puntos (14%) sobrevida 38%, periodo libre de enfermedad 35%.

#### **INTERNATIONAL PROGNOSTIC INDEX (LNH)**

- EDAD MAYOR 60 AÑOS
- ESTADIO CLÍNICO III O IV
- DHL ELEVADA
- ECOG 2 O MAS
- MAS DE 1 SITIO EXTRANODAL

BAJO RIESGO (0-1 PUNTO): SG 5 AÑOS 73%

BAJO A INTERMEDIO (2 PUNTOS): SG 5 AÑOS 51%

INTERMEDIO ALTO (3 PUNTOS): SG 5 AÑOS 43%

ALTO (4-5 PUNTOS) SG 5 AÑOS 26%

La escala de **IPI ajustada para la edad** fue evaluada en pacientes menores de 60 años evaluar los mismos. Con excepción de la edad Y el número de sitios extranodales. Dame un puntaje máximo de 3 puntos. (18)

#### **IPI AJUSTADO A LA EDAD (MAYORES DE 60 AÑOS)**

- ESTADIO CLÍNICO III O IV
- DHL ELEVADA
- ECOG 2 O MAS

BAJO RIESGO (0 PUNTOS) SG 5 AÑOS 83%

BAJO A INTERMEDIO (1 PUNTOS): SG 5 AÑOS 69%

INTERMEDIO ALTO (2 PUNTOS): SG 5 AÑOS 46%

ALTO (3 PUNTOS) SG 5 AÑOS 32%

#### **FLIPI (LNH FOLICULAR)**

- EDAD MAYOR A 60 AÑOS
- ESTADIO III O IV
- MAS DE 4 REGIONES LINFÁTICAS AFECTADAS
- HB MENOR 12 GR/DL
- DHL ELEVADA

BAJO RIESGO (0-1 PUNTOS) SG 5 AÑOS 91%

INTERMEDIO (2 PUNTOS): SG 5 AÑOS 78%

INTERMEDIO ALTO (3-5 PUNTOS): SG 5 AÑOS 53%

## SUPERVIVENCIA GLOBAL, SLP Y TIEMPO DE SIG TX

### **FLIPI 2**

- EDAD >60 AÑOS
- INVOLUCRO DE M.O.
- HEMOGLOBINA <12.0 G/DL
- MAYOR DIAMETRO DE GL INVOLUCRADO >6CM
- BETA-2 MICROGLOBULINA MAYOR DEL LSN

SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESION A 3 AÑOS

BAJA (0 PUNTOS) → 91% SLE Y 99% SUPERVIVENCIA A 3A

INTERMEDIO (1 A 2 FACTORES) → 69% SLE Y 96% SUPERVIVENCIA A 3A

ALTO (3- 5 FACTORES) → 51% SLE Y 84% SUPERVIVENCIA A 3

### **M7-FLIPI**

INCLUYE ECOG

MUTACIÓN DE 7 GENES (EZH2, ARID1A, MEF2B, EP300, FOXO1, CREBBP, AND CARD11)

GRUPO DE ALTO RIESGO → SUPERVIVENCIA LIBRE/FRACASO A 5 AÑOS 25%

GRUPO DE BAJO RIESGO → SUPERVIVENCIA LIBRE/FRACASO A 5 AÑOS 68%

### **IPIM (LINFOMA DE MANTO)**

- PUNTOS: EDAD MENOR DE 50 AÑOS, ECOG 0-1, DHL NORMAL, LEUCOS MENORES DE 6.7.
- 1 PUNTO: EDAD DE 50-59, DHL ELEVADA 0.67-0.99 DE LIMITE NORMAL, LEUCOS 6.7 A 9.9.
- 2 PUNTOS: EDAD DE 60 A 69, ECOG 2 A 4, DHL ELEVADA 1 A 1.49 DE LIMITE NORMAL, LEUCOS 10 A 14.
- 3 PUNTOS: EDAD MAYOR A 70, DHL 1.5 VECES POR ARRIBA DE LO NORMAL, LEUCOS MAYORES A 15.

BAJO RIESGO (0 A 3 PUNTOS) SG A 5 AÑOS 100%// A 5 AÑOS SG 60%

RIESGO INTERMEDIO (4-5 PUNTOS) MEDIANA DE SUPERVIVENCIA 51 MESES// SG 35%

RIESGO ALTO (6-11 PUNTOS) MEDIANA DE SUPERVIVENCIA DE 29 MESES-37 MESES// SG 20%

MEDIANA DE SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS Y SUPERVIVENCIA GLOBAL A 5 AÑOS

### **KIPI (LINFOMA NK)**

- SÍNTOMAS B
- ESTADIO CLÍNICO III O IV
- DHL ELEVADA X 1 VALOR NORMAL
- MÁS DE 3 GANGLIO INVOLUCRADOS

BAJO RIESGO (0 PUNTOS) SG A 5 AÑOS 80%

INTERMEDIO BAJO (1 PUNTO) SG A 5 AÑOS 60%

INTERMEDIO ALTO (2 PUNTOS) SG A 5 AÑOS 34%

ALTO (3 Y 4 PUNTOS) SG A 5 AÑOS 6%

### **IPS/HC (LINFOMA DE HODGKIN)**



- HB < 10.5 GR/DL
- GÉNERO MASCULINO
- ESTADIO CLÍNICO IV
- EDAD > 45 AÑOS
- LEUCOS > 15 x 10<sup>9</sup>
- LINFOPENIA < 0.6 x 10<sup>9</sup> O < 8% DIFERENCIAL

BAJO RIESGO (0-1 PUNTOS) SG A 5 AÑOS 90%

INTERMEDIO (2-3 PUNTOS) SG A 5 AÑOS 80%

ALTO (4-7 PUNTOS) SG A 5 AÑOS 59%

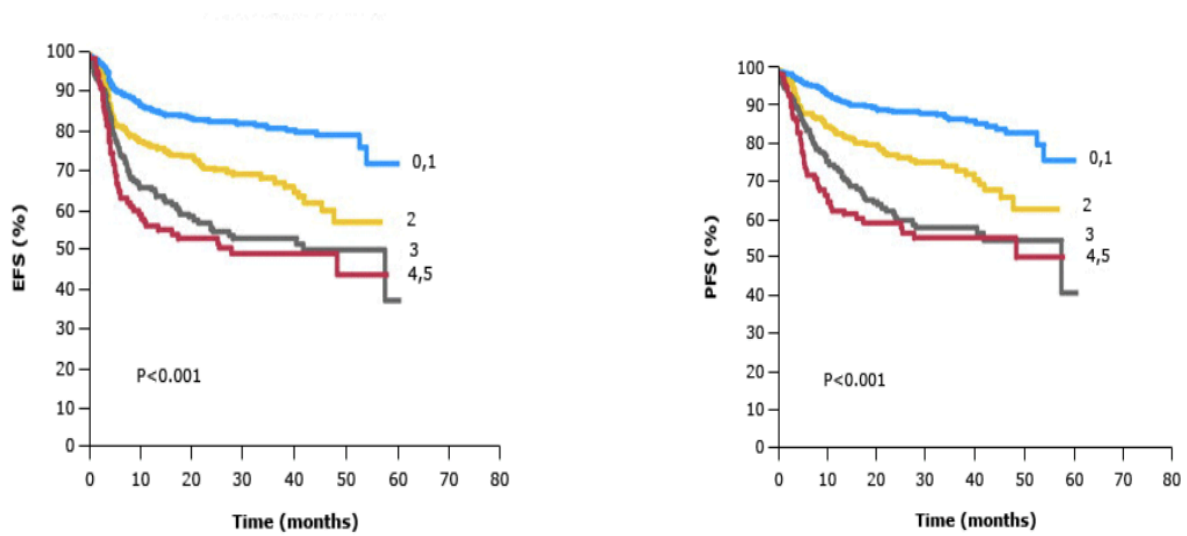


Figura 2. Periodo Libre de Enfermedad, Supervivencia Libre de progresión asociado a Índice Pronóstico Internacional.

A pesar del pronóstico favorable en estadios limitados de linfoma difuso de células grandes tipo B, las recaídas ocurren en cerca de 10 a 20% de los pacientes. Los modelos pronósticos solo identifican de manera parcial el riesgo de recaída. Por otra parte es incierto si el resultado posterior a la recaída es similar al resultado en recaída en estadios avanzados. (18)

Para mejorar el pronóstico en estos pacientes la identificación temprana de factores biológicos tales como la translocación de MYC o el alto riesgo para diseminación a SNC puede ser de utilidad. (18)

### **TIEMPO DIAGNÓSTICO DE LINFOMA NO HODGKIN**

No existen estudios O ensayos que evalúan el tiempo de diagnóstico de linfomas en La población general, sin embargo, se tiene como antecedente el análisis de la cohorte BRIGHTLIGHT, que evalúa el tiempo de diagnóstico de diversos tipos de cáncer en pacientes jóvenes Y adolescentes. (3)

Los datos de este estudio muestran que las mujeres acuden a más consultas previas al diagnóstico de cáncer, en promedio tres en comparación con los hombres en promedio 1. Los pacientes con linfoma son los que acuden a más consultas previas al diagnóstico, presuntamente asociado al comportamiento insidioso de la enfermedad. (3)

El tiempo promedio de diagnóstico de un primario desconocido (incluye todos los grupos de cáncer en pacientes jóvenes) es de 6 meses, sin embargo, el minimizar este intervalo de tiempo potencialmente mejoraría la sobrevida del paciente. (3)

Se estima que el inicio de la sintomatología es 3 semanas previas a la primera consulta a la que acude el paciente, en algunos casos más de tres semanas. Para los pacientes con linfoma se estima que el intervalo de tiempo entre el inicio de los síntomas al diagnóstico son 62 días, comparado con los periodos de tiempo más cortos en el caso de pacientes con leucemia y los periodos más prolongados en pacientes con sarcoma de tejidos blandos. (3)

## TRATAMIENTO DE LNH

El uso de quimioterapia se puede evaluar en 305 pacientes, donde la quimioterapia más empleada fue el RCHOP con 209 pacientes (68,3%), seguida de CHOP con 45 pacientes (14,7%), esteroides en un 1,6%. De estos pacientes 30 pacientes no recibieron quimioterapia (9.8%). (1, 4, 14, 17)

El tratamiento inicial del LNH dependerá de la extensión de la enfermedad, los pacientes con estadios I o II representan el 30 a 40% de los pacientes, se prefiere el uso de quimioterapia combinada más Rituximab en pacientes con marcador CD20 + tres ciclos y radioterapia, de manera alternativa se puede dar un curso de 6 a 8 ciclos de quimioterapia más Rituximab, sin uso de radioterapia. (1,17, 14)

Para estadios avanzados usualmente estadios III o IV, que representan el 60 a 70% de los pacientes, son tratados con quimioterapia sistémica más Rituximab, nos son candidatos en general a radioterapia. (1, 17)

Los pacientes en estadio II que presentan Bulky (masa > 10cm) y los pacientes en estadio IIB tienen un pronóstico menos favorable que aquellos pacientes que no presentan Bulky, se da mismo esquema de tratamiento que para aquellos pacientes en estadio III o IV.

El tratamiento de primera línea es a base de CHOP- R (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona y Rituximab), para aquellos pacientes CD20 negativos no se utiliza Rituximab. La tasa de supervivencia va de 5 a 10 años 95 a 75% respectivamente. (1,5)

La dosis de radioterapia en pacientes con estadios limitados de la enfermedad y no Bulky se recomienda esquemas abreviados de quimioterapia más radioterapia, en general se utilizan 30 a 36 Gy en el área involucrada, en los casos donde la radiación puede causar morbilidad significativa la dosis de radioterapia se maximiza hasta una dosis tolerable para el paciente o se utiliza quimioterapia sola de 6 a 8 ciclos. (1, 5, 17, 14)

Cabe destacar que el inicio de la era del Rituximab más CHOP trajo consigo un aumento en la supervivencia de 10 a 15% así mismo como una disminución en el porcentaje de recaídas, más evaluado en pacientes con estadio I a II al momento del diagnóstico, calculándose que la tasa de recaídas es de 10 a 20%. (1)

El estadio al momento del diagnóstico es un factor pronóstico, considerándose que los pacientes en estadios I – II tienen mejores resultados con las terapias convencionales con periodos libres de recaída a 10 años de 40% Y una supervivencia de 88 92% a 4 años, comparándose con estadios III – IV en donde la supervivencia Y el periodo libre de enfermedad disminuyen de manera considerable, estimándose una supervivencia de 59% a tres años y un periodo libre de enfermedad del 56%. Es por ello el diagnóstico oportuno juega un papel de suma importancia en el pronóstico Global del paciente. (1)

## **JUSTIFICACIÓN**

El Hospital Juárez de México es una institución de alta especialidad, que es centro de referencia a nivel nacional para pacientes con neoplasias hematológicas, destacándose LNH, al contar con el programa de gastos catastróficos, que brinda cobertura a los pacientes con diagnóstico de linfoma No Hodgkin y que ofrece tratamiento de la enfermedad en sus distintos estadios clínicos, así mismo ofrece una amplia gama de estudios de extensión, que permiten el abordaje diagnóstico eficaz de esta neoplasia.

Al no existir un estudio que evalúe el tiempo de diagnóstico y en base a la incidencia de la enfermedad en nuestro hospital, el tener un promedio del tiempo de diagnóstico e identificar los factores que influyen en el permitirá optimizar el diagnóstico oportuno y con ello mejorar la sobrevida de los pacientes.

## **HIPOTESIS**

Al ser un estudio descriptivo no es necesario el planteamiento de una hipótesis.

## **OBJETIVO GENERAL**

Evaluar el tiempo promedio de diagnóstico del paciente con linfoma no Hodgkin, tomando como punto de partida la aparición de sintomatología, primer consulta o ingreso hospitalario hasta el inicio de tratamiento en el periodo de 2012 a 2016.

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- Estimar el tiempo promedio de inicio de tratamiento al tener el diagnóstico establecido.
- Establecer la relación entre el tiempo de diagnóstico y el estadio de la enfermedad.

## **DISEÑO DE ESTUDIO**

Se realizará un estudio retrospectivo, descriptivo, transversal, que tomará como base a los pacientes con diagnóstico de primera vez de linfoma no Hodgkin, con el fin de identificar el inicio de la sintomatología y con ello evaluar el tiempo promedio necesario para establecer el diagnóstico definitivo de LNH y el inicio de tratamiento por primera vez, así mismo permitirá conocer en qué estadio clínico se detecta con mayor frecuencia la enfermedad.

## UNIVERSO DE ESTUDIO

Se estudiará a los pacientes con diagnóstico de primera vez de linfoma no Hodgkin, tratados y estadificados por el servicio de Hematología y oncología del Hospital Juárez de México en el periodo de 2012 a 2016.

Se tomarán en cuenta aquellos pacientes que finalizaron el protocolo de estudio, pero que no iniciaron tratamiento en la unidad, como pacientes censurados.

## CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Diagnóstico de linfoma No Hodgkin, cualquier variedad histológica

Pacientes diagnosticados en el hospital Juárez de México

Pacientes que hayan iniciado o se encuentren en tratamiento en la institución

Pacientes con expediente clínico completo

Estudio Histopatológico realizado en la institución

## CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Menores de 18 años

Diagnóstico realizado en otra institución

Haber recibido tratamiento previo en otra institución (primera línea)

Protocolo de estadificación incompleto

Rechazo o abandono a tratamiento o abordaje clínico.

## VARIABLES

Al ser un estudio descriptivo no hay variables dependientes ni variables independientes.

- Fecha de primer consulta o ingreso en el HJM.
- Tiempo de diagnóstico de LNH.
- Inicio de Tratamiento para LNH.
- Variedad Histológica de LNH.
- Edad y género del paciente.
- Servicio en el que se realizó el diagnóstico (oncología o hematología)
- Paciente captado por Consulta externa u hospitalización.
- Sitio inicial de presentación de la enfermedad.

**TABLA 6. DEFINICIÓN DE VARIABLES**

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	MEDIDA	CODIGO
<b>Año</b> <b>Del</b> <b>Diagnostico</b>	Tiempo en el que una persona es diagnosticada.	2012 2013 2014 2015 2016	2 3 4 5 6
<b>Servicio</b>	Servicio en el que fue atendido el paciente de primera instancia.	Hematología Oncología clínica	1 2

<b>Edad</b>	Se refiere a la edad en el momento del diagnostico.	Años cumplidos Numérico	Na
<b>Sexo</b>	Se refiere a genero.	Femenino Masculino	1 2
<b>Originario</b>	Origen o lugar de nacimiento.		
<b>Tipo De LNH</b>		Folicular Difuso NK Manto Plasmablástico Marginal Anaplásico MALT Linfocitos Pequeños Burkitt Micosis Fungoide T Periférico Plasmocitoide	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13
<b>Lugar</b>	Sitio inicial de presentación.	Nasal Cuello Mediastino Abdomen Testículo SNC Pelvis Inguinal Tracto Digestivo Amígdala Parótida Mama Ojo Anillo Waldeyer Retroperitoneal Orofaringe Axilar Estomago Hueso Piel Lengua Bazo Columna M.O. Supraclavicular Pulmón	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27

		Pericardio	28
		Ano	29
		Tiroides	30
		Tejidos Blandos	31
		Cuerda Vocal	32
		Lacrimonal	33
<b>Estadio Clínico ANN ARBOR</b>	Clasificación del estadio clínico.	I	1
		II	2
		III	3
		IV	4
<b>ECOG</b>	Se refiere al estado clínico, de acuerdo a las funciones físicas que pueda realizar, en que se encuentra el paciente.	0	0
		1	1
		2	2
		3	3
		4	4
<b>Síntomas B</b>	Fiebre, Pérdida de peso, Diaforesis nocturna.	Presentes	1
		Ausentes	2
<b>BULKY</b>	Presencia de enfermedad voluminosa.	Si	1
		No	2
<b>IPI (Índice de Pronóstico Internacional):</b>	Clasificación pronóstica, importante para predecir cuál puede ser la evolución, duración de la enfermedad. Se publicó en 1993; se encontraron 5 factores pronósticos: ANN ARBOR III-IV, edad > 60 años; elevación DHL, 2 ó más sitios extra ganglionares, ECOG.	No aplica	11
		Bajo riesgo (0-1 punto)	1
		Bajo a intermedio (2 puntos)	2
		Intermedio alto (3 puntos)	3
		Alto (4-5 puntos)	4
<b>FLIPI</b>	Clasificación pronóstica para linfomas foliculares.	No aplica	9
		Bajo riesgo (0-1 puntos)	1
		Intermedio (2 puntos):	2
		Riesgo alto (3-5 puntos)	3
<b>Evolución</b>		Progresión	1
		Recaída	2
		Refractario	3
		Remisión	4
		Abandono	5
		Muerte	6
		Remisión Parcial	7
		Paliativo	8
<b>Fecha de ingreso</b>	Fecha en la cual el paciente ingreso al HJM.	Formato: dd/mm/aa	Na.

<b>Fecha de Diagnóstico</b>	Fecha en la que se estableció diagnóstico definitivo de LNH.	Formato: dd/mm/aa	Na.
<b>Paciente captado por Consulta externa u hospitalización.</b>	Paciente que recibe atención por primera vez en CE u Hospitalización.	Consulta Externa Hospitalización	1 2
<b>Semanas</b>	Semanas en Promedio que tarda en realizarse Diagnóstico de LNH.	Numérico	Na
<b>Semanas Agrupado</b>	Semanas en Promedio que tarda en realizarse Diagnóstico de LNH, con valores agrupados.	2-8 semanas 9-15 semanas 16-22 semanas 23-29 semanas 30- 36 semanas 37-43 semanas 44-50 semanas	1 2 3 4 5 5 7
<b>Meses</b>	Meses en Promedio que tarda en realizarse Diagnóstico de LNH.	Numérico	Na.
<b>Días</b>	Días en Promedio que tarda en realizarse Diagnóstico de LNH.	Numérico	Na

### **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

El calculo de tamaño de la muestra en este estudio no fue necesario, ya que se trata de un estudio acumulativo.

### **PROCEDIMIENTOS**

Se evaluó y recolecto información de los expedientes provenientes de los servicios de oncología y hematología de pacientes con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin, en el periodo comprendido a enero de 2012 a diciembre de 2016. Los cuales cuentan con protocolo de estudio y estadificación completo, así como estudio histopatológico realizado en de nuestra unidad.

La recolección de datos incluyo evaluación de la nota de ingreso, notas de evolución, notas de revisión, reporte histopatológico, estudios de imagen y laboratorio, pruebas especiales consideradas para el diagnóstico, estadificación y cotejo de la fecha de valoración del paciente.

Se evaluó el tiempo transcurrido desde el inicio del abordaje diagnóstico, la conclusión de este y el inicio de tratamiento en nuestra institución.



## **ESTADISTICAS UTILIZADAS Y SOFTWARE**

### **EXPEDIENTE CLÍNICO.**

Se recolectaron los datos de casos de LNH registrados en el programa gastos catastróficos, en el Hospital Juárez de México durante el periodo ya antes establecido.

Así mismo se recolectaron las fechas registradas como fecha de ingreso y fecha de diagnóstico procedentes del expediente clínico de los pacientes.

### **SOFILAB y WEB SERBER.**

Se utilizaron ambos software para cotejar que los estudios de laboratorio e imagen pertenecientes al protocolo de estudio coincidieran con los registros dentro del expediente clínico.

### **SPSS.**

Se utilizo el software SPSS 25 para el análisis estadístico de los datos obtenidos del expediente clínico, así mismo para la realización de gráficos asociados a dicho análisis estadístico.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Se tomará en cuenta la protección de identidad de los pacientes analizados, con énfasis en el manejo apropiado del expediente clínico y confidencialidad de los datos obtenidos de los mismos.

Apoyados en la Ley general de protección de datos personales en posesión de sujetos obligados y la Ley Federal de transparencia y acceso a la información pública; hacemos constar que la información obtenida se utilizara únicamente de manera estadística. (7,8)

## RESULTADOS

El estudio estadístico descriptivo de las variables se realizó con el cálculo de frecuencias en base a la determinación de moda, media y mediana, así mismo el cálculo de desviación estándar y la aplicación de la prueba de  $\chi^2$  con el uso de tablas de correlación.

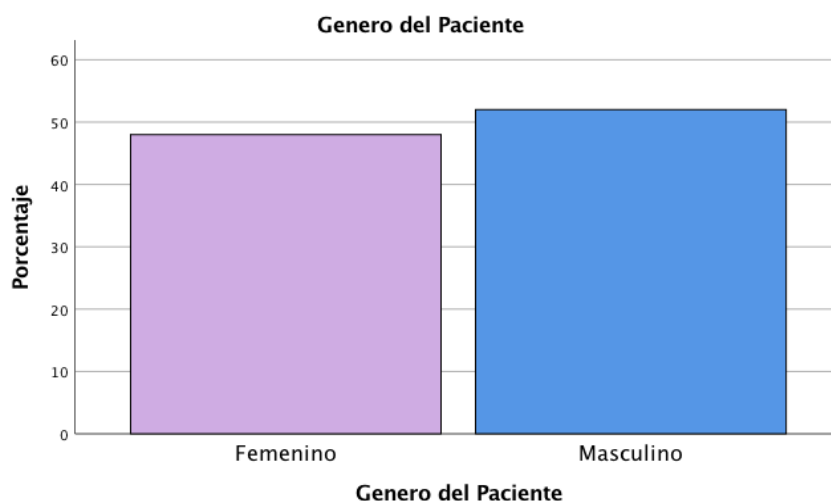
Se evaluaron 308 expedientes pertenecientes al periodo comprendido de enero de 2012 a noviembre de 2016, de los cuales se excluyeron 60 casos por no cumplir con los criterios de inclusión para el estudio, en su mayoría excluidos por no estar completo el expediente clínico.

### FRECUENCIA DE LINFOMA NO HODGKIN POR GENERO.

De una población total de 248 pacientes evaluados se encontró que 48.6% (119) corresponde a pacientes del género femenino y 51.4% (129) masculino.

**TABLA 7. FRECUENCIA DE PACIENTES POR GENERO**

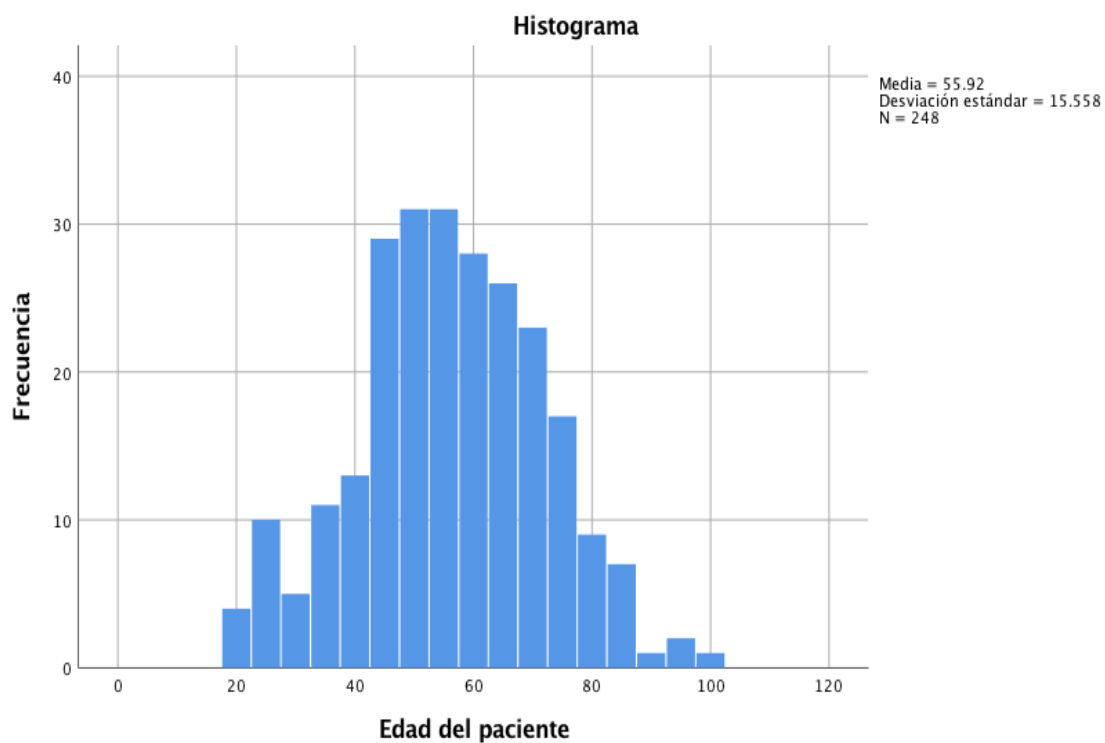
Genero del Paciente			
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje valido
Femenino	119	48.6%	49
Masculino	129	51.45	51
Total	248	100%	100%



GRAFICA 1. FRECUENCIA DE PACIENTES POR GENERO  
ELABORACIÓN PROPIA HJM 2018.

## EDAD DEL PACIENTE AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO

De los 248 pacientes evaluados se estimó que la media para edad al momento de diagnóstico fue 55.9 años, y una mediana de 56 años, siendo la edad más frecuente 54 años en un rango de 20 a 99 años.



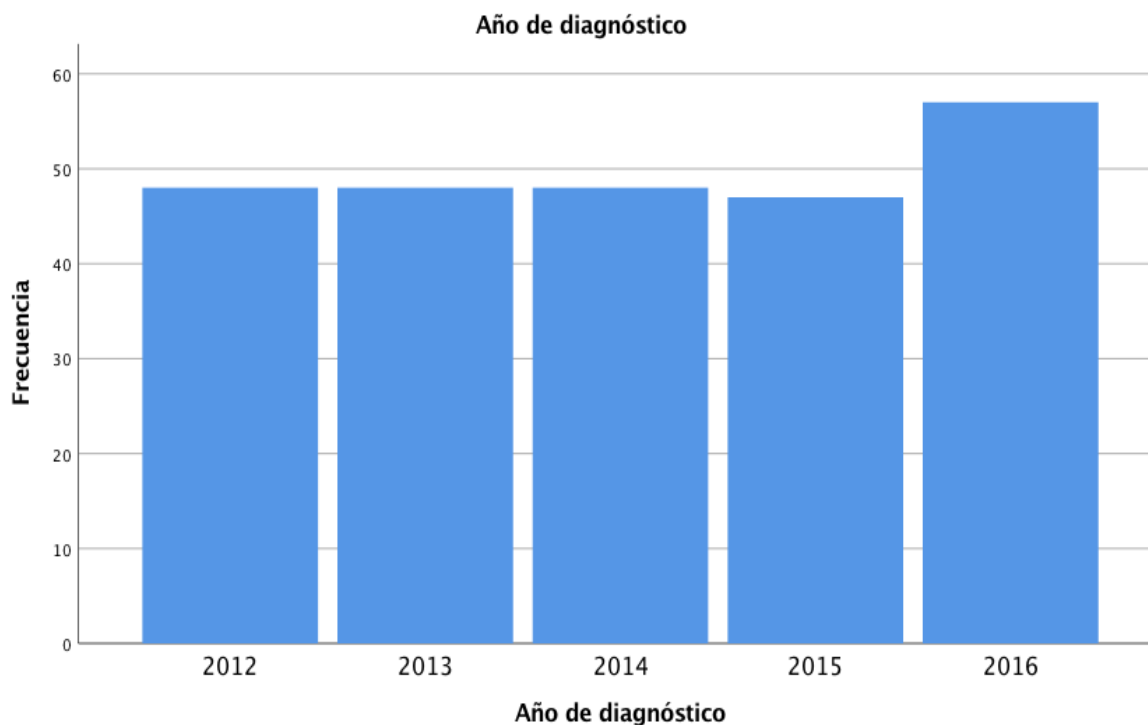
HISTOGRAMA 1. FRECUENCIA DE PACIENTES POR GENERO  
ELABORACIÓN PROPIA HJM 2018.

## NUMERO DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS POR AÑO

Durante el periodo comprendido de 2012 a 2016 el mayor numero de casos de LNH diagnosticados fue durante 2016 con 23% (57) de los casos, el año con menos casos fue 2015 con 19% (47) de todos los pacientes. Cabe destacar que el numero de pacientes captados anualmente es similar.

**TABLA 8. NÚMERO DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS POR AÑO.**

Año de Diagnóstico				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje valido	Porcentaje acumulado
2012	48	19.1	19.4	19.4
2013	48	19.1	19.4	38.7
2014	48	19.1	19.4	58.1
2015	47	18.7	19	77
2016	57	22.7	23	100
Total	248	98.8	100	



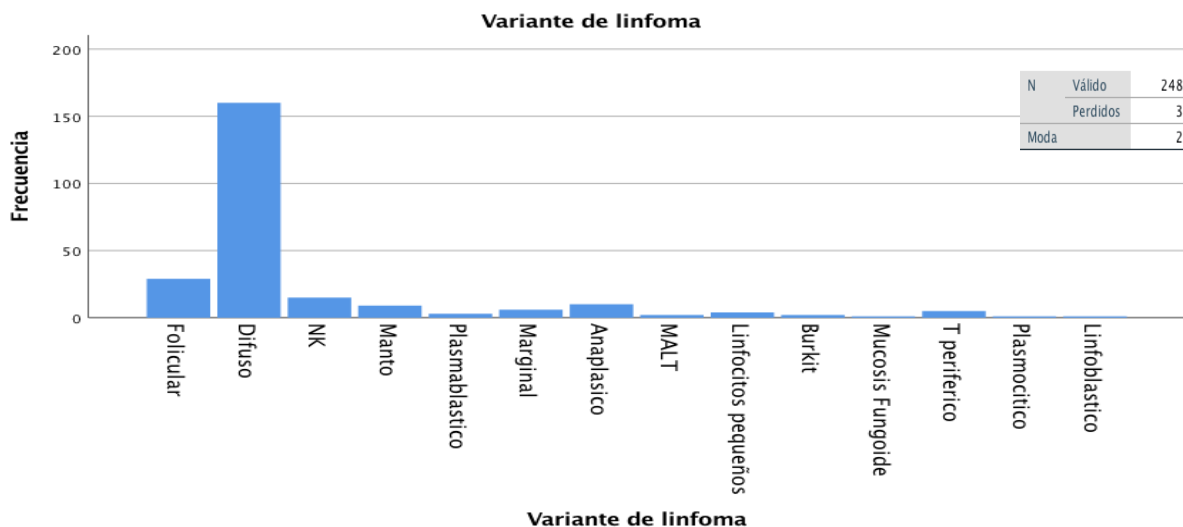
GRAFICA 2. NÚMERO DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS POR AÑO.  
ELABORACIÓN PROPIA HJM 2018.

## VARIANTE DE LINFOMA NO HODGKIN MÁS FRECUENTE

Las variantes de linfoma más comunes en nuestro hospital corresponde a linfoma difuso de células grandes B en un 63.7% (160), linfoma folicular 11.6% (29), linfoma de células tipo NK 6% (15), linfoma anaplásico 4% (10), linfoma del manto 3.6% (9), linfoma de la zona marginal 2.4% (6), linfoma T periférico 2% (5) y los linfomas tipo MALT, Burkit, Mucosis fungoide, plasmocítico y Linfoblástico que representan menos del 1% en nuestra población.

**TABLA 9. VARIANTE DE LINFOMA NO HODGKIN MÁS FRECUENTE.**

Variante de linfoma				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje valido	Porcentaje Acumulado
Folicular	29	11.6%	11.7%	11.7
Difuso	160	63%	64.5%	76.2
NK	15	6%	6%	82.3
Manto	9	3.6%	3.6%	85.9
Plasmablástico	3	1.2%	1.2%	87.1
Marginal	6	2.4%	2.4%	89.5
Anaplásico	10	4%	4%	93.5
MALT	2	0.8%	0.8%	94.4
Linfocitos Pequeños	4	1.6%	1.6%	96
Burkit	2	0.8%	0.8%	96.8
Mucosis Fungoide	1	0.4%	0.4%	97.2
T periférico	5	2%	2%	99.2
Plasmocítico	1	0.4%	0.4%	99.6
Linfoblástico	1	0.4%	0.4%	100
Total	248	100%	100%	



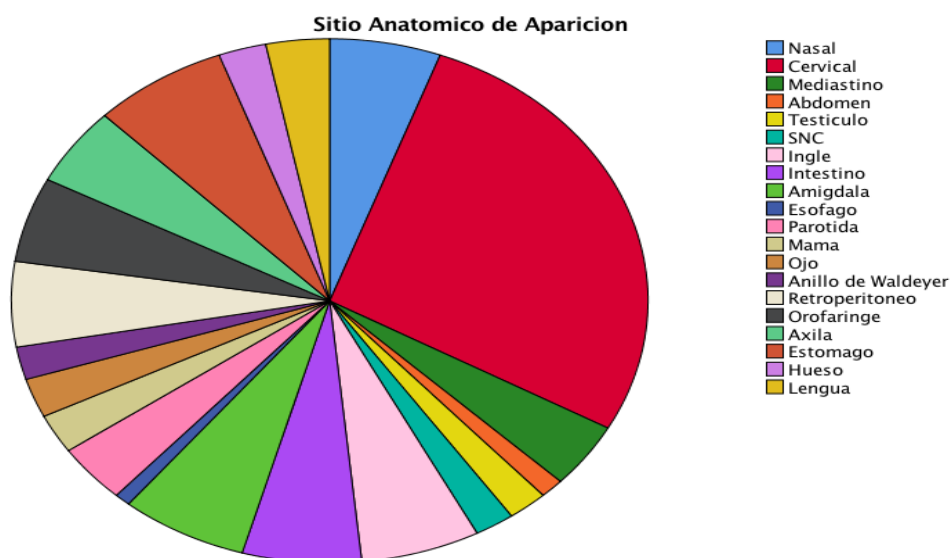
GRAFICA 3. VARIANTE DE LINFOMA NO HODGKIN MÁS FRECUENTE.  
ELABORACIÓN PROPIA HJM 2018.

## SITIO ANATÓMICO DE APARICIÓN MÁS FRECUENTE

El sitio anatómico más frecuente de aparición de LNH en nuestro hospital fue a nivel cervical con un 27.4% (68), seguido en orden de frecuencia por estomago 6.9% (17), amígdala 6.5% (16), ingle e intestino 6% (15), nasal 5.6%, mediastino 4% (10).

**TABLA 10. SITIO ANATÓMICO DE APARICION MÁS FRECUENTE**

Variante de linfoma				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje valido	Porcentaje Acumulado
Nasal	14	5.6	5.6	5.6
Cervical	68	27.4	27.4	33.1
Mediastino	10	4	4	37.1
Abdominal	3	1.2	1.2	38.3
Testículo	5	2	2	40.3
SNC	5	2	2	42.3
Ingle	15	6	6	48.4
Intestino	15	6	6	54.4
Amígdala	16	6.5	6.5	60.9
Esófago	2	0.8	0.8	61.7
Parótida	9	3.6	3.6	65.3
Mama	6	2.4	2.4	67.7
Ojo	6	2.4	2.4	70.2
Anillo de Waldeyer	5	2	2	72.2
Retroperitoneo	13	5.2	5.2	77.4
Orofaringe	13	5.2	5.2	82.7
Axila	12	4.8	4.8	87.5
Estomago	17	6.9	6.9	94.4
Hueso	6	2.4	2.4	96.8
Lengua	8	3.2	3.2	100
Total	248	100	100	



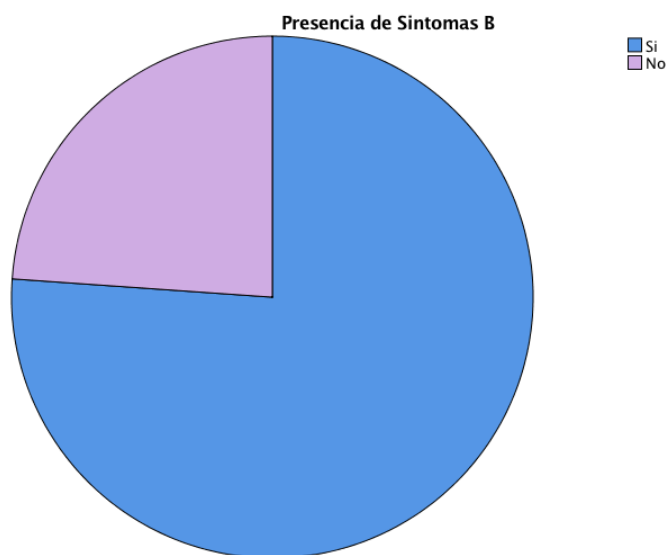
GRAFICA 4. SITIO ANATÓMICO DE APARICION MÁS FRECUENTE  
ELABORACIÓN PROPIA HJM 2018.

## PRESENCIA DE SÍNTOMAS B ASOCIADOS A ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD

Se estima que la presencia de síntomas B asociados a actividad de la enfermedad están presentes en 76% y 24% no registro presencia de síntomas B de los 248 casos estudiados.

**TABLA 11. PRESENCIA DE SÍNTOMAS B ASOCIADOS A ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD**

Presencia de Síntomas B				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje valido	Porcentaje acumulado
<b>Si</b>	188	76	76	76
<b>No</b>	60	24	24	100
<b>Total</b>	248	100	100	



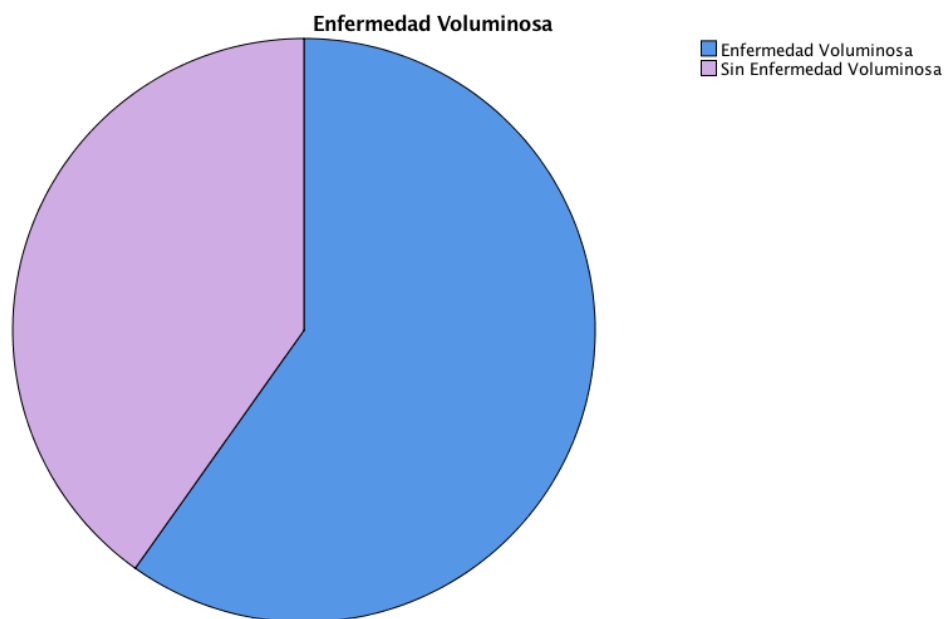
GRAFICA 5. PRESENCIA DE SÍNTOMAS B ASOCIADOS A ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD  
ELABORACIÓN PROPIA HJM 2018.

## FRECUENCIA DE ENFERMEDAD VOLUMINOSA

La frecuencia de enfermedad voluminosa en nuestra población de estudio corresponde a 60% (148), 40% (100) de la población estudiada no presento enfermedad voluminosa Bulky.

**TABLA 12. FRECUENCIA DE ENFERMEDAD VOLUMINOSA**

Enfermedad Voluminosa				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje valido	Porcentaje acumulado
<b>Enfermedad Voluminosa</b>	148	60	60	60
<b>Sin Enfermedad Voluminosa</b>	100	40	40	100
<b>Total</b>	248	100	100	



GRAFICA 6. FRECUENCIA DE ENFERMEDAD VOLUMINOSA  
ELABORACIÓN PROPIA HJM 2018.



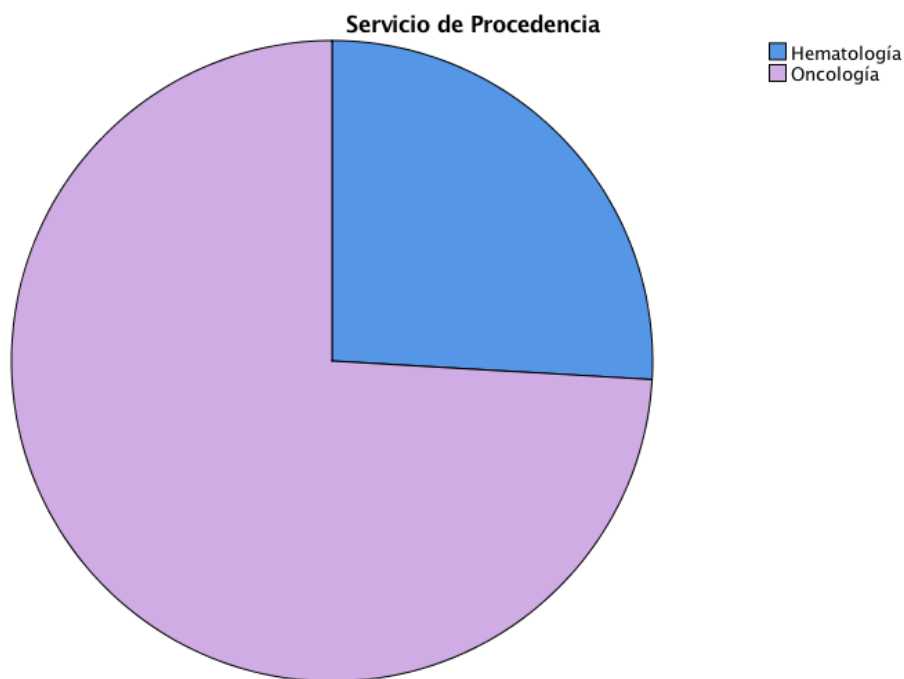
### SERVICIO DE PROCEDENCIA Y FRECUENCIA DE ATENCIÓN EN CONSULTA EXTERNA U HOSPITALIZACIÓN

De los casos de linfoma en nuestra muestra de estudio 71.7% (180) de los casos corresponde a pacientes captados por el servicio de oncología y 28.3% (68) corresponde a casos evaluados por el servicio de hematología.

82.5% (207) fueron captados y protocolizados por consulta externa, 16.3% (41) fueron captados y protocolizados en hospitalización, en general este grupo asociado a manifestaciones severas de la enfermedad.

**TABLA 13. SERVICIO DE PROCEDENCIA Y FRECUENCIA DE ATENCIÓN EN CONSULTA EXTERNA U HOSPITALIZACIÓN.**

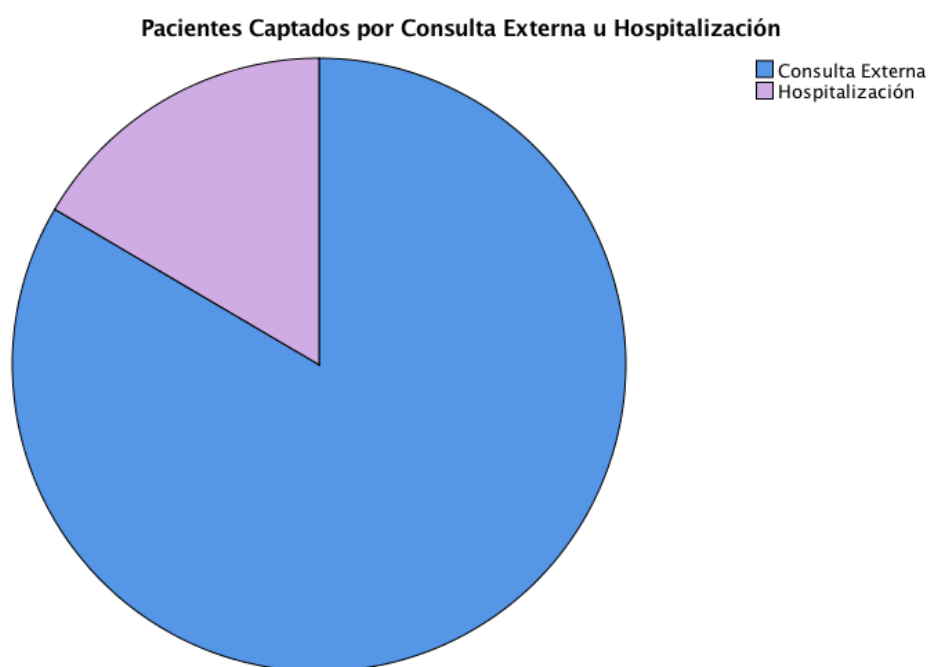
Servicio de Procedencia				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje valido	Porcentaje acumulado
Hematología	68	28.3	28	28
Oncología	180	71.7	72	100
Total	248	100	100	



GRAFICA 7. SERVICIO DE PROCEDENCIA Y FRECUENCIA DE ATENCIÓN EN CONSULTA EXTERNA U HOSPITALIZACIÓN.  
ELABORACIÓN PROPIA HJM 2018.

**TABLA 14. PACIENTES CAPTADOS POR CONSULTA EXTERNA U HOSPITALIZACIÓN**

Pacientes captados por Consulta Externa u Hospitalización				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje valido	Porcentaje acumulado
Consulta Externa	207	82.5	83.5	83.5
Hospitalización	41	16.3	16.5	100
Total	248	100	100	



GRAFICA 8. PACIENTES CAPTADOS POR CONSULTA EXTERNA U HOSPITALIZACIÓN.  
ELABORACIÓN PROPIA HJM 2018.

## ESTADIO CLÍNICO E INDICE PRONOSTICO INTERNACIONAL (IPI, FLIPI)

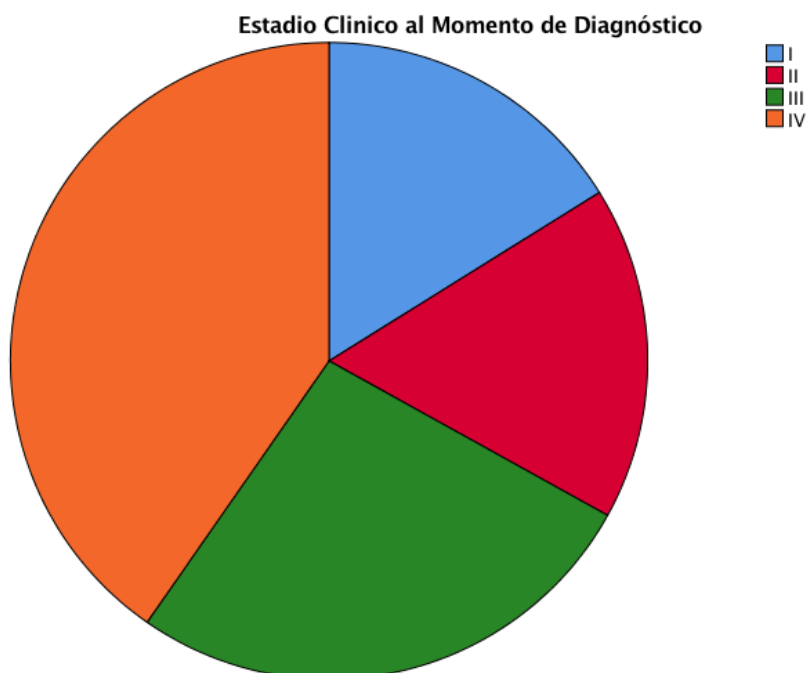
De los 248 casos evaluados el estadio clínico Ann Arbor que predominó en la muestra de estudio al momento que se realizó el diagnóstico fue el estadio IV con 40.3% (100) de los casos, seguido del estadio III 26.6% (66), estadio II 16.9% (42) y estadio I 16.1(40)%, siendo el estadio I el de mejor pronóstico y el IV de peor pronóstico.

Las escalas pronósticas más usadas fueron IPI y FLIPI. 72.2% (179) de los casos de linfoma fueron evaluados con IPI y 11.7% (29) fueron evaluados con FLIPI.

Dentro del Índice Pronóstico Internacional el puntaje más frecuente fue 2 a 3 puntos que corresponden a 21.8 (39) y 25.7% (46) respectivamente lo que se traduce como riesgo bajo a riesgo intermedio alto. Los pacientes con riesgo intermedio alto y correspondiente a puntajes de 4 -5 puntos solo representaron el 21.2% (38) y 19% (34) respectivamente.

**TABLA 15. ESTADIO CLÍNICO E INDICE PRONOSTICO INTERNACIONAL (IPI, FLIPI)**

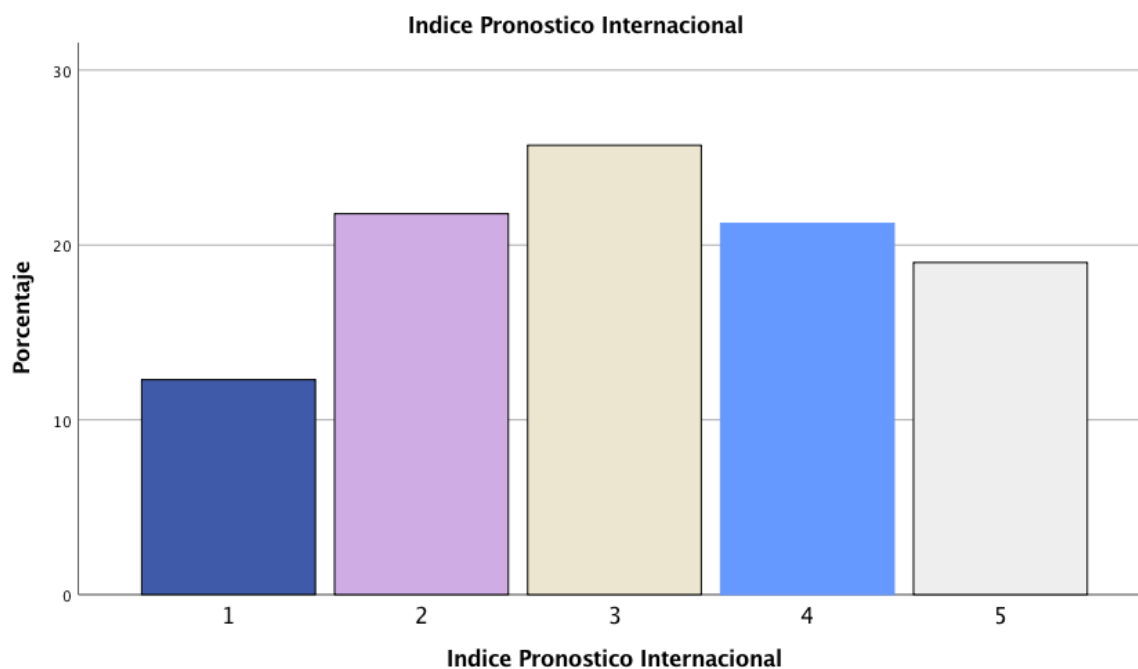
ESTADIO CLÍNICO				
Estadio Clínico	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje valido	Porcentaje acumulado
I	40	16.1	16.1	16.1
II	42	16.9	16.9	33.1
III	66	26.6	26.6	59.7
IV	100	40.3	40.3	100
Total	248	100	100	



GRAFICA 9. ESTADIO CLINICO AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO.  
ELABORACIÓN PROPIA HJM 2018.

**TABLA 16. FRECUENCIA INDICE PRONOSTICO INTERNACIONAL**

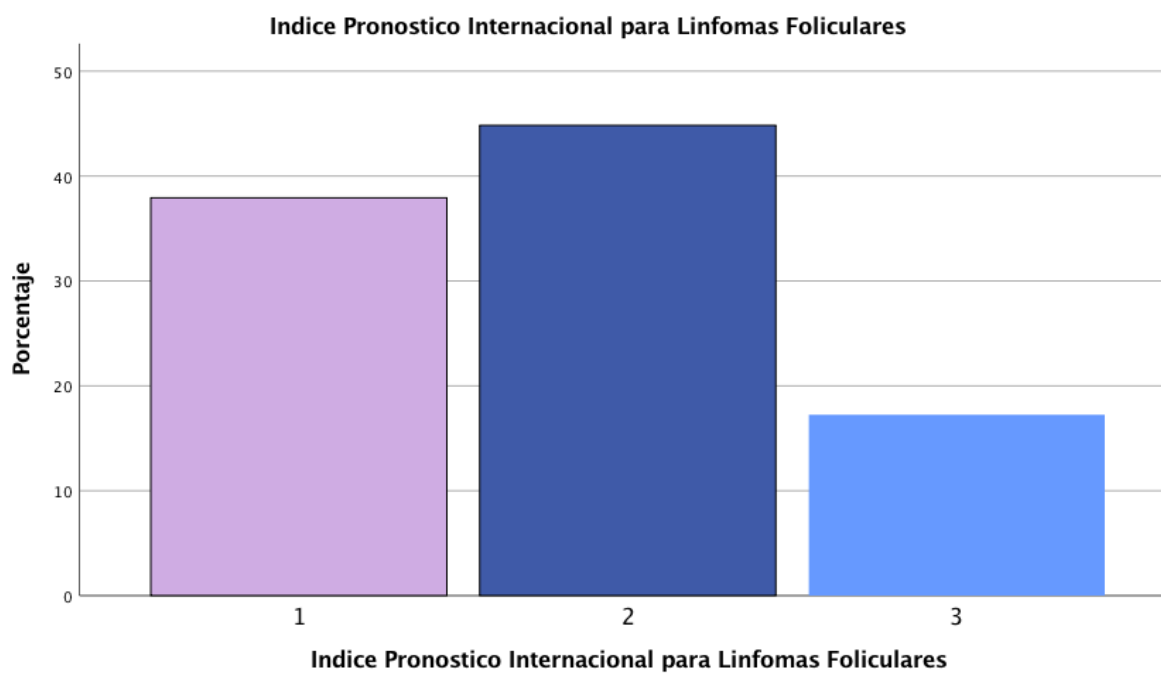
Índice Pronóstico Internacional				
IPI	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje valido	Porcentaje acumulado
1	22	8.9	12.3	12.3
2	39	15.7	21.8	34.1
3	46	18.5	25.7	59.8
4	38	15.3	21.2	81
5	34	13.7	19	100
<b>Total</b>	<b>179</b>	<b>72.2</b>	<b>100</b>	



GRAFICA 10. FRECUENCIA INDICE PRONOSTICO INTERNACIONAL  
ELABORACIÓN PROPIA HJM 2018.

**TABLA 17. FRECUENCIA INDICE PRONOSTICO INTERNACIONAL PARA LINFOMA FOLICULAR**

Índice Pronóstico Internacional para Linfoma Folicular				
FLIPI	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje valido	Porcentaje acumulado
<b>1</b>	11	4.4	37.9	37.9
<b>2</b>	13	5.2	44.8	82.8
<b>3</b>	5	2	17.2	100
<b>Total</b>	29	11.7	100	



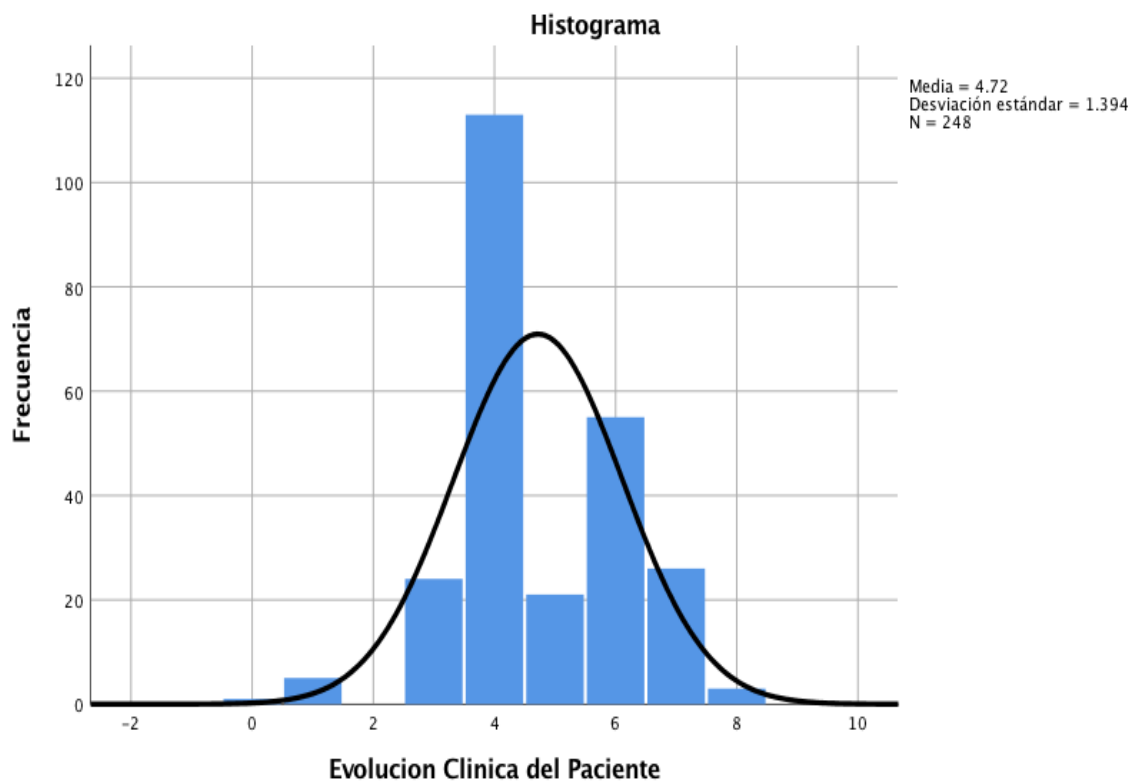
GRAFICA 11. FRECUENCIA INDICE PRONOSTICO INTERNACIONAL PARA LINFOMA FOLICULAR. ELABORACIÓN PROPIA HJM 2018.

## EVOLUCIÓN CLÍNICA DEL PACIENTE

De los 248 Casos evaluados la evolución clínica del paciente fue variable, se estimó que 45.6% (113) tuvieron remisión completa del enfermedad, 22.2% (55) fallecieron, 10.5% (26) tuvieron remisión parcial, 8.5% (21) tuvo abandona tratamiento, 9.7% (24) fue refractaria tratamiento Y 1.6% (4) fue enviado cuidados paliativos.

**TABLA 18. EVOLUCIÓN CLÍNICA DEL PACIENTE**

EVOLUCIÓN CLÍNICA DEL PACIENTE				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje valido	Porcentaje acumulado
Progresión	5	2	2	2.4
Refractario	24	9.7	9.7	12.1
Remisión	113	45.6	45.6	57.7
Abandono	21	8.5	8.5	66.1
Muerte	55	22.2	22.2	88.3
Remisión parcial	26	10.5	10.5	98.8
Paliativo	4	1.6	1.6	100
<b>Total</b>	<b>248</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	



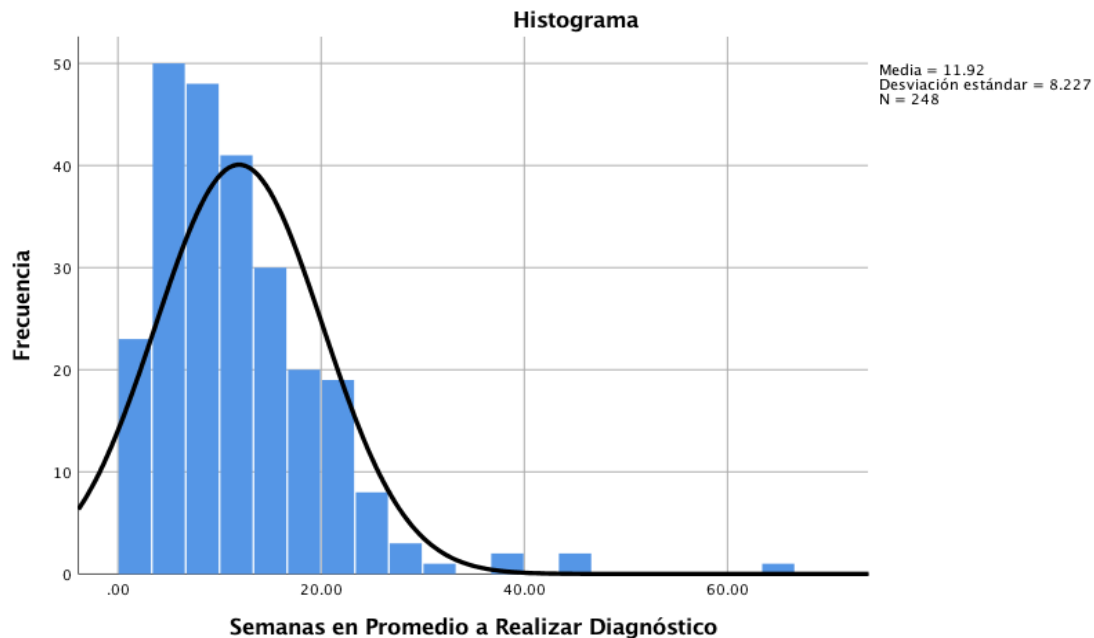
HISTOGRAMA 2. EVOLUCIÓN CLÍNICA DEL PACIENTE.  
ELABORACIÓN PROPIA HJM 2018.

## TIEMPO DE DIAGNÓSTICO

La evaluación del tiempo de diagnóstico de linfoma no Hodgkin se realizó en base a semanas, de los 248 pacientes evaluados estimo una media de 11.92 semanas, una mediana de 10.1 semanas y una moda de 12 semanas, como tiempo el tiempo promedio en el que se realiza abordaje y diagnóstico de LNH.

**TABLA 19. SEMANAS PROMEDIO A REALIZAR DIAGNÓSTICO DE LNH.**

Semanas promedio a realizar diagnóstico de LNH		
N	Valido	248
	Perdido	0
Media		11.9220
Mediana		10.1333
Moda		12.00
Desviación Estándar		8.22668
Asimetría		1.979
Error estándar de Asimetría		0.155



HISTOGRAMA 3. SEMANAS PROMEDIO A REALIZAR DIAGNÓSTICO DE LNH.  
ELABORACIÓN PROPIA HJM 2018.

## TIEMPO DE DIAGNÓSTICO EN RELACIÓN A ESTADIO CLÍNICO

Se evaluó la relación entre semanas promedio de diagnóstico en relación con estadio clínico al momento del diagnóstico, documentándose para el estadio I una media de 11.82 semanas con un rango mínimo de 2 semanas y un máximo de 32 semanas, para el estadio clínico II la media fue de 10.89 semanas con un mínimo de 2 semanas y un máximo de 5.2 semanas, estadio III media de 13.94 semanas, mínimo 2.67 semanas y máximo de 64.4 semanas. Por grupos de semanas la mayor cantidad de estadios fueron captados en el grupo de 2-8 semanas y en segundo lugar en el grupo de 9- 15 semanas.

**TABLA 20. TABLA CRUZADA SEMANAS PROMEDIO EN RELACION CON ESTADIO CLÍNICO**

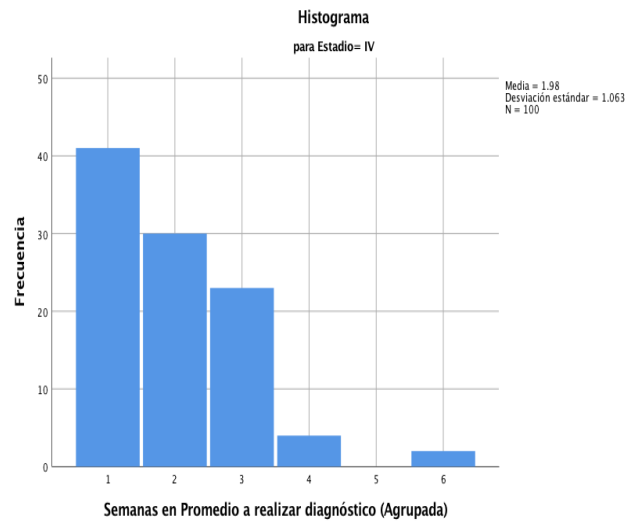
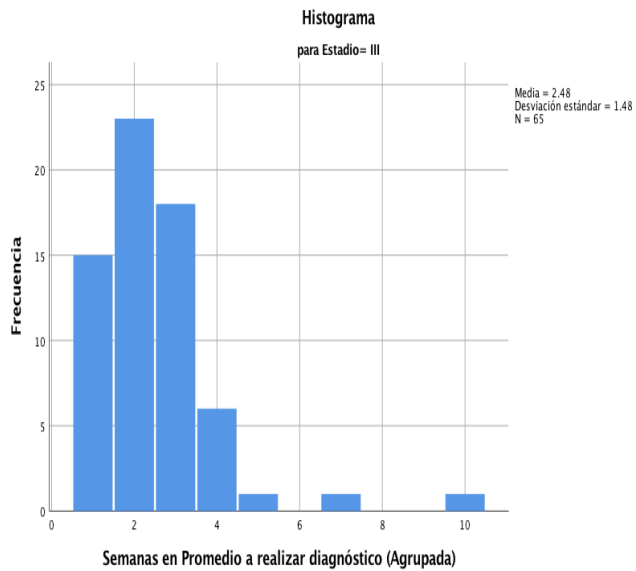
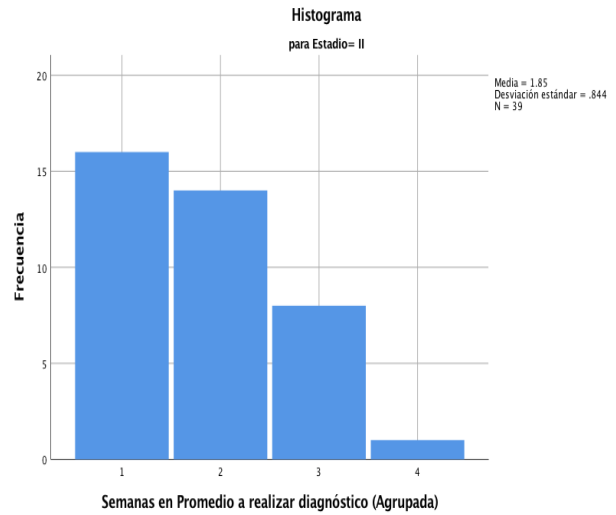
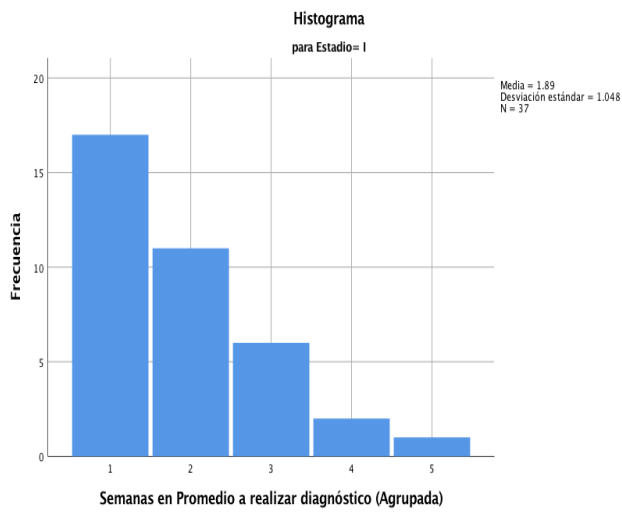
<b>Semanas Promedio a realizar diagnóstico en relación con estadio clínico</b>						
<b>Semanas en promedio a realizar diagnóstico</b>	<b>Estadio Clínico al momento del diagnóstico</b>					
		<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>	<b>IV</b>	<b>TOTAL</b>
<b>2-8 semanas</b>		17	16	15	41	89
<b>9-15 semanas</b>		11	14	23	30	78
<b>16- 22 semanas</b>		6	8	18	23	55
<b>23 a 29 semanas</b>		2	1	6	4	13
<b>30- 36 semanas</b>		1	0	1	0	2
<b>37 a 43 semanas</b>		0	0	0	2	2
<b>44- 50 semanas</b>		0	0	3	0	3
<b>Total</b>		<b>37</b>	<b>39</b>	<b>67</b>	<b>100</b>	<b>241</b>

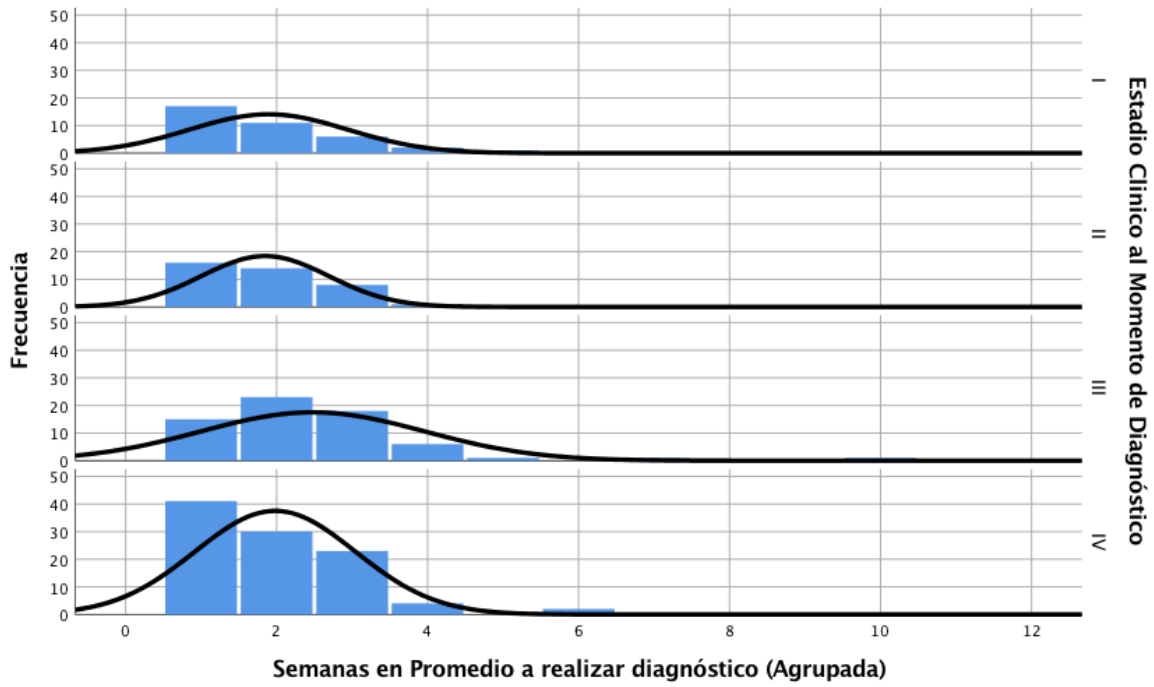


**TABLA 21. SEMANAS PROMEDIO EN RELACION A ESTADIO CLÍNICO**

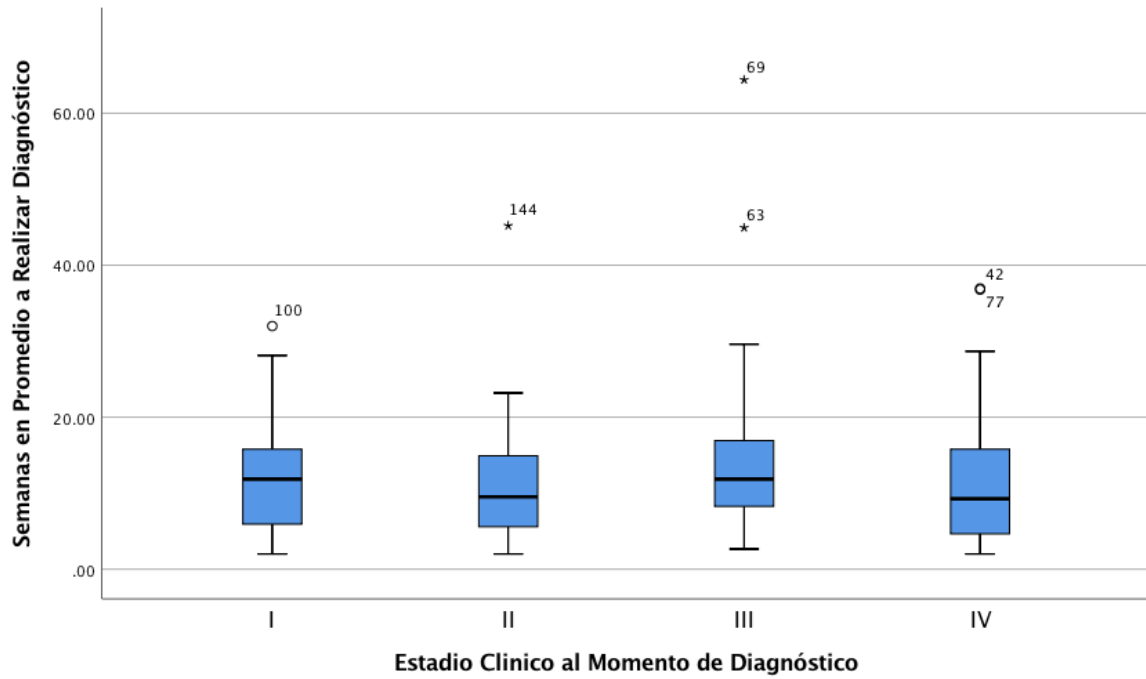
Estadio Clínico al Momento de Diagnóstico		Estadístico	Desv. Error	
Semanas en Promedio a Realizar Diagnóstico	I	Media	11.8633	1.14086
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	9.5557	
		Límite superior	14.1710	
	Media recortada al 5%	11.3778		
	Mediana	11.8667		
	Varianza	52.063		
	Desv. Desviación	7.21546		
	Mínimo	2.00		
	Máximo	32.00		
	Rango	30.00		
	Rango intercuartil	10.13		
	Asimetría	.914	.374	
	Curtosis	.531	.733	
	II	Media	10.8984	1.22627
95% de intervalo de confianza para la media		Límite inferior	8.4219	
		Límite superior	13.3749	
Media recortada al 5%		10.1192		
Mediana		9.5333		
Varianza		63.157		
Desv. Desviación		7.94715		
Mínimo		2.00		
Máximo		45.20		
Rango		43.20		
Rango intercuartil		9.53		
Asimetría		2.124	.365	
Curtosis		7.268	.717	
III		Media	13.9434	1.21470
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	11.5175	
		Límite superior	16.3694	
	Media recortada al 5%	12.8673		
	Mediana	11.8667		
	Varianza	97.383		
	Desv. Desviación	9.86830		
	Mínimo	2.67		
	Máximo	64.40		
	Rango	61.73		
	Rango intercuartil	8.83		
	Asimetría	2.569	.295	
	Curtosis	10.498	.582	
	IV	Media	11.0413	.73686
95% de intervalo de confianza para la media		Límite inferior	9.5792	
		Límite superior	12.5034	
Media recortada al 5%		10.4415		
Mediana		9.2667		
Varianza		54.296		
Desv. Desviación		7.36859		
Mínimo		2.00		
Máximo		36.93		
Rango		34.93		
Rango intercuartil		11.17		
Asimetría		1.125	.241	
Curtosis		1.548	.478	

## HISTOGRAMA 4. SEMANAS PROMEDIO DE DIAGNÓSTICO EN ESTADIO I,II,III Y IV.





**SEMANAS EN PROMEDIO A REALIZAR DIAGNÓSTICO (AGRUPADA)**  
 HISTOGRAMA 5. SEMANAS PROMEDIO EN RELACION A ESTADIO CLINICO DE LA ENFERMEDAD.  
 ELABORACIÓN PROPIA HJM 2018.



**SEMANAS PROMEDIO Y ESTADIO CLÍNICO DE LA ENFERMEDAD**  
 GRAFICA 12. SEMANAS PROMEDIO Y ESTADIO CLÍNICO DE LA ENFERMEDAD  
 ELABORACIÓN PROPIA HJM 2018.

## TIEMPO DE DIAGNÓSTICO EN RELACIÓN A VARIANTE HISTOLÓGICA DE LINFOMA

Se evaluó la relación existente entre la variante histológica de LNH y el tiempo de diagnóstico, los linfomas foliculares con una media de 15.85 semanas una mediana de 12 semanas; el rango mínimo fue de 2.27 semanas y el rango máximo fue de 36 semanas para realizar el diagnóstico de linfoma.

En los linfomas difusos la media fue de 12.21 semanas con una mediana de 11.20 semanas un rango mínimo de 2 semanas y un rango máximo de 64.40 semanas.

Los linfomas NK presentaron una media de 6.74 semanas, una mediana de 5.60 semanas, con un rango mínimo de 2 semanas y un rango máximo de 20 semanas.

Los linfomas del manto presentaron una media de 25.77 semanas, mediana de 19.20 semanas y un rango mínimo de 4.27 semanas y un máximo de 16.27 semanas.

Linfomas Plasmablasto presentaron una media de 25.77 semanas, mediana de 19.20 semanas, rango mínimo de 12.93 y rango máximo de 45.20 semanas.

En los linfomas marginales la media fue de 12.20 semanas, mediana de 11 semanas, rango mínimo de 2.40 semanas y rango máximo de 23.60 semanas.

Los linfomas anaplásicos presentaron una media de 5.09 semanas, mediana de 3.66 semanas, con un rango mínimo de 2.67 semanas y un rango máximo de 8.80 semanas.

Los linfomas tipo MALT presentaron una media 8.73 semanas, con una mediana de 8.73, rango mínimo de 2 y rango máximo de 15.47 semanas.

En linfomas de linfocitos pequeños se documentó una media de 11.16 semanas, con una mediana de 10.80 semanas, rango mínimo de 3.33 semanas y rango máximo de 19.73 semanas.

Los linfomas tipo Burkitt presentaron una media de 4.46 semanas, mediana de 4.46 semanas, rango mínimo de 4 semanas y rango máximo de 4.93 semanas.

En linfomas T periféricos la media fue de 12.72 semanas, mediana de 12.53, rango mínimo de 4.80 semanas y rango máximo de 20.67 semanas.

**TABLA 22. SEMANAS PROMEDIO EN RELACION A VARIANTE HISTOPATOLÓGICA DE LINFOMA**

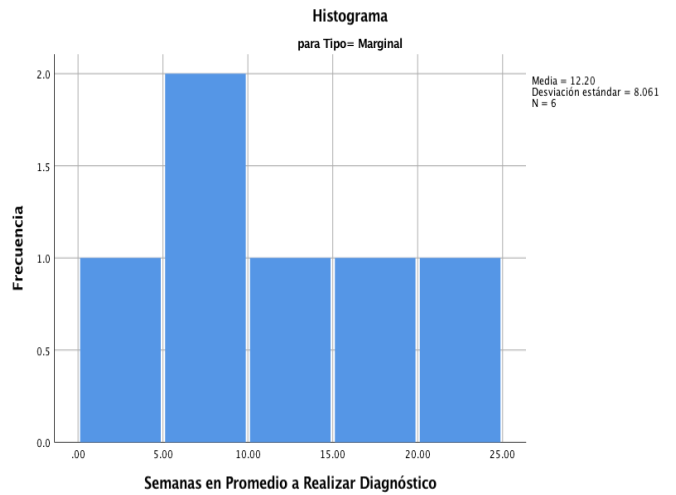
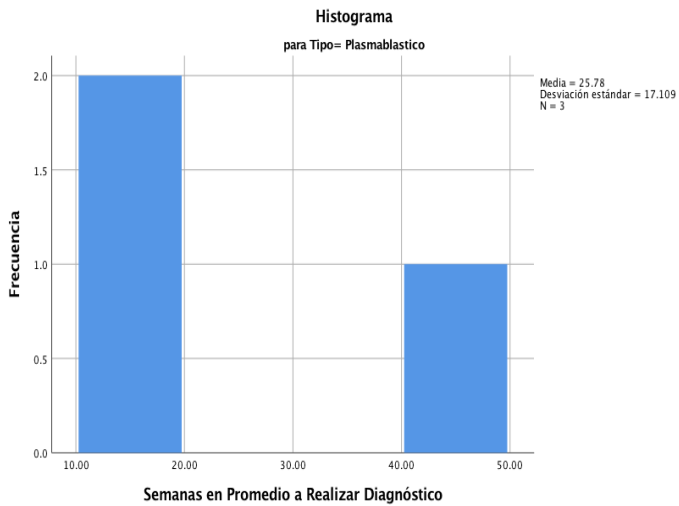
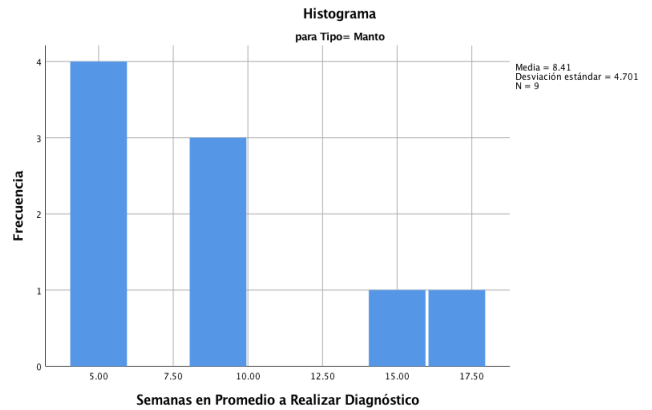
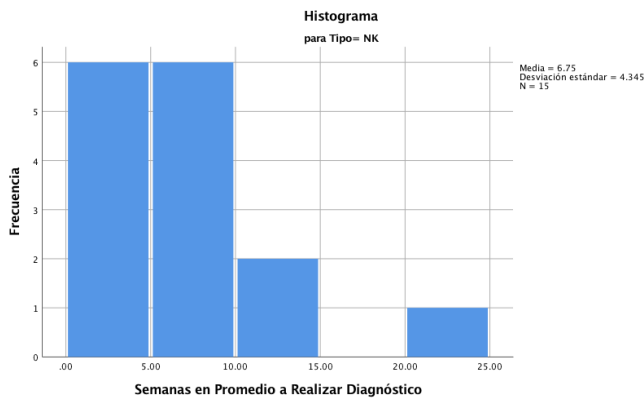
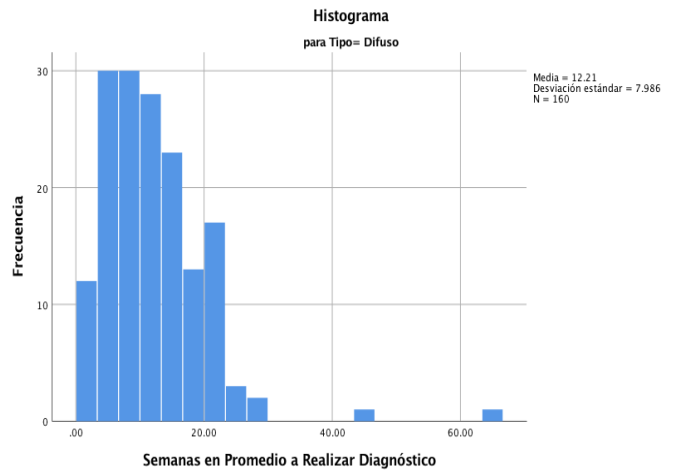
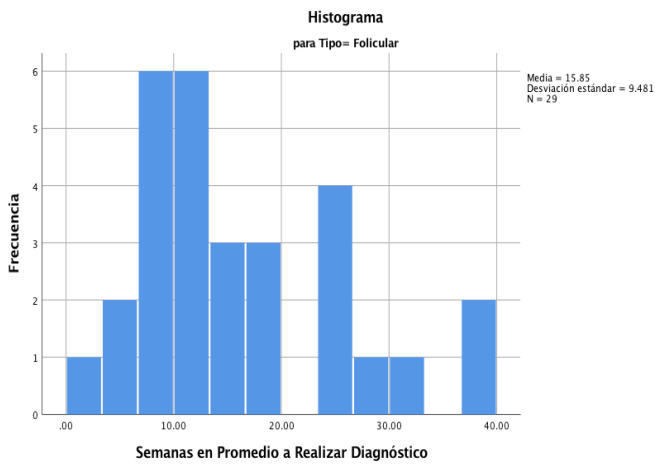
Variante de Linfoma		Estadístico	Desv. Error		
Semanas en Promedio a Realizar Diagnóstico	Folicular	Media	15.8529	1.76053	
		95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	12.2466	
			Límite superior	19.4592	
		Media recortada al 5%	15.4112		
		Mediana	12.0000		
		Varianza	89.885		
		Desv. Desviación	9.48076		
		Mínimo	2.27		
		Máximo	36.93		
		Rango	34.67		
		Rango intercuartil	14.73		
		Asimetría	.889	.434	
		Curtosis	-.081	.845	

Difuso	Media		12.2100	.63133
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	10.9631	
		Límite superior	13.4569	
	Media recortada al 5%		11.5907	
	Mediana		11.2000	
	Varianza		63.772	
	Desv. Desviación		7.98571	
	Mínimo		2.00	
	Máximo		64.40	
	Rango		62.40	
	Rango intercuartil		9.80	
	Asimetría		2.301	.192
	Curtosis		11.622	.381
	NK	Media		6.7467
95% de intervalo de confianza para la media		Límite inferior	4.3406	
		Límite superior	9.1527	
Media recortada al 5%			6.2741	
Mediana			5.6000	
Varianza			18.877	
Desv. Desviación			4.34476	
Mínimo			2.00	
Máximo			20.00	
Rango			18.00	
Rango intercuartil			4.00	
Asimetría			2.200	.580
Curtosis			6.092	1.121
Manto		Media		8.4148
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	4.8013	
		Límite superior	12.0284	
	Media recortada al 5%		8.2091	
	Mediana		8.4000	
	Varianza		22.100	
	Desv. Desviación		4.70104	
	Mínimo		4.27	
	Máximo		16.27	
	Rango		12.00	
	Rango intercuartil		7.73	
	Asimetría		.982	.717
	Curtosis		-.392	1.400
	Plasmablastico	Media		25.7778
95% de intervalo de confianza para la media		Límite inferior	-16.7246	
		Límite superior	68.2801	
Media recortada al 5%			.	
Mediana			19.2000	
Varianza			292.735	
Desv. Desviación			17.10949	
Mínimo			12.93	
Máximo			45.20	
Rango			32.27	
Rango intercuartil			.	
Asimetría			1.474	1.225
Curtosis			.	.

MALT	Media		8.7333	6.73333
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	-76.8218	
		Límite superior	94.2884	
	Media recortada al 5%		.	
	Mediana		8.7333	
	Varianza		90.676	
	Desv. Desviación		9.52237	
	Mínimo		2.00	
	Máximo		15.47	
	Rango		13.47	
	Rango intercuartil		.	
	Asimetría		.	.
	Curtosis		.	.
Linfocitos pequeños	Media		11.1667	3.47962
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	.0930	
		Límite superior	22.2404	
	Media recortada al 5%		11.1259	
	Mediana		10.8000	
	Varianza		48.431	
	Desv. Desviación		6.95925	
	Mínimo		3.33	
	Máximo		19.73	
	Rango		16.40	
	Rango intercuartil		13.43	
	Asimetría		.270	1.014
	Curtosis		-.409	2.619
Burkit	Media		4.4667	.46667
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	-1.4629	
		Límite superior	10.3962	
	Media recortada al 5%		.	
	Mediana		4.4667	
	Varianza		.436	
	Desv. Desviación		.65997	
	Mínimo		4.00	
	Máximo		4.93	
	Rango		.93	
	Rango intercuartil		.	
	Asimetría		.	.
	Curtosis		.	.
T periférico	Media		12.7200	2.93261
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	4.5778	
		Límite superior	20.8622	
	Media recortada al 5%		12.7185	
	Mediana		12.5333	
	Varianza		43.001	
	Desv. Desviación		6.55751	
	Mínimo		4.80	
	Máximo		20.67	
	Rango		15.87	
	Rango intercuartil		12.73	
	Asimetría		.024	.913
	Curtosis		-1.925	2.000

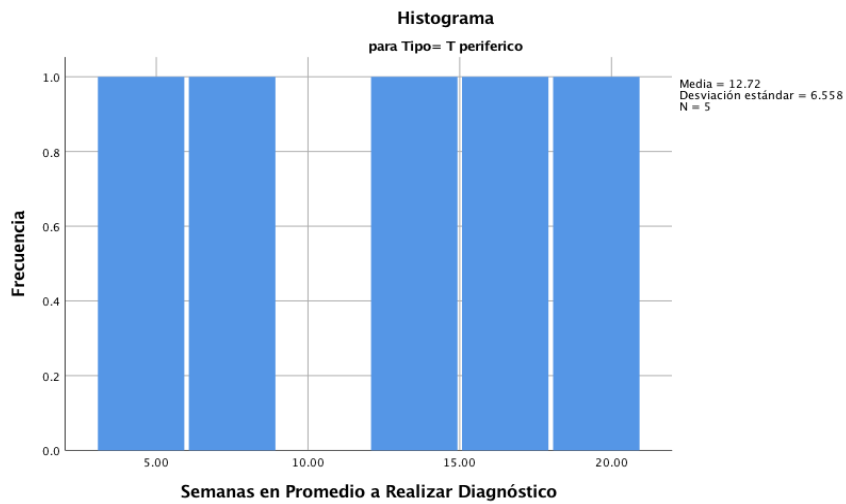
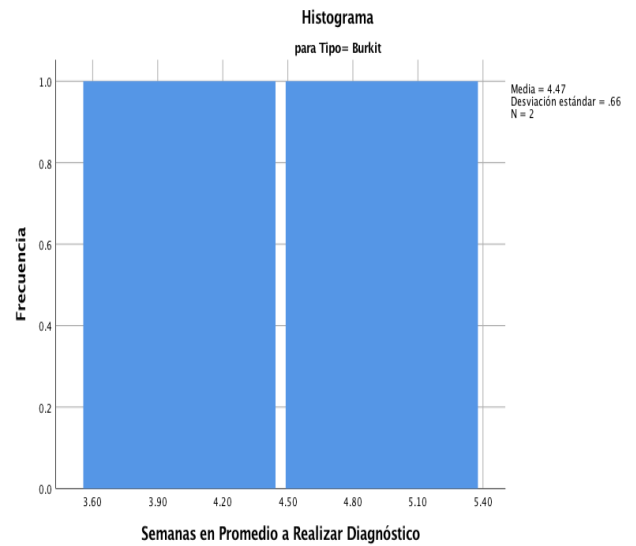
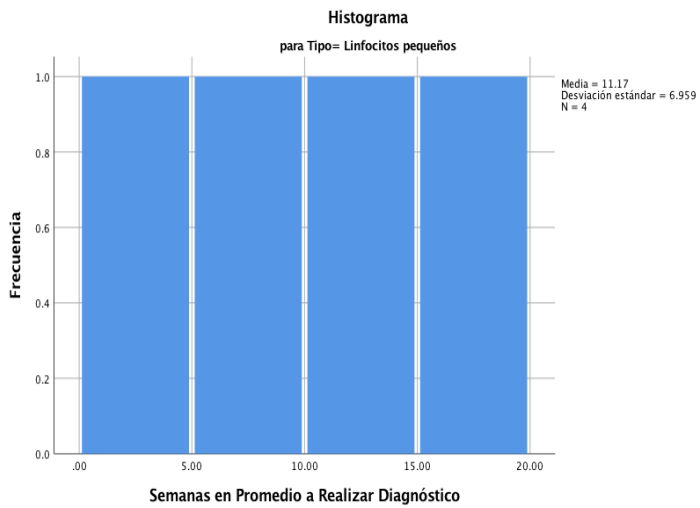
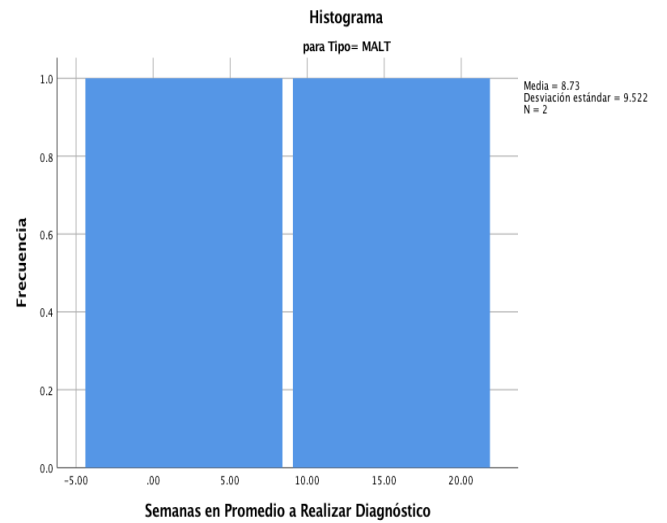
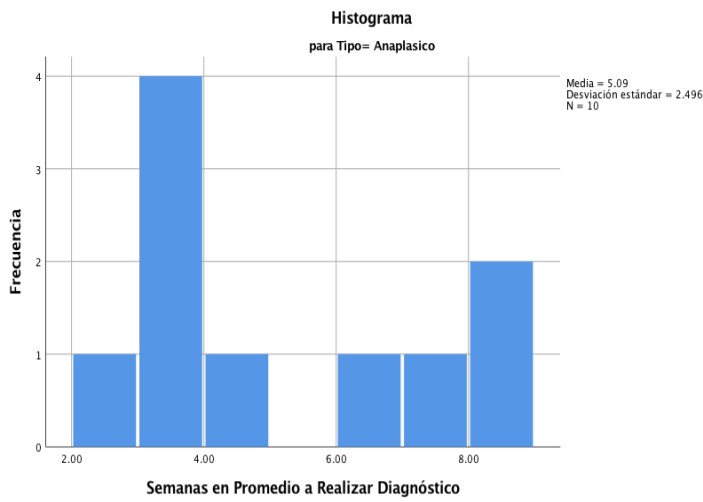
**TABLA 23. TABLA CRUZADA SEMANAS PROMEDIO EN RELACION A VARIANTE HIDTOPATOLÓGICA DE LINFOMA**

		SEMANAS PROMEDIO PARA DIAGNÓSTICO EN RELACIÓN A VARIANTE DE LINFOMA															
Semanas en promedio para Diagnóstico.		Folicular	Difuso	NK	Manto	Plasmablástico	Marginal	Anaplásico	MALT	Linfocitos pequeños	Burkit	Mucosis Fungoide	T Periférico	Plasmocítico	Linfoblástico	Total	
	<b>2-8 Semanas</b>	Recuento	5	54	11	4	0	2	8	1	1	2	1	2	0	0	91
		% Semanas	5.5	59.3	12.1	4.4	0	2.2	8.8	1.1	1.1	2.2	1.1	2.2	0	0	100
	<b>9- 15 Semanas</b>	Recuento	12	52	3	3	1	2	2	0	2	0	0	1	1	1	80
		% semanas	15	65	3.8	3.8	1.3	2.5	2.5	0	2.5	0	0	1.3	1.3	1.3	100
	<b>16- 22 Semanas</b>	Recuento	4	44	1	2	1	1	0	1	1	0	0	2	0	0	57
		% Semanas	7	77.2	1.8	3.5	1.8	1.8	0	1.8	1.8	0	0	3.5	0	0	100
	<b>23- 29 Semanas</b>	Recuento	5	7	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	13
		% semanas	38.5	53.8	0	0	0	7.7	0	0	0	0	0	0	0	0	100
	<b>30- 36 Semanas</b>	Recuento	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
% Semanas		50	50	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	100	
<b>37- 43 Semanas</b>	Recuento	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	
	% semanas	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	100	
<b>44- 50 Semanas</b>	Recuento	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	
	% Semanas	0	50	0	0	50	0	0	0	0	0	0	0	0	0	100	
<b>Total</b>	Recuento	29	160	15	9	3	6	10	2	4	2	1	5	1	1	248	
	% Semanas	11.7	64.5	6	3.6	1.2	2.4	4	0.8	1.6	0.8	0.5	2	0.4	0.4	100	

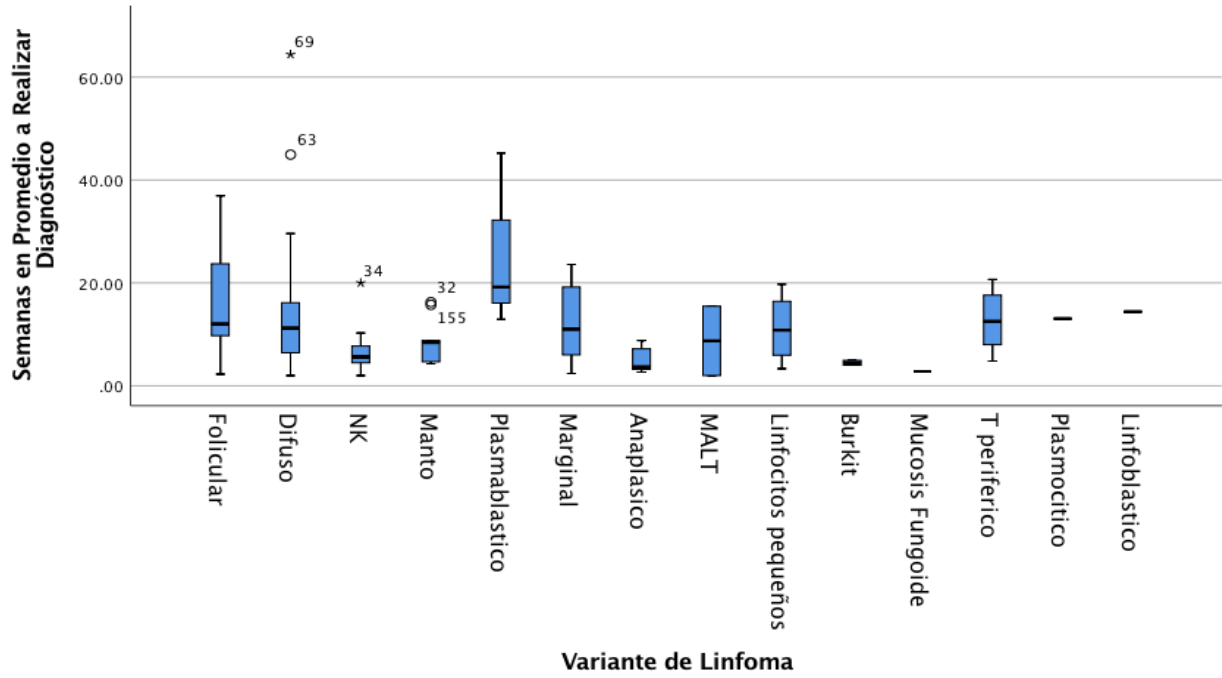


HISTOGRAMA 6. SEMANAS PROMEDIO EN RELACION A VARIANTE DE LINFOMA.  
ELABORACIÓN PROPIA HJM 2018.





HISTOGRAMA 6. SEMANAS PROMEDIO EN RELACION A VARIANTE DE LINFOMA. ELABORACIÓN PROPIA HJM 2018.



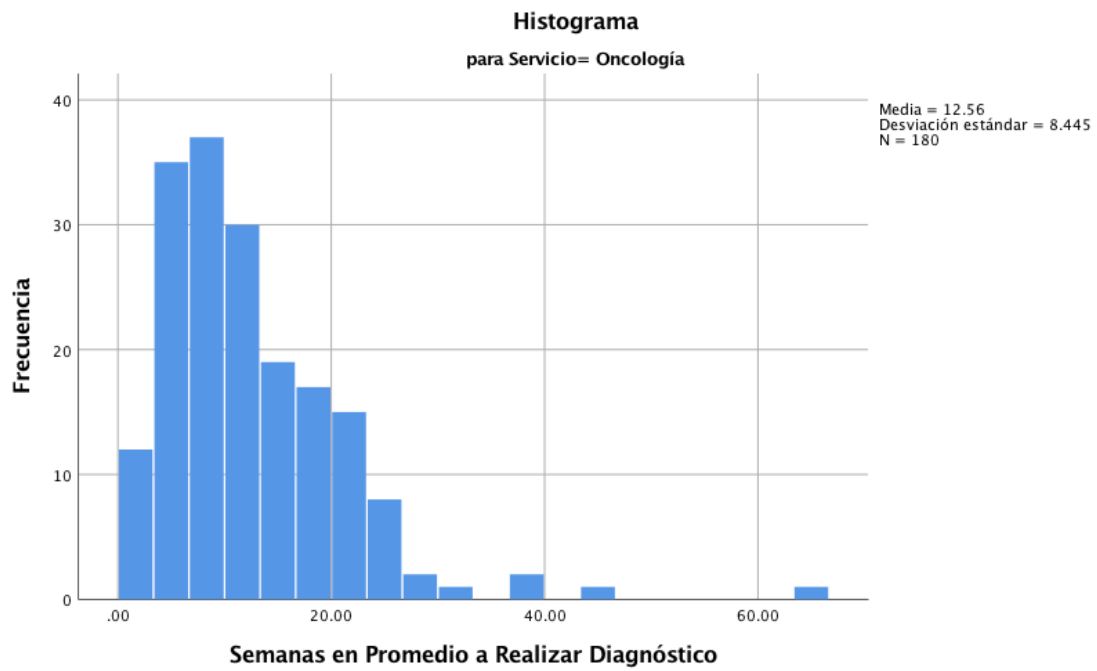
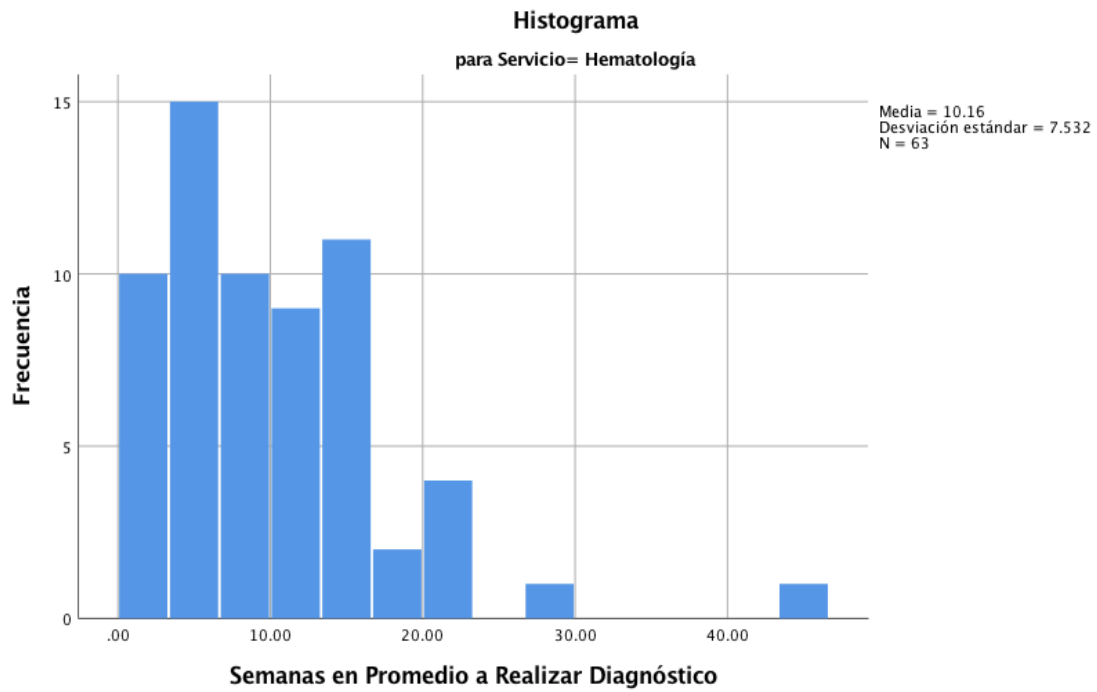
GRAFICA 13. SEMANAS PROMEDIO EN RELACION A VARIANTE DE LINFOMA  
ELABORACIÓN PROPIA HJM 2018.

## TIEMPO DE DIAGNÓSTICO EN RELACIÓN AL SERVICIO DE PROCEDENCIA

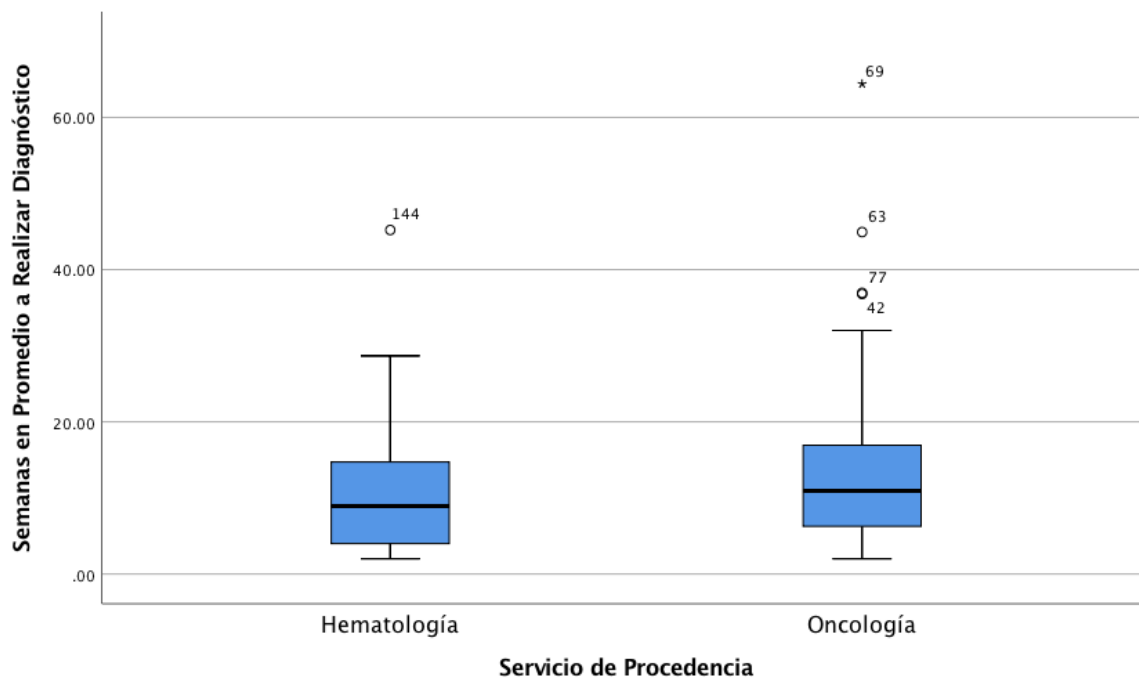
Se realizó la evaluación del tiempo de diagnóstico de linfoma en base al servicio de procedencia, estimando que para el servicio de hematología la media fue de 10.16 semanas, con una mediana de 8.93, un rango mínimo de 2 semanas y un máximo de 45.20 semanas. El servicio de oncología obtuvo una media de 12.56 semanas, mediana de 10.93 semanas, rango mínimo de 2 semanas y un rango máximo de 64.4 semanas.

**TABLA 24. TIEMPO DE DIAGNÓSTICO EN RELACIÓN AL SERVICIO DE PROCEDENCIA**

Semanas en Promedio a Realizar Diagnóstico	Servicio de Procedencia		Estadístico	Desv. Error	
	Hematología	Media		10.1608	.94894
95% de intervalo de confianza para la media		Límite inferior	8.2640		
		Límite superior	12.0577		
Media recortada al 5%			9.4436		
Mediana			8.9333		
Varianza			56.730		
Desv. Desviación			7.53194		
Mínimo			2.00		
Máximo			45.20		
Rango			43.20		
Rango intercuartil			11.07		
Asimetría			1.908	.302	
Curtosis			6.420	.595	
Oncología		Media		12.5637	.62942
		95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	11.3217	
			Límite superior	13.8057	
	Media recortada al 5%		11.8189		
	Mediana		10.9333		
	Varianza		71.310		
	Desv. Desviación		8.44451		
	Mínimo		2.00		
	Máximo		64.40		
	Rango		62.40		
	Rango intercuartil		10.67		
	Asimetría		2.024	.181	
	Curtosis		8.133	.360	



HISTOGRAMA 7. SEMANAS PROMEDIO EN RELACION A SERVICIO DE PROCEDENCIA.  
ELABORACIÓN PROPIA HJM 2018.



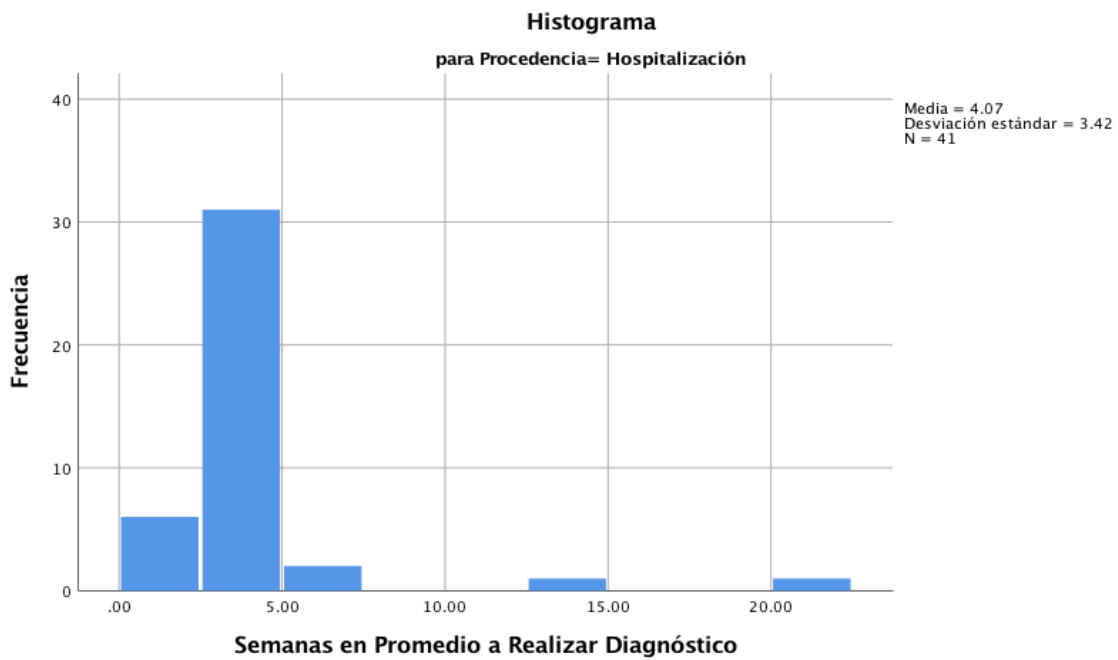
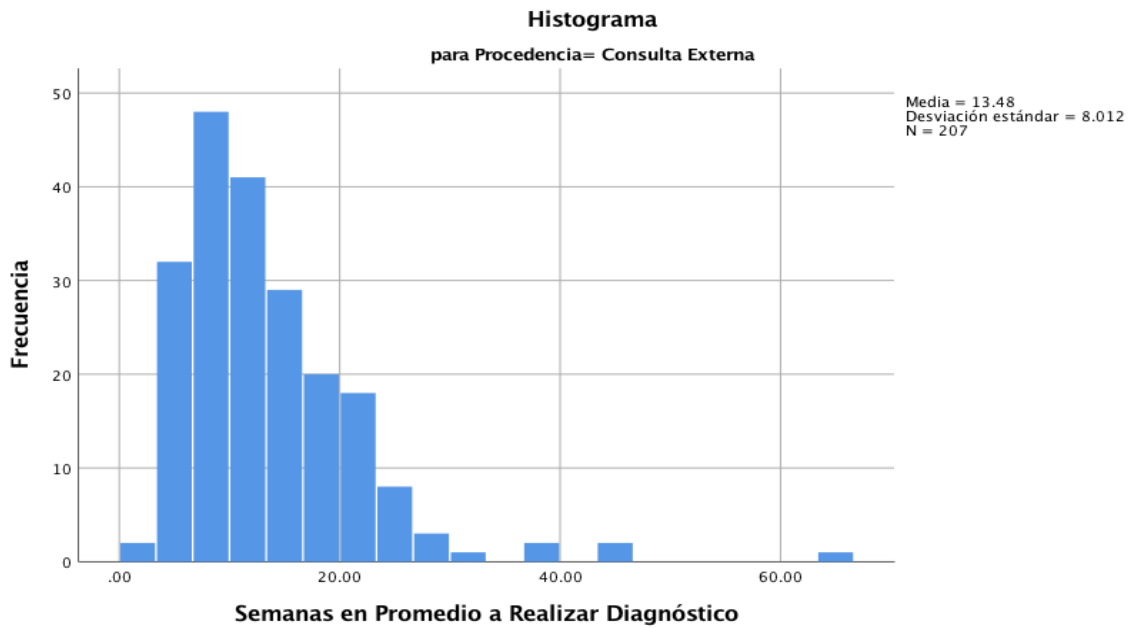
GRAFICA 14. SEMANAS PROMEDIO EN RELACION SERVICIO DE PROCEDENCIA  
ELABORACIÓN PROPIA HJM 2018.

## TIEMPO DE DIAGNÓSTICO EN RELACIÓN A SU ABORDAJE EN CONSULTA EXTERNA Y HOSPITALIZACIÓN.

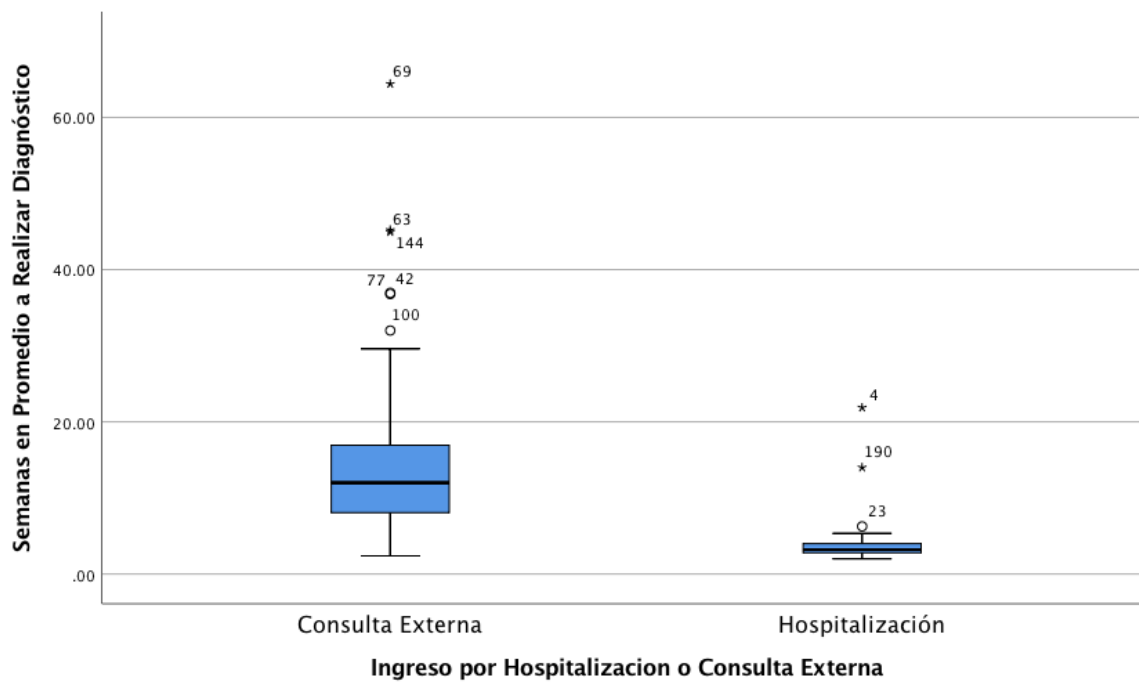
El tiempo de diagnóstico en relación con su abordaje en consulta externa u hospitalización mostro que la media en semanas por consulta externa para realización de abordaje y estadificación fue de 13.47 semanas con una mediana de 12 semanas, un rango mínimo de 2.4 semanas y un máximo de 64.4 semanas. Los pacientes con abordajes en hospitalización tuvieron media de 4.07 semanas con mediana de 3.20 semanas rango mínimo de 2 y rango máximo de 21.87 semanas.

**TABLA 25. TIEMPO DE DIAGNÓSTICO EN RELACIÓN A SU ABORDAJE EN CONSULTA EXTERNA U HOSPITALIZACIÓN.**

Ingreso por Hospitalizacion o Consulta Externa		Estadístico	Desv. Error		
Semanas en Promedio a Realizar Diagnóstico	Consulta Externa	Media	13.4763	.55688	
		95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	12.3784	
			Límite superior	14.5742	
		Media recortada al 5%	12.7053		
		Mediana	12.0000		
		Varianza	64.193		
		Desv. Desviación	8.01204		
		Mínimo	2.40		
		Máximo	64.40		
		Rango	62.00		
		Rango intercuartil	8.93		
		Asimetría	2.209	.169	
		Curtosis	9.121	.337	
	Hospitalización	Media	4.0748	.53419	
		95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	2.9952	
			Límite superior	5.1544	
		Media recortada al 5%	3.4360		
Mediana		3.2000			
Varianza		11.700			
Desv. Desviación		3.42047			
Mínimo		2.00			
Máximo		21.87			
Rango		19.87			
Rango intercuartil	1.33				
Asimetría	4.303	.369			
Curtosis	20.116	.724			



HISTOGRAMA 8. SEMANAS PROMEDIO EN RELACION A ABORDAJE POR CONSULTA EXTERNA Y HOSPITALIZACIÓN  
ELABORACIÓN PROPIA HJM 2018.



GRAFICA 15. SEMANAS PROMEDIO EN RELACION A ABORDAJE POR CONSULTA EXTERNA Y HOSPITALIZACIÓN. ELABORACIÓN PROPIA HJM 2018.



## DISCUSIÓN

El linfoma No Hodgkin representa el 90% de todos los linfomas a nivel mundial, la variante histológica más frecuente son los linfomas difusos de células grandes tipo B, siendo este una variante de alto grado, con comportamiento muy variado y presentaciones clínicas diversas, en cuanto a los linfomas de bajo grado o indolente el curso clínico de los mismo tiende a ser muy insidiosos y su diagnóstico puede representar un reto, al ser de progresión muy lenta.

Se estima que a nivel mundial existen 385741 casos, siendo la 12ª causa de cáncer más común y la 6ª causa de muerte por cáncer, según datos de GLOBOCAN 20112.

Se estiman tasas de supervivencia global a 5 años de 73% en caucásicos y 63% en afroamericanos, siendo estas modificadas por estadio clínico al momento del diagnóstico y e IPI.

40 – 70% de los linfomas se diagnostican en estadio III a IV, lo cual confiere un peor pronóstico, una menor supervivencia global a pesar del tratamiento. Para los linfomas diagnosticados en estadio I -II el pronóstico es mejor y las tasas de respuesta a tratamiento y supervivencia global son más altas.

No existen estudios o ensayos que describan el tiempo de diagnóstico de linfoma, la cohorte BRIGHTLIGHT describe el tiempo promedio de diagnóstico de cáncer en jóvenes y adolescentes, sin embargo, no se enfoca en cáncer en adultos ni al 100% en linfomas.

En los resultados de este estudio el tiempo de diagnóstico de tumor primario desconocido fue de 6 meses, y un promedio de 62 días para el diagnóstico de linfoma.

En el Hospital Juárez de México se estima que el tiempo de diagnóstico de linfoma es de 11.92 semanas, con un rango mínimo de 2 semanas. El promedio de semanas para el diagnóstico en base a la variante histológica son 15.85 semanas para los linfomas foliculares, siendo las variantes histológicas que mas tiempo tarda en realizar el diagnóstico y estadificación, seguido por los linfomas de tipo difuso con 12.21 semanas los linfomas tipo Burkitt tienen una media de 4.46 semanas para la realización de diagnóstico y estadificación, siendo los que se diagnostican de manera más rápida, sin embargo tiene relación con las manifestaciones clínicas más severas y el comportamiento agresivo de la enfermedad.

En relación a los estadios clínicos de la enfermedad II y IV fueron los que tuvieron semanas de diagnóstico en promedio más bajas, con 10.89 y 11.04 semanas respectivamente, no fue posible asociar el tiempo de diagnóstico como un factor predisponente para que la estadificación clínica fuese de mayor. Esto asociado a que la estadificación y el diagnóstico definitivo se hacen al mismo tiempo.

El abordaje diagnóstico por consulta externa obtuvo el mayor número de semanas en promedio para el diagnóstico de linfoma con una media de 13.37 semanas para consulta externa y 4.07 para los pacientes protocolizados en hospitalización.

Las semanas en promedio para los pacientes abordados en el servicio de oncología fue 12.56 semanas y 10.16 semanas para el servicio de hematología.

El tiempo de diagnóstico asociado a servicio y consulta externa fue similar entre hematología y oncología, puede concluirse que el promedio en semanas mayor para los pacientes abordados por oncología esta en relación a que la mayoría de los pacientes durante el periodo estudiado fuero abordados por este servicio.

## **CONCLUSIONES**

El tiempo de diagnóstico y estadificación para los linfomas de tipo No Hodgkin fue de 11,92 semanas.

No existe relación significativa entre el tiempo de diagnóstico y el estadio clínico final.

Si hay relación entre el tiempo de diagnóstico y la variante histopatológica de linfoma, ya que los linfomas mas indolentes ameritaron mayor numero de semanas para realizar el diagnóstico, lo pacientes con linfomas de alto grado fueron diagnosticados en menor tiempo.

No hay relación entre el servicio de procedencia y el tiempo de diagnóstico. No es evaluable ya que el numero de pacientes abordados por cada servicio no es similar.

Los pacientes abordados en hospitalización tuvieron el promedio más bajo en semanas para diagnostico, sin embargo, asociado a manifestaciones clínicas mas severas, estadios más avanzados de la enfermedad y linfomas de alto grado.

## Bibliografía

- Stephen M. Ansell. Non- Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and treatment. Mayo Clinic Proc. 2015; 90(8): 1152- 1163. (1)
- Shih- Sung Chuang. Lymphoma in Taiwan: Review of 1347 Neoplasms. Journal of the Formosan Medical Association 2016. Elsevier. (2)
- Herbert A. Diagnostic timeliness in adolescents and young adults with cancer: a cross- sectional analysis of the BRIGHTLIGHT cohort. Lancet Jan 29, 2018. (3)
- Armitage J. Non-Hodgkin Lymphoma. Lancet, Jan 30, 2017. (4)
- Manikkam J. Management of untreated advanced stage follicular lymphoma: Role of patient discernment. Elsevier. Oct 23, 2017. (5)
- Adams HJ. FDG PET/CT for detection of bone marrow involvement in diffuse large B- cell lymphoma: The Lugano Classification. J Clin Oncol 2014; 32: 3059. (6)
- Nueva Ley DOF 26-01-2017. (7)
- Última Reforma DOF 27-01-2017. (8)
- <http://globocan.iarc.fr/Pages/Map.aspx#>. (9)
- Hong J. Improved prognostic stratification using NCCN- and GELTAMO international prognostic index in patients with diffuse large B- cell lymphoma. Oncotarget. 2017, vol 8, (No. 54), pp: 92171-92182. (10)
- Sorigue M. Current prognostic and predictive factors in follicular Lymphoma. Ann Hematol. April 4, 2017. (11)
- Dührsen U. Positron Emission Tomography – Guided Therapy of aggressive Non-Hodgkin Lymphomas (PETAL) a Multicenter Randomized Phase III Trial. ASCO. July 11, 2018. Vol 3E. (12)
- Steven H. Swerdlow,<sup>1</sup> Elias Campo,<sup>2</sup> Stefano A. Pileri,<sup>3</sup> Nancy Lee Harris,<sup>4</sup> Harald Stein,<sup>5</sup> Reiner Siebert,<sup>6</sup> Ranjana Advani,<sup>7</sup> Michele Ghilmini,<sup>8</sup> Gilles A. Salles,<sup>9</sup> Andrew D. Zelenetz,<sup>10</sup> and Elaine S. Jaffe<sup>11</sup>THE UPDATED WHO CLASSIFICATION OF HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. (13)
- B. Coiffier, et CHOP Quimioterapia más Rituximab en comparación con CHOP solo en pacientes ancianos con linfoma difuso de células B grandes ", New

England Journal of Medicine 2002; 346: 235-42). (14)

- Brian C.-H. Chiu and Ningqi Hou Epidemiology and etiology of non-hodgkin lymphoma. 2015; 165:1-25 (15)
- The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 1993; 329: 987-94. (16)
- Lenz G, Dreyling M, Hoster E, et al. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). J Clin Oncol 2005; 23: 1984–92. (17)
- Zhou Z, Sehan LH, Rademaker AW, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. Blood 2014; 123: 837–42. (18)
- Solal-Celigny P, Roy P, Colombant P, et al. Follicular lymphoma International Prognostic Index. Blood 2004; 104: 1258–65. (19)
- Mamot C, Klingbiel D, Hitz F, et al. Final results of a prospective evaluation of the predictive value of interim positron emission tomography in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP-14 (SAKK 38/07). J Clin Oncol 2015; 33: 2523–29. (20)
- Tejeda Romero M, Milán Salvatierra A. 2017. "Epidemiología en Linfomas No Hodgkin en el Hospital Juárez de México En el periodo de Enero 2012 a Diciembre de 2016" (Tesis de Postgrado) Hospital Juárez de México, Ciudad de México. (21)