

94 11227  
Leg.



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

División de Estudios de Postgrado  
Instituto Nacional de la Nutrición  
Salvador Zubirán

ENFERMOS CON LINFOMA EN EL  
INNSZ: EXPERIENCIA CON  
PACIENTES HOSPITALIZADOS

## T E S I S

Que para obtener el Título de Especialista en:  
MEDICINA INTERNA

present

DR. JOSE ANTONIO VELASCO BARCENA

INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION  
SALVADOR ZUBIRAN  
SUB-DIRECCION DE ENSEANZA  
Mexico, D.F.

Profesor titular del curso:

Dr. Luis F. Uscanga Dominguez

Director de tesis Dra. Blanca Hernández



INNSZ

México, D. F.

Agosto de 1998

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

2652/18



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

# INDICE

Introducción	1
Justificación y Diseño	23
Material y Métodos	24
Análisis Estadístico	25
Definiciones Operacionales	26
Resultados	29
Discusión	38
Tablas	46
Gráficas	55
Bibliografía	62

# DEDICATORIA

A José Antonio y María Teresa, mis padres

**ENFERMOS CON LINFOMA EN EL INNSZ:  
EXPERIENCIA CON PACIENTES HOSPITALIZADOS.**

**INTRODUCCION:**

Se ha definido a los linfomas como la transformación neoplásica monoclonal de las células del tejido linfoide. Las 2 principales formas son los linfomas no-Hodgkin ( LNH ) y la enfermedad de Hodgkin ( EH ). A pesar de que estos 2 grupos infiltran el sistema reticuloendotelial, su comportamiento tanto clínico como biológico es diferente. De tal forma que se abordarán las dos enfermedades por separado (1,2).

**ENFERMEDAD DE HODGKIN:**

*Diagnóstico histológico:* Se basa en la presencia de células de Reed-Stenberg (células gigantes multinucleadas), cuyo origen ha sido motivo de controversia por décadas. Se han considerado a las células T, B, macrófagos, y dendríticas entre otras, como posibles precursores. Los hallazgos actuales sugieren que la mayoría de las células de Reed-Stenberg son células B derivadas de una población monoclonal (3). Los nódulos linfoides afectados por este tipo de linfoma se caracterizan por obliteración parcial o total de la arquitectura sinusoidal (1,2). La EH se subdivide en 4 tipos, que dependen de la composición celular, particularmente de variaciones en la proporción de linfocitos e histiocitos: 1) Predominio linfocítico, se asocia a un pronóstico relativamente bueno, se presenta con una incidencia del 2 al 10%, y se caracteriza por el predominio de linfocitos de

aparición normal. 2) Esclerosis nodular, con una incidencia del 40 al 80%, se caracteriza por la presencia de nódulos linfáticos y bandas de colágena. 3) Celularidad mixta, caracterizado por un infiltrado pleomórfico y una incidencia del 20 al 40%. 4) Depleción linfocitaria, asociados al peor pronóstico, con una incidencia del 2 al 15%, se caracteriza por la presencia de fibrosis pleomórfica. (1,2).

*Epidemiología, biología y patología molecular:* La EH muestra heterogeneidad en cuanto a la edad de presentación, sexo, geografía, estrato social y tipo histológico. Sin embargo es más frecuente en adultos jóvenes, y se ha descrito una presentación bimodal con picos a los 25 y 70 años. Su incidencia ha permanecido estable en las últimas décadas (1,2,3). El virus de Epstein-Barr (VEB) se asocia aproximadamente al 40% de los casos que ocurren en países desarrollados, y hasta un 90% en países en desarrollo (5). A este respecto el subtipo de celularidad mixta es más probable que se relacione al VEB que el subtipo de esclerosis nodular (14%), mientras que el subtipo de predominio linfocitario ha mostrado ser VEB negativo en la mayoría de las formas (3,4). Aunque el papel de VEB en la patogénesis de la EH no se ha determinado con claridad, una combinación de estudios morfológicos y bioquímicos han demostrado que en los casos de EH asociada a este virus, todas las células de Reed- Sternberg presentan un genoma del VEB típicamente monoclonal. La EH representa una entidad genotípicamente heterogénea, donde la infección de las células tumorales por el VEB representa la anomalía genética más

comúnmente detectada; y donde ésta asociación no define a un grupo diferente de EH, pero se presenta en diferentes subtipos histológicos ya mencionados (4,5).

*Cuadro clínico:* La presencia de linfadenomegalias cervicales o supraclaviculares, sin síntomas sistémicos asociados es la forma de presentación más frecuente. Hasta el 70% de los pacientes presentan crecimiento de nódulos linfoides superficiales, y debido a que éstos son generalmente no dolorosos, su detección se realiza cuando sus dimensiones son considerables. Aproximadamente un 60% presenta adenopatía mediastinal, detectada en ocasiones por primera vez en una radiografía de tórax. El crecimiento de los nódulos linfoides es variable; algunas lesiones permanecen estables por largos periodos de tiempo, y puede ocurrir regresión temporal y espontánea de algunos nódulos. Un 25% a 30% de los pacientes presentan síntomas sistémicos, de los cuales la fiebre (cualquier patrón) es el más frecuente, y puede estar asociada a diaforesis nocturna. La pérdida de peso ( mayor del 10% en 6 meses o menos) es común y se considera un síntoma de mal pronóstico. En ocasiones puede presentarse prurito (10%).

Otras presentaciones clínicas incluyen síntomas abdominales no específicos y síndrome de vena cava superior. La exploración física muestra nódulos linfoides cervicales o supraclaviculares aumentados de tamaño, seguidos en frecuencia de la afección mediastinal, mientras que la linfadenopatía generalizada se encuentra en la minoría de los pacientes. La esplenomegalia es poco frecuente y la hepatomegalia lo es aún menos.(1,2)

El patrón de diseminación difiere dependiendo del tipo histológico (1,2).

*Laboratorio:* La anemia es el hallazgo hematológico más significativo en el laboratorio. Generalmente la anemia que se presenta es leve, normocítica normocrómica y se acompaña de una cuenta normal o baja de reticulocitos. La cuenta leucocitaria y los eosinófilos suele estar elevados y puede presentarse monocitosis acompañada de neutrofilia, mientras que en solo una tercera parte de los casos se encuentra linfopenia. Aunque la anemia, la neutrofilia, y la linfopenia son menos frecuentes en la etapa I de la enfermedad no necesariamente reflejan su extensión (1,2).

La velocidad de sedimentación globular, los niveles séricos de cobre y la electroforesis de proteínas suelen estar elevadas y son de utilidad para evaluar la presencia de actividad de la enfermedad.

Los estudios del sistema inmune muestran un defecto en la inmunidad celular, mientras que la función humoral se afecta en forma mínima (1,2,3).

*Estratificación:* Una vez realizado el diagnóstico se establece la extensión anatómica de la enfermedad o estratificación. A este respecto Peters y cols en 1950 y 1958, introdujeron el concepto de establecer etapas en relación a la supervivencia de los pacientes dependiendo de la extensión de la enfermedad, siendo el diafragma el punto de referencia, ya que naturalmente divide al cuerpo en una mitad superior e inferior (1,2). En 1966 se estableció la clasificación de Rye, la cual agregaba una IV etapa de enfermedad diseminada. Posteriormente en 1971 se realizó el simposium de Ann Arbor, cuyo cambio más significativo fue la



demonstración de que la extensión contigua no tenía el mismo efecto pronóstico adverso en comparación con la enfermedad diseminada.

De esta forma se agregó la extensión extranodal (E) al sistema de estratificación (tabla 1) (17). Mientras que la invasión vascular es un criterio útil para determinar la agresividad de la enfermedad (aspirado de médula ósea) (1,2, 3) (tabla 1).

En 25% a 30% de los pacientes con etapas supradiaphragmáticas tempranas, se detecta afección infradiaphragmática durante laparatomía, no visible previamente mediante TAC o USG.

Actualmente la laparotomía es el método que con mayor precisión identifica lesiones ocultas en el abdomen, pero sin embargo se asocia a complicaciones como infecciones bacterianas graves, sangrado importante, por lo que se encuentra en desuso y se han evaluado otros estudios de gabinete como la resonancia magnética (RM), la tomografía con emisión de positrones (PET), así como centellogramas. Estos pueden ser utilizados para detectar afección a hueso, médula ósea, y discriminar entre fibrosis y linfoma activo durante el seguimiento. La TAC es el método de elección en la actualidad para la estratificación, con grandes promesas como son la PET, para la cual se requiere de una mayor experiencia clínica y confirmar su valor general en relación a su alto costo (3,6).

*Factores de riesgo:* Un factor muy importante aún no resuelto es la identificación temprana de pacientes de alto riesgo para falla al tratamiento. A éste respecto se han considerado factores como: 1) Etapa clínica: siendo el mejor pronóstico

para la enfermedad menos extensa. 2) Tipo histológico: con el mejor pronóstico para la variedad de predominio linfocítico y esclerosis nodular, y el peor para la depleción linfocitaria. 3) Masa tumoral: a éste respecto se ha asociado la presencia de una masa mediastinal voluminosa en la mayoría de las series, mayor de 10 cm, con un diámetro mediastinal en relación al de la caja torácica mayor a  $1/3$ , con una pobre respuesta a la radioterapia como única modalidad de tratamiento. 4) Síntomas sistémicos (clasificación B de la clasificación de Ann Arbor): la fiebre, diaforesis nocturna y pérdida de peso se asocian a un pronóstico más pobre que la ausencia de estos en cualquier etapa, siendo la fiebre y la pérdida de peso los de mayor importancia. 5) Edad: los pacientes mayores de 40 años al momento del diagnóstico tienen un peor pronóstico.

Por otro lado todos los autores coinciden en que el pronóstico es mejor para las mujeres que para los hombres. La anemia, neutrofilia y linfopenia tienen poca correlación pronóstica. Los niveles elevados de deshidrogenasa láctica (DHL) predicen una corta supervivencia.

Para el grupo europeo los 2 principales indicadores de supervivencia sin recaída fueron la ausencia de síntomas B y el número de áreas afectadas (>4 peor pronóstico) (1,2,3, 6,7).

La supervivencia en general se ve afectada por éstos factores, pero inclusive colocando todos juntos, el grupo con el peor pronóstico tiene una supervivencia del 55% a 5 años. Por el momento no parece existir un grupo característico para utilizar esquemas de tratamiento agresivos. Utilizando éstos parámetros clínicos

las investigaciones están en caminadas a minimizar o intensificar la terapéutica adecuada para cada paciente. *Tratamiento:* Se ha logrado una tasa alta de curación con tratamientos agresivos, lo que ha dado lugar a investigaciones dirigidas a las complicaciones a largo plazo así como la relación costo/beneficio y calidad de vida de esta enfermedad.

*Fase temprana e intermedia ( Estadio I, II A y B, III A ):* En la fase temprana el período a largo plazo de supervivencia (mayor a 10 años) libre de enfermedad se acerca al 90%, con una mortalidad menor al 10% secundaria a la EH. Por lo que tomando en cuenta que es difícil mejorar estos resultados, la meta va encaminada a disminuir la toxicidad; lo cual puede lograrse mediante una reducción tanto en la radioterapia como en la quimioterapia. Para evitar sobretratar a pacientes de muy bajo riesgo se deben definir claramente los factores de riesgo, de esta forma por ejemplo las mujeres con afección puramente cervical, en etapa 1A, con la variedad histológica de predominio linfocítico, parecen tener un riesgo bajo de afección infradiaphragmática. Estas mujeres pueden ser manejadas con radioterapia y sin quimioterapia, pero desafortunadamente solo el 10% de los casos reúne estas condiciones (3, 6, 7). Por ello la mayoría de los pacientes (90%) en etapas temprana e intermedia son tratados con radioterapia extensa o tratamiento combinado (radioterapia + quimioterapia).

A este respecto se han realizado diferentes estudios que comparan la radioterapia contra el tratamiento combinado, si bien la supervivencia sin recaída es mejor para el manejo combinado, tienen la misma sobrevida global para los dos grupos.

Shore (11) realizó una meta-análisis incluyendo 2999 pacientes manejados con terapia combinada, radioterapia localizada a las áreas afectadas, y radioterapia no localizada y observó que la supervivencia sin recaída es mejor para los pacientes con manejo combinado, seguido por la radioterapia no localizada y localizada, pero sin embargo no hubo diferencia significativa en la supervivencia global.

Así mismo la quimioterapia asociada a radioterapia parece tener un efecto antitumoral similar al que se observa al administrar cada una por separado, pero con menores complicaciones (1,2,6,10).

El manejo con quimioterapia en las fases tempranas puede permitir el control de la enfermedad infradiaphragmática, sin la necesidad de laparotomía exploradora. En cuanto al esquema de tratamiento óptimo en estos pacientes la mayoría de los grupos prefiere AVBD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina) o MOPP/ABVD sobre MOPP (mostaza nitrogenada, oncovin, prednisona, procarbazona) ya que el primero ha mostrado ser equivalente e inclusive superior en algunas series (3,7). Otros esquemas encaminados a disminuir la toxicidad son EVA (etoposido, vinblastina, adriamicina) y NOVP (novantrone, oncovin, vinblastina, prednisona) (3).

*Etapas avanzadas (Estadios III B, IV A y B):* La poliquimioterapia con 8 ciclos de MOPP o AVBD se considera el tratamiento de elección, se asocia con un 75% de remisión completa, y fallas al tratamiento de 50% a 5 años, siendo el esquema de AVBD preferido sobre el de MOPP o el de MOPP/AVBD debido a la menor

toxicidad hematológica y gonadal. Hasta el momento los estudios multicentricos no han logrado mejoría modificando estos esquemas.

Por lo que actualmente se estudian otras formas de tratamiento como el incrementar la dosis ya sea en forma escalonada en un intervalo constante de tiempo (estudio HD9) o aplicando la misma dosis en un tiempo más corto (Stanford V), o la aplicación de dosis secuenciales de agentes solos que han mostrado gran eficacia (en el Instituto de Cáncer en Milán), mediante las cuales se intenta mejorar la respuesta al tratamiento y disminuir su toxicidad en grupos seleccionados de pacientes. El papel de la radioterapia adicional aún permanece incierto y es motivo de estudio en la actualidad. Por lo que el tratamiento adaptado al riesgo del paciente puede contribuir a disminuir la toxicidad en grupos de bajo riesgo con factores de riesgo favorables.

La meta más importante en estos pacientes es aún la de lograr una mejor respuesta al tratamiento, ya que las remisiones a largo plazo aún no son satisfactorias, con recaídas cercanas al 30% (3, 6,7, 12,13).

*Complicaciones:* A medida que los pacientes con mejor respuesta al tratamiento se siguen por períodos más largos de tiempo, los efectos secundarios se han hecho aparentes. Estas complicaciones incluyen afección inmunológica, cardiovascular, pulmonar, tiroidea, disfunción gonadal, así como la más importante, que es el desarrollo de neoplasias secundarias.

Estas complicaciones resultan del daño tisular secundario a la radioterapia o quimioterapia, o del déficit inmunológico persistente relacionado al linfoma o a su tratamiento. (3,8).

Las complicaciones del tratamiento se dividen en agudas y crónicas:

**Agudas:** La toxicidad mayor, dada por la dosis es la mielosupresión. Y aunque las dosis mayores se han relacionado con mejoría en la supervivencia, éstas se asocian a mayores complicaciones. El factor estimulante de colonias puede atenuar la duración y la gravedad de la neutropenia, prevenir las infecciones, pero aún existe la duda si éste factor podrá permitir el uso de esquemas de tratamiento más intensivos en un grupo seleccionado de pacientes (8). La mayoría de las infecciones que se presentan en estos pacientes son secundarias a neutropenia inducida por el tratamiento. La presencia de efectos colaterales como caída del cabello, reacciones cutáneas, tos, náusea y vómito, se presentan a pesar de un control adecuado durante el tratamiento (1,8).

**Crónicas o tardías:** Las complicaciones de éste tipo secundarias a la radioterapia, se relacionan con la técnica y dosis empleada y son: neumonitis aguda, fibrosis pulmonar y mediastinal, pericarditis con tamponade y complicaciones neurológicas. Cuando se utiliza una dosis adicional aumenta el riesgo de mielodisplasia, leucemia aguda y tumores sólidos secundarios. La asociación de radioterapia y quimioterapia puede tener efecto aditivo a éste respecto (1,2,14).

Las complicaciones no malignas incluyen: 1) Disfunción inmunológica ya mencionada, cabe mencionar que no solo la quimioterapia produce inmunosupresión, sino que la radioterapia se ha asociado a linfocitopenia y

depresión inmunológica. 2) Infecciosas: tanto bacterias, como hongos, parásitos y virus muestran predilección por pacientes con EH, siendo las infecciones más frecuentes neumonía (37%-57%), bacteremia (25%-33%), infecciones cutáneas (5%-19%) y la meningitis (3%-13%). El *Streptococcus pneumoniae* (21%-32%), el *Staphylococcus aureus* (5%-19%) y el *Staphylococcus epidermidis* (4%-19%) son los agentes microbianos aislados en forma más frecuente. 3) Disfunción tiroidea: esta es de las complicaciones del tratamiento más frecuentes, ya que la tiroides está expuesta en forma directa a la radiación. El hipotiroidismo es la forma más frecuente de disfunción, con riesgo a 20 años de 50%, mientras que otros tipos de disfunción como la tiroiditis, o neoplasias tiroideas tienen un índice de 3% a 20 años. No se ha podido establecer una relación directa a éste respecto con la quimioterapia. 4) Cardiovascular: Puede afectar las tres capas cardíacas, tanto por radiaciones, como por quimioterapia.

Las complicaciones como infarto, enfermedad coronaria, pericarditis derrame pericárdico y tamponade están descritas y se relacionan tanto a la dosis total de radiación como a la superficie irradiada. La pericarditis aguda o crónica, asociada o no a derrame, es la complicación más común y se presenta en un 11-50% de los casos. Por otro lado el efecto cardiotoxico de la doxorubicina en pacientes tratados con EH, en los esquemas con AVBD o híbridos con MOPP/ABVD es poco frecuente dado que la dosis empleada es menor a la requerida para producir cardiotoxicidad. 5) Pulmonar: La neumonitis por radiación y la fibrosis pulmonar son las más comunes. Aproximadamente un 20% presentan cambios radiográficos a los 3 meses, pero cursan generalmente asintomáticos. Por otro lado la

neumotoxicidad relacionada a AVBD es secundaria al uso de bleomicina (dosis máxima 100 mg/m<sup>2</sup>), y el riesgo es mayor con terapia combinada, que con quimioterapia como único tratamiento. 6) Complicaciones digestivas: Dentro de estas se encuentran infecciones, gastritis, obstrucciones a nivel de intestino delgado o perforaciones, estando esta dos últimas relacionadas con la dosis de radiación administrada a la región paraaórtica. 7) Disfunción gonadal: La magnitud de este efecto depende de la dosis, el antineoplásico utilizado, y la edad del paciente al momento del tratamiento, se informa azoospermia hasta en 100% de los casos, con atrofia testicular en el 97%, mientras que en las mujeres la función gonadal se mantiene un poco más estable con 60% de amenorrea persistente.

Complicaciones malignas: Los pacientes con EH tiene un riesgo aumentado de desarrollar leucemia, principalmente leucemia aguda no linfoblástica (LANL), así como LNH, y tumores sólidos secundarios. La LANL y el síndrome mielodisplásico han sido observados hasta en un 10% a 10 años, siendo el riesgo mayor para los pacientes tratados con MOPP o híbridos de éste, y pueden estar asociados a la terapia combinada aunque en un 4.5%. Con pura radioterapia se presenta en el 0.2% a 15 años. En cuanto al LNH se presenta el 1-4% a 15 años, el riesgo es mayor en pacientes del sexo masculino, de edad avanzada, manejados con terapia combinada.

Por otro lado los tumores sólidos se presentan a partir del 5 año de la quimioterapia y aumentan con el tiempo a diferencia los anteriores que se presentan en el lapso de 1 a 14 años. El riesgo es de 10-15% a 15 años, y representan la complicación más importante en pacientes con larga sobrevida.



Generalmente estas neoplasias se encuentran en pulmón, mama, estómago, tiroides, hueso y piel (melanoma), siendo la radioterapia el principal factor de riesgo. Aunque estas neoplasias también se asocian a quimioterapia pero en menor grado, otras neoplasias como las del cartílago articular y los tejidos blandos se relacionan a ésta en forma más evidente (1,2,8,10,14).

Otro aspecto a considerar en estos pacientes, en relación tanto a las complicaciones médicas como psicosociales que se presentan es la calidad de vida relacionada con éstas. Las alteraciones en el contexto familiar son frecuentes y de gran importancia en pacientes con larga supervivencia. (14)

En general se logra una supervivencia sin enfermedad cercana al 90% por más de 10 años en los estadios tempranos, con una mortalidad menor al 10% secundaria a la EH, mientras que en la fase avanzada se observa una remisión completa del 75%, y sin fallas al tratamiento de 50% a 5 años. Después del tratamiento inicial 25-40% de los pacientes presentarán una recaída, siendo la mayoría de éstas en los primeros 3 a 4 años. En los pacientes con recaída, el lograr una nueva remisión depende en gran parte del estadio clínico al momento de ésta, siendo cercana al 80%, con una supervivencia sin enfermedad del 50% a 5 años para los estadios tempranos, mientras que para los avanzados la remisión se logra en el 50%, y la supervivencia sin enfermedad a 5 años es del 15% (1).

La supervivencia en general se ve afectada por factores clínicos de mal pronóstico, llegando a ser a del 55% a 5 años, y aunque no parece existir actualmente un grupo característico para utilizar esquemas de tratamiento

agresivos. Utilizando éstos parámetros clínicos las investigaciones están en caminadas a minimizar o intensificar la terapéutica adecuada para cada paciente. La enfermedad de Hodgkin por lo tanto es curable en todas sus etapas, para lo cual se debe realizar un adecuado diagnóstico, estratificación, una consideración precisa de los factores pronósticos adversos, e individualizar el tratamiento. Para todos los pacientes el tratamiento dado con fines curativos es obviamente la meta. Pero un resultado exitoso dista aún de ser uniforme, y necesitan desarrollarse nuevos programas de tratamiento para manejar a aquellos pacientes que anticipadamente responden de manera inadecuada a los protocolos convencionales. De esta manera se obtendrá una respuesta más favorable en su manejo, y mejorarán las complicaciones tanto a corto como a largo plazo (3,14).

#### **LINFOMAS NO HODGKIN**

De los años 1993 a 1996 los linfomas ocuparon el 4o lugar de las neoplasias malignas en México (4.1%), con 10 948 casos, y tomando en cuenta únicamente el año de 1996 ocuparon el 6o lugar (4.2%) con 3537 casos.

Los LNH representan el 5% de las causas de cáncer de reciente diagnóstico, pero son la 5a causa de muerte por cáncer en gente joven en los EU (16).

Los LNH presentan retos diferentes, y la necesidad de estrategias de tratamiento alternativas es evidente dado que existen 3 categorías clinicopatologicamente diferentes, tomando en cuenta la clasificación de la Working Formulation (17). Una con un curso indolente, denominada de lenta progresión en la cual la arquitectura del nodo es reemplazada por folículos neoplásicos que contienen

predominantemente células linfoides pequeñas o mixtas. Mientras que el otro grupo cursan con una enfermedad más agresiva, con deterioro rápido asociado a un reemplazo del nodo en todos sus componentes por blastos primitivos grandes, pero con mayor probabilidad de respuesta al tratamiento (15,16).

*Etiología:* A diferencia de la EH, los LNH tienen un origen celular derivado de las células B en un 90% y de las T en 10%. Tanto los factores ambientales como las alteraciones genéticas hereditarias pueden participar en la formación de alteraciones cromosómicas irreversibles relacionadas al LNH. Las mutaciones cromosómicas como traslocaciones, deleciones, o sustituciones parecen estar relacionadas al LNH a través de la transformación o pérdida de genes críticos en la regulación del crecimiento y diferenciación (15). Se ha implicado una etiología viral, principalmente en pacientes con inmunodeficiencias asociado al VEB. El ejemplo más claro de la interrelación entre factores ambientales y genéticos lo constituye el linfoma de Burkitt, el cual es un tumor que afecta principalmente a niños y tiene una forma de presentación endémica (en Africa) y otra no endémica (en America) (19). La identificación de la anomalía citogenética 14q+ en este tipo de linfoma en 1972, llevó a la descripción de la traslocación 8;14 en 1976 (15,16,18). Más de 70% de pacientes con LNH de células B tienen una anomalía estructural que involucra el locus del gen para las inmunoglobulinas de cadena pesada (14q32). La mayoría de los linfomas de Burkitt se asocian a una traslocación del protooncogen c-myc en el cromosoma 8 (15,16).

*Epidemiología:* El LNH es más común en hombres con una relación 2:1 hasta 3.5:1, son más frecuentes en adultos, su presencia aumenta progresivamente con

la edad, y su incidencia va en incremento, en parte por el desarrollo de LNH en pacientes con SIDA (15).

*Clasificación:* En los 50s Rappaport desarrolló una clasificación basada en los patrones de crecimiento y la citología de los linfocitos. Este esquema fue muy utilizado por su reproducibilidad y sencillez pero ha sido reemplazado con el paso del tiempo por esquemas que reflejan los avances en la inmunología celular. Hasta 1994 la clasificación del " Grupo de Trabajo Internacional" se utilizó en un intento de proporcionar una clasificación morfológica con implicaciones pronósticas (tabla 2) (16,17). Pero ésta tiene sus limitaciones dado que es una clasificación morfológica, separando linfomas biológicamente relacionados, y agrupando otros no relacionados, así mismo no incluye el reconocimiento de otras entidades, como la leucemia linfocítica crónica, el linfoma monocitoide de células B, el linfoma de mucosas asociado a tejido linfoideo (MALT), y el linfoma de las células del manto que corresponde al linfoma centrocítico de acuerdo a la clasificación de Kiel (17). Por lo que posteriormente en 1994 se estableció la clasificación conocida como REAL (Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms), que engloba a todas las neoplasias linfoides. Esta clasificación incluye entidades clínicas y patológicas no utilizadas en esquemas previos y emplea estudios inmunológicos y citogenéticos específicos para caracterizar las diferentes neoplasias (23).

En cuanto a la estadificación, la clasificación de Ann Arbor sigue teniendo lugar, pero debe adaptarse a cada paciente. Tomando en cuenta la clasificación del Grupo de Trabajo Internacional, se han dividido en linfomas de bajo, intermedio

y alto grado de malignidad (tabla 2), lo cual aunado a la etapificación del paciente es de suma importancia para decidir el tratamiento (16,17).

*Cuadro clínico:* El LNH en pocas ocasiones es localizado, cursa frecuentemente con afección extranodal, abdominal, y de la médula ósea, mientras que la afección a mediastino y los síntomas B son poco frecuentes. En más de dos terceras partes de los pacientes la enfermedad se presenta como linfadenopatía persistente no dolorosa, con afección de la región cervical y supraclavicular. Los síntomas B son poco frecuentes en comparación con los pacientes con EH, y se presentan en el 25 % de los casos. Sólo un 20% presenta afección mediastinal, un 15 % a 25 % tienen presentaciones extranodales, y ésta se ha reportado hasta de 50% en países europeos. Los sitios de afección extranodal más frecuentes son el tracto gastrointestinal y la nasofaringe, otros sitios son piel, hueso, tiroides, mama, pulmón, testículos y cerebro.

Puede manifestarse como síndrome de vena cava superior, dolor abdominal inespecífico, obstrucción o perforación intestinal, sangrado de tubo digestivo, parálisis de nervios craneales, masa abdominal, renal, testicular, ovárica y obstrucción ureteral (15,16,17).

*Laboratorio:* Las citopenias significativas son raras a menos que exista afección extensa de la médula ósea, se puede presentar anemia en un 42% de los casos. Existen presentaciones metabólicas poco usuales como hiperuricemia e insuficiencia renal (8,15).

*Estratificación:* Dentro de la evaluación clínica al igual que para la EH, debe realizarse una adecuada estratificación, para lo cual la clasificación de Ann Arbor

(tabla 1) sigue teniendo lugar, pero debe adaptarse a cada paciente, tomar en cuenta el tipo histológico del linfoma y los factores de riesgo del paciente ya que estas dos últimas tienen importante implicación pronóstica. (17).

*Factores pronósticos:* En la actualidad con el uso de quimioterapia combinada, se ha modificado de modo substancial el manejo de los pacientes en estadios intermedios y avanzados, lo que ha centrado la atención en la identificación de factores de riesgo para delinear variables pronósticas. Ya que a pesar de que se logran remisiones del 60-80%, existen recaídas hasta en el 50% de los casos .

A este respecto la presencia de síntomas B, múltiples sitios de afección extranodal, infiltración a MO, masa tumoral mayor a 10 cm han demostrado afectar de manera adversa la frecuencia y la duración de la remisión, llegando a disminuir la supervivencia libre de enfermedad a 30% a 5 años en pacientes con infiltración a MO o SNC al momento del diagnóstico.

Al igual que en la EH los niveles altos de DHL, y beta 2 microglobulina (>3 mg/L) predicen un mayor número de recaídas. Siendo en general la evaluación de este punto similar al de la EH ya mencionada. (1,2,19)

*Tratamiento: LNH de bajo grado:* Representan el 25 a 35%, y alcanzan supervivencias que pasan los 10 años, por lo que se consideran linfomas de buen pronóstico, pero los pacientes con enfermedad avanzada en su mayoría no pueden ser curados (15). Una característica de este tipo de linfomas es la transformación histológica, lo cual ocurre en el 10 al 40% de los casos, el riesgo de que se presente aumenta con el tiempo. Una vez que se presenta se caracteriza por un curso rápido con una supervivencia menor a un año, la remisión se

logra en muy pocos pacientes (16,17). Otra característica es la remisión espontánea la cual se ha descrito hasta en el 20% de los linfomas indolentes (15,17). Por lo que clínicamente el manejo va dirigido a las etapas avanzadas, aunque la respuesta y el riesgo de recaída son mayores. Los pacientes en estadio IA o IIA de Ann Arbor representan el 6 al 20% de los casos, el manejo actual de éstos es la radioterapia, con la cual se logran supervivencias mayores a 10 años hasta en el 85% de los casos. La mayoría de las recaídas ocurren fuera del campo de radiación. El papel del uso de quimioterapia aunado a radioterapia no está bien establecido a la fecha y se encuentra en estudio (17).

Por otro lado la mayoría de los pacientes al momento del diagnóstico cursan con enfermedad diseminada (Etapa III y IV). El tratamiento de la enfermedad avanzada en linfomas de bajo grado es controversial por la aparente incapacidad de la quimioterapia agresiva para curar a los pacientes, con recaídas a 5 años de 50% y a 10 años de 70%. Por ello, algunos autores proponen vigilar y esperar a la aparición de síntomas para iniciar tratamiento, siendo éste requerido generalmente en un lapso de 3 años. Se han utilizado esquemas de tratamiento como el de CVP (ciclofosfamida, vincristina y prednisona), COPP (ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisona), CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona), ChP (clorambucil, prednisona), lográndose una supervivencia a 5 años de 44% con CHOP y 40% con ChP. Por lo que el LNH de bajo grado presenta en las primeras

etapas (I,II de Ann Arbor) un curso indolente con larga supervivencia, sin tratamiento o con mínimo tratamiento (20% de los casos), mientras que los

pacientes con estadio IV de Ann Arbor, que representa la mayoría de los casos no pueden ser curados con la terapia convencional (16,17).

*LNH de grado intermedio:* Con los diferentes esquemas en etapa II a IV, se ha logrado una respuesta completa en el 70% de los casos, con supervivencia a 5 años de 48% a 66%. A pesar de que se han intentado diferentes esquemas de tratamiento de primera generación como CHOP, BACOP (bleomicina, adriamicina, ciclofosfamida, vincristina, prednisona) y COMLA (ciclofosfamida, vincristina, methotrexate, A. folínico, ARA-C) (el primero seguido de radioterapia parece ser el más utilizado), esquemas de 2a generación (COP-BLAM {vincristina, bleomicina, adriamicina, ciclofosfamida, prednisona, procarbazona}, m-BACOD {ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, bleomicina, methotrexate, dexametasona} ) y tercera generación (MACOP-B {ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, methotrexate, bleomicina, prednisona, cotrimoxazole-F, ketoconazol} ) tienen índices de curación similares a los de primera generación (75 a 88%) y una supervivencia sin enfermedad de 50 a 65%, pero se asocian a una mayor toxicidad con mortalidad de 5 a 10%. Aún se encuentra bajo estudio el esquema adecuado para tratar a estos pacientes (15,16,18). Siendo de gran importancia como ya se ha mencionado establecer los factores de riesgo para identificar pacientes con mala respuesta y recaídas frecuentes. Ya que inclusive algunos autores proponen el trasplante de MO para pacientes con LNH de grado intermedio de malignidad y con factores de mal pronóstico. Aunque existe controversia en cuanto a la significancia específica de estos factores así como de los diferentes esquemas de tratamiento (16).



*LNH de grado alto:* Tienen un comportamiento altamente agresivo por lo que se manejan con métodos alternos. Representan el 5% de los LNH, y actualmente se encuentran en estudio diferentes esquemas de tratamiento con dosis altas, asociado a quimioterapia intratecal para casos específicos, sin radioterapia, con índice de curación de 45 a 84% y sobrevida sin enfermedad a 5 años de 33 a 60% (15,16).

Se han utilizado modificadores de la respuesta biológica como el interferon, cuyo efecto antitumor no esta bien determinado.

Por otro lado el trasplante de MO se ha utilizado, lográndose los mejores resultados en pacientes con mínima enfermedad antes del procedimiento, con un 30-50% de respuesta en pacientes con recaída sensible a quimioterapia vs un 0-15% en pacientes con recaída resistente. Aún existe controversia en cuanto al momento de su realización, así como la fuente de la MO, y el esquema de preparación (15,16).

*Complicaciones:* Aunque no están tan bien establecidas como en la EH, parecen ser similares, y dependen en parte de la terapia utilizada. (15,16,17).

El pronóstico varía dependiendo del estadio y el grado de malignidad del tumor, observándose una supervivencia global del 100% a 5 años, y libre de enfermedad del 60-80% en el mismo lapso, en pacientes con LNH de bajo grado en estadios tempranos, en los cuales inclusive se reportan remisiones espontaneas mayores de un año hasta en el 23% de los casos. En la enfermedad avanzada de los linfomas de bajo grado se logran remisiones del 85%, con recaídas a 5 años de 50% y a 10 años de 70%. Los linfomas de grado intermedio de malignidad en

etapa II a IV, presentan remisiones completas en el 70-80 % de los casos, con sobrevida a 5 años de 48% a 66%, mientras que en los grados avanzados de malignidad, el índice de curación es de 45 a 84% y la sobrevida sin enfermedad a 5 años de 33 a 60% (15,16). Por otro lado es importante al igual que en la EH tomar en cuenta los factores de riesgo ya mencionados, ya que la presencia de éstos condiciona periodos más cortos de remisión y de sobrevida sin enfermedad, llegando a disminuir esta última a 30% a 5 años en pacientes con infiltración a MO o SNC al momento del diagnóstico.

Al igual que los pacientes con EH es importante identificar al subgrupo de pacientes con factores pronósticos adversos que cursan con un mayor número de recaídas, complicaciones asociadas a esquemas de tratamiento más agresivos, hospitalizaciones frecuentes, con un mayor costo y complicaciones a largo plazo. Mientras que por otro lado existe todavía un largo camino por recorrer en cuanto al tratamiento adecuado en las formas avanzadas de esta enfermedad.

## **JUSTIFICACION**

Dentro de los padecimientos hematológicos los linfomas son causa frecuente de hospitalizaciones principalmente para establecer el diagnóstico, iniciar tratamiento y manejo de sus complicaciones. Existe un grupo de pacientes que cursan con mal pronóstico, en base a una mala respuesta al tratamiento inicial, con mayor índice de recaídas, hospitalizaciones frecuentes, así como complicaciones a corto y largo plazo, que influyen en la calidad de vida de estos pacientes, y representan altos costos hospitalarios. Así mismo los pacientes con linfoma que se hospitalizan cursan con mal pronóstico, comparado con los que no se hospitalizan, tomando en cuenta que los pacientes manejados por consulta externa que no requieren hospitalización, llevan un curso favorable, con vigilancia y manejo por el servicio de hematología del Instituto. Mientras que los pacientes hospitalizados, los cuales son seguidos y manejados por el servicio de Medicina Interna en conjunto con hematología, generalmente cursan con recaídas, complicaciones del tratamiento o de la misma enfermedad. Es necesario conocer las características, curso clínico y pronóstico de los enfermos que se hospitalizan en el Instituto, con el fin de intentar identificar a los pacientes de mal pronóstico, y eventualmente mejorarlo, modificando aquellos factores de riesgo susceptibles en nuestra población.

## **DISEÑO**

Serie de casos retrospectiva y un estudio de casos y controles .

## **METODOS**

Se identificaron a todos los pacientes con diagnóstico de linfoma hospitalizados desde el primero de enero de 1990 hasta mayo de 1995, a través de las listas de diagnóstico del Departamento de archivo clínico. Se incluyeron únicamente los pacientes que fueron hospitalizados en dicho lapso y no los pacientes que se manejaron en consulta externa o en estancia corta. Se revisaron los expedientes y se corroboró el diagnóstico. Se excluyeron a los pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. De cada expediente se anotaron variables demográficas, clínicas, de laboratorio y gabinete, tratamiento recibido, evolución de la enfermedad hasta la última consulta, y en un grupo de enfermos con LNH seleccionado al azar, se realizó un análisis de los costos directos por hospitalización, tomados de la lista de diagnósticos de egreso del Hospital.

Los datos se almacenaron en una hoja diseñada exprofeso. Se elaboró una hoja anexa para obtener los costos directos de la hospitalización que fueron proporcionados por cuentas corrientes. Los datos se registraron en una base de datos en el programa Dbase II.

## **ANALISIS ESTADISTICO**

*Descriptivo:* Se calcularon medias, modas, medianas, desviación estándar, y límites mínimo y máximo.

*Inferencial:* Se hicieron comparaciones de las principales variables entre los enfermos con LNH y EH. Posteriormente se efectuó un análisis univariado de factores que predijeron a) muerte b) ausencia de remisión, en cada uno de los grupos. Se asignó el estatus de CASOS para aquellos enfermos que murieron o recayeron y CONTROLES para aquellos que no tuvieron dicho desenlace. La comparación de las variables categóricas se efectuó con  $\chi^2$ , de las ordinales y continuas con distribución no gaussiana con prueba de U de Mann Withney; para las variables continuas con distribución gaussiana se empleó prueba de t de Student. Finalmente, se construyeron diversos modelos de regresión logística para buscar las variables asociadas con muerte o remisión en los dos grupos de enfermos.

Se calculó la fuerza y precisión de la asociación con razón de momios e intervalos de confianza al 95%. Se consideró significativo un valor de  $p \leq 0.05$ .

## **DEFINICIONES OPERACIONALES**

1.- LINFOMA: Transformación neoplásica de las células del tejido linfoide (1,2).

Las 2 principales formas son: la Enfermedad de Hodgkin (EH ) y el linfoma No Hodgkin (LNH). El diagnóstico del primero se basa en la presencia de células de Reed-Stenberg.

2.- CLASIFICACION SOCIOECONOMICA: Se realizó tomando en cuenta la clasificación dada por trabajo social al momento del ingreso del paciente al INNSZ, dividiéndose en nivel socioeconómico (NSE) bajo para las letras A, B, C, D, NSE medio para la letras E, F, G, y NSE alto para las letras H, I, J.

3.- MEDIO DONDE HABITA EL PACIENTE: Se dividió en zona urbana y rural. Siendo la primera considerada en aquellos casos donde se contaba con luz, agua potable, y sistema de drenaje; mientras que la segunda se consideró en caso de no contar con alguno de estos.

4.- ESTADIO CLINICO AL MOMENTO DEL INGRESO: Se realizó tomando en cuenta la clasificación de ANN ARBOR ( tabla 1) (17).

5.- ESTADIO HISTOLOGICO DE LA ENFERMEDAD: Para los LNH se realizó en base a la clasificación del Grupo de Trabajo Internacional, y no en base a la clasificación de R.E.A.L, dado que ésta última se publicó en 1994 y el estudio se inició en 1990, por otro lado la clasificación de del Grupo de Trabajo Internacional es la que se utiliza hasta la fecha en el INNSZ ( tabla 2). Para la EH se empleó la clasificación de Rye: (16, 19)

b) CLASIFICACION DE RYE PARA LA EH (19).

Subgrupo histológico	Incidencia (%)	Patología
Predominio linfocítico	2 - 10	Predominio de linfocitos de apariencia normal
Esclerosis nodular	40 - 80	Nódulos linfoides, bandas de colágena
Celularidad mixta	20 - 40	Infiltrado pleomórfico
Depleción linfocitaria	2 - 15	Linfocitos, fibrosis pleomórfica

6.- COMPLICACIONES DE LA ENFERMEDAD: Se consideraron a aquellas relacionadas directamente con la neoplasia, referidas en el expediente clínico de los pacientes ( recaída de la enfermedad, síndrome de vena cava superior, pancitopenia, oclusión intestinal, perforación intestinal, derrame pericárdico, e infiltración a otros órganos como sistema nervioso central, pleura, y columna vertebral ).

7.- COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO: Se consideraron a las relacionadas en forma directa a la quimioterapia y/o radioterapia, referidas en el expediente clínico de los pacientes ( infecciosas, neutropenia grave, neuropatía periférica, oclusión intestinal, hemorragia cerebral, desequilibrio hidroelectrolítico.)

8.- MAL PRONOSTICO: Para el análisis de los factores de riesgo se consideró mal pronóstico como los pacientes que 1) fallecieron y/o 2) no presentaban remisión con el primer tratamiento.

9.- ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA UTILIZADOS (20):

CHOP: Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina, Prednisona.

MOPP: Mecloretamina, Vincristina, Procarbazina, Prednisona.

MACOPB: Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina, Methotrexate, Bleomicina, Prednisona, Cotrimoxazole -F, Ketoconazol.

CHLVPP: Clorambucil, Vinblastina, Procarbazina, Prednisona.

CEPP: Ciclofosfamida, Etoposido, Procarbazina, Prednisona.

COMLA: Ciclofosfamida, Vincristina, Methotrexate, A. Folinico, ARA-C.

AVBD: Doxorrubicina, Bleomicina, Vinblastina, Dacarbazina.

Lkn-Pdn: Clorambucil, Prednisona.

COPP: Ciclofosfamida, Vincristina, Procarbazina, Prednisona



## RESULTADOS

Durante el periodo de estudio ingresaron al Instituto 183 pacientes con el diagnóstico de Linfoma, de los cuales 167 (91%) se hospitalizaron, y 16 (9%) se manejaron en consulta externa sin requerir hospitalización hasta finalizar el seguimiento del estudio. De los 167 pacientes hospitalizados solo se logró recabar el diagnóstico histológico preciso en 140 pacientes, de los cuales 57 (41%) tenían EH, y 83 (59%) LNH (gráfica 1).

Características demográficas de todos los enfermos (tabla 3): La edad promedio fue de 45 años (DE 18), 83 (59 %) fueron varones, 75 (54%) estaban casados, tenían 9 años de educación formal en promedio (límites mínimo a máximo 0 - 21), la mayoría en nivel socioeconómico bajo (71%); mientras que un 16% se encontraba en el nivel socioeconómico alto y 85 (61%) eran residentes del D.F. y área metropolitana.

Las características demográficas de los enfermos divididos en grupos con EH y LNH se describen en la tabla 4. Los enfermos con LNH fueron en promedio 11 años mayores que los pacientes con EH ( $p=0.0004$ ), procedían de medio rural ( $p=0.0009$ ), y eran casados ( $p=0.002$ ). En ambos grupos predominó el sexo masculino y el nivel socioeconómico bajo.

### *Padecimiento hematológico:*

Los estadios clínicos que predominaron al ingreso se muestran en la gráfica 2, en donde se observa mayor frecuencia de los estadios avanzados, siendo el IV B el más frecuente (  $n= 62, 44.3\%$ ), seguido del III B (  $n=22, 15.7\%$ ).

El tiempo promedio transcurrido desde el inicio de los síntomas atribuibles a la neoplasia, hasta el internamiento fue de 10.7 meses (DE 15.4), hasta el diagnóstico de 12.7 meses (DE 19); y hasta el inicio del tratamiento de 13.1 meses (DE 20.1).

De los resultados de los exámenes de laboratorio al ingreso de los pacientes al INNSZ (tabla 5) destacó la tendencia a la linfopenia y las cifras de VSG prácticamente normales.

Los pacientes con EH mostraron un predominio de los estadios III (n=16) y IV (n=29) (gráfica 3); así como del tipo histológico de esclerosis nodular (n=29), seguido del tipo celularidad mixta (n= 20) (gráfica 5), la infiltración a médula ósea al momento del diagnóstico se presentó en 14 casos (25%). Para los pacientes con LNH también predominaron los estadios III (n=23) y IV (n=52) (gráfica 3); y el tipo histológico de alto grado de malignidad en 47 pacientes (57%), seguido del intermedio en 24 casos (29%) (gráfica 5). En ellos la infiltración a MO se presentó en 54 pacientes (65%), con significancia estadística ( $p < 0.0001$ ).

Los síntomas B fueron más frecuentes en la EH (n=45) que en el LNH (n=51) ( $p=0.02$ ), gráfica 4, de éstos la fiebre, la pérdida de peso y la presencia de linfadenomegalias fueron los que se presentaron mayor número de veces en la EH alcanzando significancia estadística (tabla 11).

En los resultados de laboratorio por grupos destacó un mayor número de pacientes con trombocitopenia ( $p=0.009$ ) y niveles más altos de DHL en el LNH ( $p=0.007$ ), en relación a la EH (tabla 6).

### *Tratamiento.*

Del total de casos 91% (n=128) recibieron quimioterapia, 8.6% (n=12) radioterapia, la duración promedio en meses del tratamiento con quimioterapia fue de 5.7 meses (DE 4.7).

El 98% (n=56) de los pacientes con EH recibieron quimioterapia, con un promedio de 8 ciclos (límite mínimo a máximo 1 a 60), y una duración de tratamiento de 6 meses (DE 3.6); el 7% (n=4) recibió radioterapia, siendo el tórax el sitio más frecuente (n=2).

De los pacientes con LNH, 87% (n=72) recibieron quimioterapia, con un promedio de 8 ciclos (límite mínimo a máximo 1 a 23), y una duración de 6 meses (DE 5.4); el 12% (n=10) recibió radioterapia, el retroperitoneo fue el sitio más frecuente (n=4). Los esquemas de tratamiento recibidos para cada tipo de linfoma, divididos por su clasificación socioeconómica se muestran en la tabla 7, el esquema MOPP fue el más utilizado para la EH, y el CHOP para el LNH.

Las gráficas 10 y 11 muestran las curvas de supervivencia, en relación al esquema de quimioterapia recibido para cada neoplasia.

Los sitios más frecuentes de radioterapia se muestran en la tabla 8, los cuales son incompletos, dado que los datos no se encuentran aclarados en el expediente. Se logró la remisión de la enfermedad en 35 pacientes (61%) con EH, y 37 (45%) con LNH.

### *Evolución:*

Los pacientes fueron seguidos durante un promedio de 22.2 meses (DE 22.9). Todos tuvieron al menos una hospitalización que duró en promedio 22 días ( DE

14). La mitad tuvieron una segunda hospitalización. El número de hospitalizaciones subsecuentes por paciente se muestran en la tabla 9.

La duración total promedio de las hospitalizaciones subsecuentes fue de 24.9 días (DE 30, límites de 1 a 182). Un 39% (n=55) de los 140 pacientes cursaron con al menos una complicación; 57 pacientes presentaron complicaciones asociadas a la enfermedad (41%), y el mismo número presentó complicaciones asociadas al tratamiento. Quince pacientes (11%) requirieron manejo en la unidad de terapia intensiva (UTI), con un promedio de 3 días de estancia.

Durante los 22 meses de seguimiento promedio, los pacientes asistieron a la consulta externa de hematología en 18 ocasiones (DE 15.4, límites 0 a 71 consultas subsecuentes).

El estado al final del seguimiento (gráfica 6) mostró: remisión en 54 pacientes (39%), 41 defunciones (30%), en 34 casos (24%) se perdió el seguimiento, y 11 pacientes (7%) se encontraban vivos en recaída.

En la evolución hospitalaria por grupos (tabla 10), 25 pacientes con EH (44%) requirieron una segunda hospitalización, con 21 días de estancia hospitalaria en promedio (límites 0-103), 4 pacientes fueron manejados en la UTI en promedio 3 días (límites 0-6), mientras que los pacientes con LNH fueron hospitalizados en forma subsecuente en 45 ocasiones (54%), con un promedio de estancia hospitalaria de 27 días (límites 0-182), 11 pacientes (13%) requirieron manejo en la UTI en promedio 1 día (límites 0-11), sin observarse diferencia estadísticamente significativa.

Las complicaciones estuvieron relacionadas tanto a la enfermedad como al tratamiento, dentro de las primeras para la EH la recaída fue la principal con 6 casos, seguida de la pancitopenia (2 casos); mientras que de las complicaciones del tratamiento la neutropenia grave fue la más común, y se presentó en 11 pacientes, seguida de complicaciones infecciosas en 6 casos. En el caso del LNH las complicaciones asociadas a la enfermedad fueron las que más se presentaron, siendo la principal la recaída en 11 pacientes. Las complicaciones infecciosas fueron las más frecuentes asociadas al tratamiento y ocurrieron en 14 pacientes, seguidas de la neutropenia grave en 13 (gráficas 7 y 8). Los pacientes fueron seguidos como ya se mencionó en la consulta externa, en promedio 29 meses para la EH, y 17 meses para el LNH. Al momento de la última consulta para los pacientes con EH 31 (54%) se encontraban en remisión, 2 (3%) en recaída, 9 (16%) habían fallecido, y 15 pacientes se perdieron del seguimiento; mientras que para los pacientes con LNH 23 (27%) se encontraban en remisión ( $p=0.001$ ), 9 (11%) en recaída ( $p=0.01$ ), 32 había muerto (38%) ( $p=0.004$ ), y de 19 casos se perdió el seguimiento ( $p=0.64$ ) (gráfica 9). Con una evolución global de éstos puntos estadísticamente más favorable para la EH ( $p=0.002$ ). Por medio de trabajo social se intentó localizar a los pacientes que se perdieron de seguimiento, logrando localizar únicamente a 3 de los pacientes con EH, de los cuales 2 habían fallecido y 1 se mantenía con vida, desconociendo si éste se encontraba en recaída o en remisión; mientras que de los pacientes con LNH solo se encontró a 7 de los cuales todos habían fallecido.

### *Costos:*

El promedio de costos por cada enfermo para el hospital fue de \$14,784 pesos (con límite inferior de \$2,150 y máximo de \$43,584), mientras que el costo para el paciente tomando en cuenta su clasificación socioeconómica fue en promedio de \$4,066 pesos (límite inferior de \$100 y máximo de \$23,100), de esta cantidad de dinero quedo un adeudo pendiente en caja promedio de \$421 pesos  $\pm$  \$1,647 (límite inferior de 0 y máximo de \$1,647).

### *Factores que predicen muerte y ausencia de remisión:*

Se analizaron en forma separada la EH y los LNH, para tratar de determinar la presencia de factores asociados a una mala respuesta al tratamiento (ausencia de remisión) y muerte.

Para los pacientes con EH los factores que se asociaron con un riesgo mayor de muerte con significancia estadística fueron (tabla 13): 1) Presencia de infiltración en el AMO, el cual fue positivo en el 55% de los pacientes que fallecieron, y en el 19% en los pacientes que permanecieron vivos ( $p=0.02$ ), 2) Mayor número de hospitalizaciones, 8 (88%) de los pacientes finados fueron hospitalizados en más de una ocasión, mientras que de los pacientes que no fallecieron 12 (36%) requirieron hospitalizaciones subsecuentes, 3) Mayor número de días de internamiento en UTI ( $\geq 5$ ) ( $p=0.06$ ), 4) Niveles de Hb menores a 10.3 mg/dl ( $p=0.05$ ), 5) Mayor número de complicaciones asociadas al tratamiento ( $p=0.0033$ ), y de mayor gravedad (choque hipovolémico con desequilibrio hidoelectrolítico grave, infecciosas asociadas a neutropenia grave), comparadas

con las complicaciones de los pacientes que permanecieron con vida (infecciosas y neutropenia grave) .

Los pacientes que permanecieron vivos tuvieron en promedio 30 meses más de seguimiento, y 18 consultas más que los pacientes que fallecieron ( $p=0.002$ ).

Mientras que los factores asociados a un mayor riesgo de no lograr una primera remisión en la EH fueron (tabla 13): 1) Mayor retraso en el ingreso, el diagnóstico y tratamiento desde el inicio de los síntomas, el cual fue en promedio 6 meses mayor para los pacientes que no entraron en remisión inicialmente ( $p=0.04$ ,  $p=0.07$ ,  $p=0.07$  respectivamente).

Los pacientes que no entraron en remisión requirieron un mayor número de hospitalizaciones subsecuentes, por cada hospitalización la razón de momios asociada con ausencia de remisión fue de 3.5 veces mayor ( $p=0.02$ ). Permanecieron en terapia por más de 5 días ( $p=0.04$ ), comparado con menos de 3 días en los pacientes que lograron la remisión. Fueron seguidos en promedio 30 meses menos en la consulta externa ( $p=0.00001$ ), con un menor número de consultas (18 en promedio) ( $p=0.0001$ ).

Al final del seguimiento, de los pacientes que entraron inicialmente en remisión 31 se mantuvieron de esa forma, 4 se perdieron del seguimiento y 1 se encontró en recaída; mientras que de los pacientes en quienes no se logró la remisión, 9 fallecieron, 11 se perdieron del seguimiento y 1 se encontraba vivo pero en recaída

Para los pacientes con LNH los factores que se asociaron a un mayor riesgo de muerte con significancia estadística fueron (tabla 14): 1) Un nivel socioeconómico

1.7 valores más bajo (valor en base a la clasificación socioeconómica del INNSZ), 2) Mayor número de hospitalizaciones, 23 (72%) de los pacientes finados fueron hospitalizados en más de una ocasión, mientras que de los pacientes que no fallecieron 16 (50%) requirieron hospitalizaciones subsecuentes, 3) Mayor número de complicaciones asociadas a la enfermedad ( $p=0.07$ ), 4) Mayor frecuencia de síntomas B ( $p=0.002$ ), los cuales se presentaron en el 78% de los pacientes finados, y en el 40% de los pacientes que permanecieron vivos, la frecuencia de presentación y el riesgo relativo de muerte para cada uno de los síntomas B se muestran en la tabla 12.

Los pacientes con LNH que permanecieron con vida al igual que en la EH fueron seguidos por más tiempo, en promedio 15 meses ( $p=0.003$ ), con mayor número de consultas ( 9 ) ( $p=0.01$ ).

Mientras que los factores asociados a un mayor riesgo de no lograr una primera remisión en el LNH fueron (tabla 14): 1) El grado histológico alto de malignidad ( $p=0.002$ ), 2) La presencia de plaquetopenia, los pacientes que no entraron en remisión tenían en promedio menos de 150 000 plaquetas ( $p=0.01$ ), 3) La presencia de síntomas B en forma global no mostró peso estadístico, pero en forma individual la fiebre presentó una razón de momios de no lograr una primera remisión de 3.1 ( $p=0.01$ ), para la pérdida de peso la razón de momios fue de 2.4 ( $p=0.04$ ), y para la presencia de adenomegalias de 2.4 ( $p=0.05$ ), mientras que la diaforesis no mostró significancia estadística.



Los pacientes con LNH que alcanzaron remisión fueron seguidos en promedio 23 meses más en la consulta externa ( $p=0.0001$ ), con un promedio de 19 consultas más.

Al final del seguimiento, de los pacientes que entraron inicialmente en remisión 22 se mantuvieron de esa forma, 2 se perdieron del seguimiento, 10 fallecieron y 3 se encontraban en recaída; mientras que de los pacientes en que no se logró la remisión, 22 fallecieron, 17 se perdieron del seguimiento, 6 se encontraban en recaída y 1 en remisión.

Los modelos de regresión logística que mejor explicaron el desenlace fueron para EH y muerte; el que incluyó presencia de las complicaciones de tratamiento; para EH y ausencia de remisión el que incluyó el número de hospitalizaciones y el tiempo de evolución desde la fecha de inicio de los síntomas hasta el ingreso. Para el LNH y muerte, la presencia de síntomas B, el número de hospitalizaciones y el nivel socioeconómico y para LNH y ausencia de remisión la presencia de fiebre (tabla 15).

## **DISCUSION**

Como ya se mencionó el estudio incluyó únicamente pacientes hospitalizados, lo cual representa un sesgo de selección, que merma la validez externa del estudio, y solo le da validez interna.

Como se mencionó en la introducción el comportamiento tanto clínico como biológico de la EH y del LNH es diferente, por lo que se han establecido diferentes clasificaciones y abordajes terapéuticos para cada una, con mejores resultados para la EH.

En esta revisión de casos en nuestra población, se encontraron algunos datos similares a los reportados en la literatura, pero también algunas diferencias importantes que se comentarán a continuación.

En la EH en nuestra población el predominio fue del sexo masculino, y la edad promedio de 39 años pero con un límite inferior de 17 años y mayor de 79 años, con distribución similar a lo reportado en la literatura, donde se describe un presentación bimodal con picos a los 25 y 70 años. La mayoría de los pacientes eran de un nivel socioeconómico bajo, explicable por el tipo de población manejada en el INNSZ, donde son referidos pacientes en su mayoría de bajos recursos, destacando que la clasificación socioeconómica está mal categorizada, no reflejando el nivel real de algunas personas, por lo que es un dato blando y los datos derivados de esta deben ser tomados con cautela. Aunque la distribución según el tipo histológico en nuestra serie es similar a la reportada en otros textos, con un mayor número de casos para la esclerosis nodular, seguida de la celularidad mixta, el estadio clínico al momento del diagnóstico fue diferente, ya

que los estadios avanzados fueron más frecuentes (estadio IV 51% y III 28%), en contraste con lo reportado en un estudio de la Universidad de Harvard en 1980, en el cual de 1225 pacientes examinados en forma consecutiva y no tratados previamente, donde el estadio más frecuente fue el II (47%), y el menos frecuente el estadio IV (11%). Lo cual es importante ya que para la EH el estadio clínico suele ser la pauta a seguir para determinar el tratamiento del paciente, y aunque el 80% de los pacientes tratados en estadios avanzados cursan con remisiones completas hasta en el 80% de los casos, en el seguimiento un 30% presenta recaída. La infiltración a médula ósea fue más frecuente en nuestro medio (25 %) comparado con otras series donde en el reporte más alto es de 14%, a su vez la infiltración a MO fue un factor de mal pronóstico asociado a mayor riesgo de muerte en nuestra población. La presencia de síntomas B fue alta en nuestro medio (79% ), y de estos al igual que en la literatura la presencia de linfadenomegalias fue la común. El esquema de tratamiento más utilizado fue el MOPP seguido del AVBD, el cual sigue siendo el esquema más utilizado en los estadios avanzados, los cuales son los predominantes en nuestro medio como ya se mencionó. De los 57 pacientes con EH estudiados, se logró la remisión en el 61% de los casos con el primer esquema de quimioterapia, un 10% cursaron con recaída, y la complicación más frecuente fue la asociada al tratamiento (neutropenia grave, y complicaciones infecciosas). Los pacientes fueron seguidos en promedio 29 meses, encontrándose en la última consulta 54% en remisión, 3% en recaída, de 15 pacientes (27%) se perdió el seguimiento, 16 % habían fallecido. Estos datos comparados con los de la literatura muestran una menor probabilidad

de remisión, aunque ésta depende en parte del estadio clínico y en nuestro medio existe un importante inclinación hacia los estadio avanzados (79%), la remisión reportada varía de un 70 -90%, con una probabilidad del 50% de mantenerse libre de enfermedad a 5 años para los pacientes en estadios avanzados, un 20-40% de los pacientes con EH en general presentan recaída después de la terapia inicial, ésta presenta en los primeros 3-4 años. Aunque en nuestros pacientes fueron seguidos casi por 3 años, solo el 10% presentó recaída, pero esta cifra puede no ser real tomando en cuenta que en el 27% de los casos se perdió el seguimiento.

Para los pacientes con LNH en nuestra población, se encontró de igual forma que lo reportado en la literatura una mayor frecuencia en el sexo masculino, de edad adulta (promedio 50 años) al momento del diagnóstico y un estadio avanzado (estadio III y IV) al momento del diagnóstico. Al igual que en la EH la mayoría de los pacientes provenían de un nivel socioeconómico bajo . Por otro lado a diferencia de lo reportado en la literatura donde el grado histológico bajo es el más común, en nuestra serie sobresalió el grado histológico avanzado de malignidad (57% para el alto grado de malignidad y 86% sumando el intermedio y el alto). Lo cual tiene una implicación pronóstica y determina el plan terapéutico a seguir. Al igual que para la EH la infiltración a médula ósea fue más frecuente en nuestro medio (65%) comparado con otras series, y representa una enfermedad más avanzada. Así mismo la presencia de síntomas B fue más alta en nuestro medio (61%), que en la literatura (25%), y de estos la manifestación de linfadenomegalias fue la predominante, lo cual coincide con lo reportado. El esquema de tratamiento más utilizado fue el CHOP, seguido del MACOP B, lo

cual es explicable por el grado histológico ya mencionado en nuestro medio. De los 83 pacientes con LNH estudiados, se logró la remisión en el 45% de los casos con el primer esquema de quimioterapia, un 21% cursaron con recaída, y las complicaciones fueron más frecuentes que para la EH. Los pacientes fueron seguidos en promedio 17 meses, encontrándose en la última consulta 27% en remisión, 11% en recaída, de 19 pacientes (24%) se perdió el seguimiento, 38 % habían fallecido.

Debe resaltarse el predominio de los grados histológicos avanzados en nuestra población donde la remisión reportada se logra solo en el 45-70% de los casos y la supervivencia sin enfermedad es del 29 -54% en los estadios avanzados. Por otro lado el tiempo de seguimiento fue menor en comparación con los pacientes con EH, esto probablemente se deba a la mayor mortalidad observada en el LNH.

Aunque los factores de riesgo son en general similares para la EH y el LNH, el análisis se realizó en forma separada, tomando en cuenta el diferente comportamiento que presentan. Así mismo se realizó en forma separada tanto para riesgo de muerte como para la probabilidad de no conseguir la remisión con el tratamiento inicial.

Para los pacientes con EH los factores que se asociaron a un riesgo mayor de muerte fueron: Niveles de Hb menores a 10.3 mg/dl, la presencia de infiltración en el AMO, mayor número de hospitalizaciones, con más días de internamiento en UTI, mayor número de complicaciones asociadas al tratamiento, lo cual probablemente está relacionado con una enfermedad más avanzada, y que requiere esquemas de tratamiento más agresivos para su control.

La relevancia estadística de que los pacientes que permanecieron vivos tuvieron en promedio más tiempo de seguimiento, y un mayor número de consultas es un reflejo de la mejor evolución de los pacientes que se mantuvieron con vida.

Mientras que los factores asociados a un mayor riesgo de no lograr una primera remisión en la EH fueron: Mayor retraso en el ingreso, el diagnóstico y tratamiento desde el inicio de los síntomas. Y a su vez los pacientes que no entraron en remisión tuvieron una razón de momios mayor para hospitalizaciones subsecuentes, permanecieron en terapia por más de 5 días, y fueron seguidos en promedio 30 meses menos en la consulta externa, con un menor número de consultas, lo cual refleja por un lado la importancia de un diagnóstico y tratamiento tempranos, y por otro lado el peor curso clínico de los pacientes que no logran entrar en remisión.

La presencia de síntomas no pareció afectar el pronóstico para estas dos variables en los pacientes con EH, y otros factores de riesgo descritos en la literatura como los niveles de DHL y VSG no pudieron ser valorados, ya que solo un número bajo de los pacientes contaban con estos resultados a su ingreso.

Para los pacientes con LNH los factores que se asociaron a un mayor riesgo de muerte fueron: Un nivel socioeconómico bajo, mayor número de hospitalizaciones y de complicaciones asociadas a la enfermedad, mayor frecuencia de síntomas B, cuya incidencia fue particularmente alta en nuestra población. Los pacientes con LNH que permanecieron con vida al igual que en la EH fueron seguidos por más tiempo, con mayor número de consultas, reflejo de igual forma de una mejor evolución de los pacientes que se mantuvieron con vida.

Mientras que los factores asociados con un mayor riesgo de no lograr la remisión con el tratamiento inicial en el LNH fueron: El grado histológico alto de malignidad, plaquetopenia, al igual que lo referido en la literatura se relaciona con una enfermedad más agresiva. Aunque la presencia de síntomas B en forma global no mostró peso estadístico, en forma separada la fiebre presentó una razón de momios de no lograr una primera remisión de 3.1, y para la pérdida y la presencia de adenomegalias de 2.4, mientras que la diaforesis no mostró significancia a este respecto.

Los pacientes con LNH que lograron la remisión fueron seguidos por más meses en la consulta externa, con un mayor número de consultas.

La presencia de estadios más avanzados en nuestro medio probablemente se encuentre en relación al tiempo que existe entre el inicio de los síntomas y el establecimiento del diagnóstico, ya que en la mayoría de las ocasiones se trata de pacientes de escasos recursos y nivel cultural, lo cual los limita para buscar atención especializada.

Existen diferentes reportes en la literatura en cuanto a factores de riesgo para pacientes con EH y LNH, éstos generalmente van relacionados al estadio clínico, el tipo histológico de la neoplasia, la presencia de síntomas B, así como algunos valores de laboratorio ya mencionados. Comparando éstos reportes con nuestros resultados, encontramos cierta similitud en algunos datos como la extensión de la enfermedad y el grado histológico del tumor, mientras que los valores de laboratorio (DHL) no fueron valorables como se mencionó anteriormente.

En cuanto a las diferencias encontradas entre la EH y el LNH son similares a lo reportado, con una mayor extensión de la enfermedad, un comportamiento más agresivo y peor pronóstico para el LNH. Basados en los hallazgos de una mayor edad en promedio, origen de medio rural más frecuente, mayor infiltración a MO, y tendencia a la trombocitopenia, así como niveles más elevados de DHL en los pacientes con LNH. Por otro lado los pacientes con LNH cursan con mayor número de complicaciones, relacionado probablemente al grado histológico avanzado y a la necesidad de esquemas de manejo más agresivos. De estas complicaciones las infecciosas fueron las más frecuentes, asociadas en su mayoría con neutropenia grave y concuerda con los reportes de la literatura. Por otro lado no se encontró ninguna neoplasia secundaria asociada a tratamiento, así como otras complicaciones reportadas a largo plazo, esto probablemente debido a que el seguimiento solo se hizo a 3 años en promedio, y una revisión de éstos casos a 10-15 años nos proporcionaría una visión más clara a éste respecto.

Este análisis muestra las características de los pacientes con linfoma en nuestra población, los cuales presentan estadios clínicos más avanzados, y con grados histológicos más agresivos que los reportados en otra series, por lo cual es importante tomar en cuenta además de éstos datos, los factores que pueden afectar su evolución, ya sea para no lograra la remisión con el tratamiento inicial, como para tener un mayor riesgo de muerte. Y de ésta forma tratar de establecer protocolos de manejo para pacientes que presentan los factores de riesgo ya descritos, y tratar de mejorar la evolución de éste grupo de enfermos que cursan con un mayor número de hospitalizaciones, complicaciones, y mal pronóstico. Por



otro lado cabe resaltar la importancia de una adecuada estratificación, y realizar un análisis detallado en cada caso, tomando en cuenta otros factores de riesgo reportados en la literatura que no pudieron ser analizados en este trabajo.

TABLA No1 CLASIFICACION DE ANN ARBOR

ETAPA	DESCRIPCION
I	Afección de una sola región nodular linfática o de un solo sitio extralinfático
II	Afección de 2 o más regiones nodulares linfáticas en el mismo lado del diafragma (II); o afección localizada de un órgano extralinfático y de una o más regiones linfáticas en el mismo lado del diafragma (IIe); o afección del bazo y una o más regiones linfáticas por debajo del diafragma (IIs); o afección de los nódulos linfáticos, el bazo, y un sitio extranodal, todos por debajo del diafragma (IIse).
III	Afección de regiones nodulares linfáticas en ambos lados del diafragma (III), que puede acompañarse de afección localizada de un órgano extralinfático (IIIe), o el bazo (IIIs), o ambos (IIIse).
IV	Afección difusa o diseminada de uno o más órganos extralinfáticos o tejidos como hígado, pulmón, hueso o médula ósea.
SUBETAP	
A	
A	Sin síntomas.
B	Fiebre, diaforesis profusa nocturna, pérdida de peso.

TABLA No 2

GRUPO DE TRABAJO INTERNACIONAL

LINFOMAS DE BAJO GRADO DE MALIGNIDAD

Linfocítico de células pequeñas

Folicular, de células pequeñas hendidas

Folicular, mixto de células pequeñas y grandes

LINFOMA DE GRADO INTERMEDIO DE MALIGNIDAD

Folicular de células grandes

Difuso de células pequeñas hendidas

Difuso mixto, de células pequeñas y grandes

Difuso de células grandes

LINFOMAS DE ALTO GRADO DE MALIGNIDAD

De células grandes, inmunoblástico

Linfoblástico

Células pequeñas no hendidas

MISCELANEOS

TABLA 3

CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES CON LINFOMAS.

	n	%	moda	promedio ± DE	mediana
Edad	140	100	16	45 ± 18	47
Masculino / Femenino	57 / 83	41 / 59	Fem		
NSE	Bajo	71	Bajo		
	Medio	18			
	Alto	23			
Educación ≤ 6 años	59	42	6	9 ± 5	9
> 6 años	81	58			
Medio Urbano / Rural	85 / 55	61 / 39	Urbano		
Soltero / Casado	45 / 75	32 / 54	Casado		

DE = Desviación estandar

NSE = Nivel socioeconómico

TABLA 4

CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES DIVIDIDOS EN ENFERMEDAD DE HODGKIN ( EH ) Y LINFOMA NO HODGKIN ( LNH ).

	EH n	EH %	EH Promedi o	LNH n	LNH %	LNH promedio	p
Edad	57	41	39 ± 17	83	59	50 ± 18	0.000
Masculino / Femenino	38 / 19	67 / 33		45 / 38	54 / 46		0.1
NSE	Bajo	42		57	67		
	Medio	6	3.2 ± 2.6	12	15	3.3 ± 2.7	0.8
	Alto	9		14	18		
Educación ≤ 6 años	17	30	9.6 ± 4.5	42	51	8.0 ± 5.5	0.06
> 6 años	40	70		41	49		
Medio Urbano / Rural	44 / 13	77 / 23		41 / 42	49 / 51		
Soltero / Casado	27 / 24	47 / 42		18 / 51	22 / 61	0.0009	0.002

NSE = Nivel socioeconómico

TABLA 5

RESULTADOS DE LABORATORIO EN PACIENTES CON LINFOMAS

Examen de laboratorio	Promedio	moda	Mediana
Hemoglobina g/dl	11.9 ± 2.6	12.7	12.2
Leucocitos*	7769 ± 7422	4800	6500
Linfocitos*	1565 ± 2409	1000	1056
Neutrofilos*	5061 ± 4715	2016	4181
Plaquetas	303436 ± 172764	233000	279000
VSG	17 ± 19	9	9

VSG = Velocidad de sedimentación globular.

\* = Valores totales.

TABLA 6

VALORES DE LABORATORIO EN PACIENTES CON EH Y LNH

Examen de laboratorio	EH promedio	EH DE	LNH promedio	LNH DE	p
Hemoglobina g/dl	12.0	2.8	11.9	2.5	0.92
Hematocrito (%)	36.4	8.5	36.7	7.5	0.59
Leucocitos *	7209	3923	8158	9102	0.46
Linfocitos *	1186	831	1831	3044	0.12
Neutrofilos *	5084	3231	5045	5543	0.96
Plaquetas *	322544	198979	269899	144198	0.009
VSG	15	16	18	21	0.72
DHL mg/dl	220	100	356	421	0.007

\* = Valores totales

VSG = Velocidad de sedimentación globular

**TABLA 7**

**ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA UTILIZADO DIVIDIDO POR TIPO DE  
NEOPLASIA Y CLASIFICACION SOCIOECONOMICA**

**EH**

Clasificación socioeconómica	MOPP n (%)	AVBD n (%)	MOPP/AVBD n (%)	ChVPP n (%)	total n (%)
Bajo	18 (31)	10 (17)	6 (10)	8 (14)	42 (72)
Medio	3 (5)	3 (5)			6 (12)
Alto	1 (2)	4 (7)	3 (5)		8 (14)
<b>Total</b>	<b>22 (39)</b>	<b>17 (30)</b>	<b>9 (15)</b>	<b>8 (14)</b>	<b>46 (98)</b>

**LNH**

Clasificación socioeconómica	CHOP n (%)	MACOP-B n (%)	CHOP-Bleo N (%)	Otros n (%)	total n (%)
Bajo	28 (33)	18 (22)	2 (2)	9 (11)	57 (67)
Medio	2 (2)	1 (1)	3 (3)	1 (1)	7 (7)
Alto	3 (3)	3 (3)	1 (1)	1 (1)	8 (10)
<b>Total</b>	<b>33 (38)</b>	<b>22 (27)</b>	<b>6 (6)</b>	<b>11 (13)</b>	<b>72 (84)</b>

**TABLA 8**  
**LOCALIZACION DE LA RADIOTERAPIA**

**EH**

Sitio de radioterapia	N
Torax	2
SNC	1
Retroperitoneo	0
Columna	1
No especificado	0
<b>total</b>	<b>4</b>

**LNH**

Sitio de radioterapia	LNH n
Torax	2
SNC	2
Retroperitoneo	4
Columna	0
No especificado	3
<b>total</b>	<b>10</b>

**TABLA 9**  
**NUMERO DE HOSPITALIZACIONES SUBSECUENTES**

No de hospitalizaciones	n	%
1	37	26
2	26	19
3	3	2
4	2	1.4
5	1	1.2
6	1	1.2

**TABLA 10**  
**EVOLUCION HOSPITALARIA**

	EH n	EH %	EH Promedio	EH DE	LNH n	LNH %	LNH promedio	LNH DE	p
Hosp. subsecuentes	25	44	1.6	1.0	45	54	1.35	1.0	0.39
Días de estancia			21.3	23.0			26.6	33.0	0.4
Hospitalización en UTI	4	7	1		11	13	1		0.24
Días en UTI			3	2.6			1	2.5	0.1
Complicaciones	13	23			42	51			0.0009

n: Número de pacientes.  
DE: Desviación estándar

**TABLA 11**  
**FRECUENCIA DE SINTOMAS B EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE HODGKIN (EH) Y**  
**LINFOMA NO HODGKIN (LNH)**

Síntomas B	EH	EH	LNH	LNH	p
	n	%	N	%	
Fiebre	33	58	32	38	0.02
Diaforesis	38	67	44	53	0.12
Pérdida de peso	36	63	37	45	0.03
Linfadenomegalias	44	77	49	59	0.02

**TABLA 12**  
**TIPO Y FRECUENCIA DE SINTOMAS B EN PACIENTES QUE FALLECIERON Y**  
**PERMANECIERON VIVOS CON DIAGNOSTICO DE LNH.**

Síntomas B	mueartos	mueartos	Vivos	Vivos	Riesgo relativo de muerte	
	n	%	N	%	p	
Fiebre	15	46	7	21	0.03	3.15
Diaforesis	21	66	12	38	0.02	3.18
Pérdida de peso	18	56	8	25	0.01	3.80
Adenomegalias	25	78	12	38	0.001	5.90

TABLA 13

FACTORES DE MAL PRONOSTICO EN ENFERMOS CON EH

Asociados a ausencia de remisión			
Factor	Razón de Momios		p
Mayor número de hospitalizaciones subsecuentes	3.5 (1.14 - 11.05)		0.02
Asociados a muerte			
Infiltración a MO	5.63 (1.23 - 26.01)		0.02
Mayor número de hospitalizaciones	4.84 (1.14 - 11.05)		0.06
Complicaciones del tratamiento	10.9 (2.08 - 55.64)		0.003
Hemoglobina < 10.3 mg/dl	1.4 (0.33 - 5.8)		0.05

Ausencia de remisión Factor	muertos		vivos	p
	Media (límites)	media (límites)		
Tiempo de síntomas al ingreso (meses)	9 (2 - 79)	8.02 (0 - 45)		0.04
Tiempo de síntomas al diagnóstico (meses)	9 (2 - 79)	6 (0 - 45)		0.07
Tiempo de síntomas al tratamiento (meses)	9.5 (2 - 79)	6 (0 - 45)		0.07



TABLA 14  
FACTORES DE MAL PRONOSTICO EN ENFERMOS CON LNH

Asociados a ausencia de remisión			
Factor	Razón de Momios	p	
Plaquetopenia < 150 000	3.35 (1.0 – 10.7)	0.01	
Fiebre	3.1 (1.2 – 7.9)	0.01	
Pérdida de peso	2.4 (1.01 – 6.0)	0.04	
Adenomegalias	2.4 (0.98 - 5.88)	0.05	
Asociados a muerte			
Número de complicaciones	2.49 (0.90 – 6.83)	0.07	
Síntomas B	5.21 (1.77 – 15.31)	0.002	

Asociados a muerte factor	Muertos		vivos	p
	media (límites)	media (límites)		
Nivel socioeconómico	2 (1 – 9)	3 (1 - 9)	0.02	
Número de hospitalizaciones	2 (1 – 6)	1 (0 - 4)	0.07	
Número de complicaciones	1 (1 – 2)	0 (0 - 1)	0.07	

TABLA 15  
 MODELOS DE REGRESION LOGISTICA

ENFERMEDAD DE HODGKIN			
Muerte	OR	95% IC	p
Complicaciones del tratamiento	2.39	4.1 - 1.53	0.008
<b>Ausencia de remisión</b>			
Número de hospitalizaciones	1.18	1.05 - 1.66	0.01
Tiempo desde el inicio de síntomas al ingreso (meses)	1.03	0.98 - 1.09	0.08
<b>LINFOMA NO HODGKIN</b>			
Muerte	OR	95% IC	p
Síntomas B	5.87	1.7 - 20	0.005
Número de hospitalizaciones	1.19	0.1 - 1.03	0.05
Nivel socioeconómico	1.81	2.05 - 0.66	0.04
<b>Ausencia de remisión</b>			
Fiebre	3.7	1.3 - 10.5	0.01

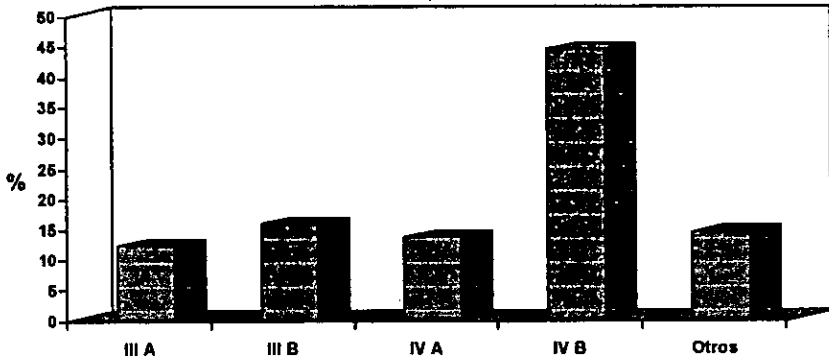
GRAFICA 1

PACIENTES CON ENFERMEDAD DE HODGKIN (EH) Y LINFOMA NO HODGKIN (LNH)

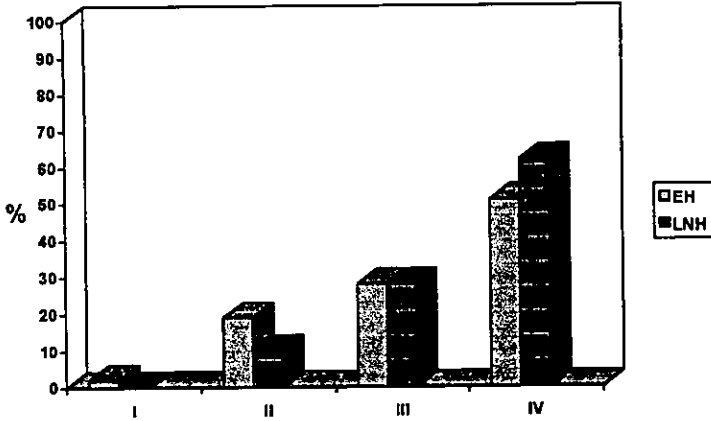


GRAFICA 2

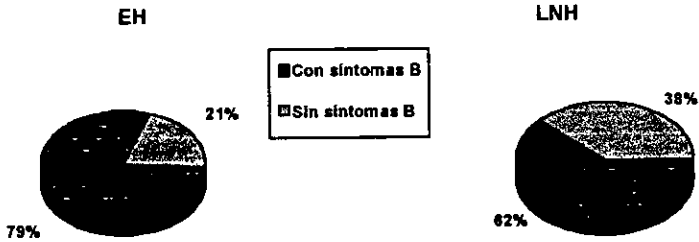
ESTADIO CLINICO AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO



**GRAFICA 3**  
**ESTADIO CLINICO SEGUN EL TIPO DE NEOPLASIA**



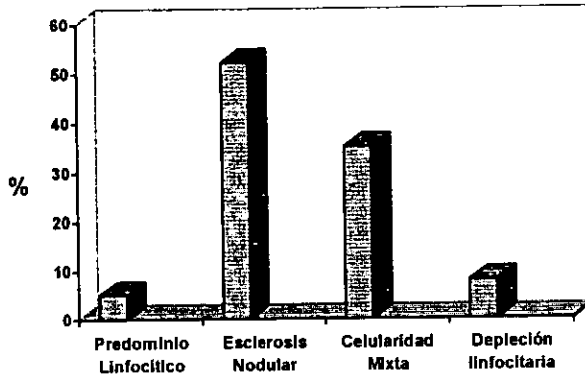
**GRAFICA 4**  
**PORCENTAJE DE PACIENTES CON SINTOMAS B EN EH Y LNH**



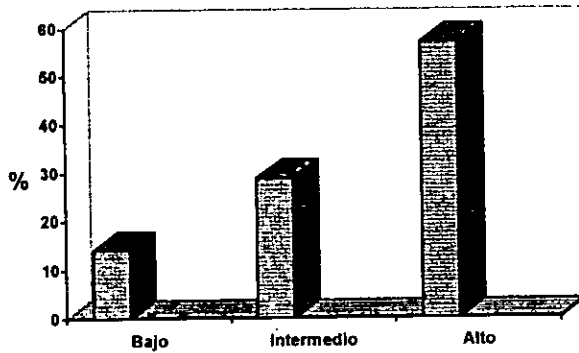
GRAFICA 5

GRADO HISTOLOGICO DE MALIGNIDAD EN PACIENTES CON EH Y LNH

EH

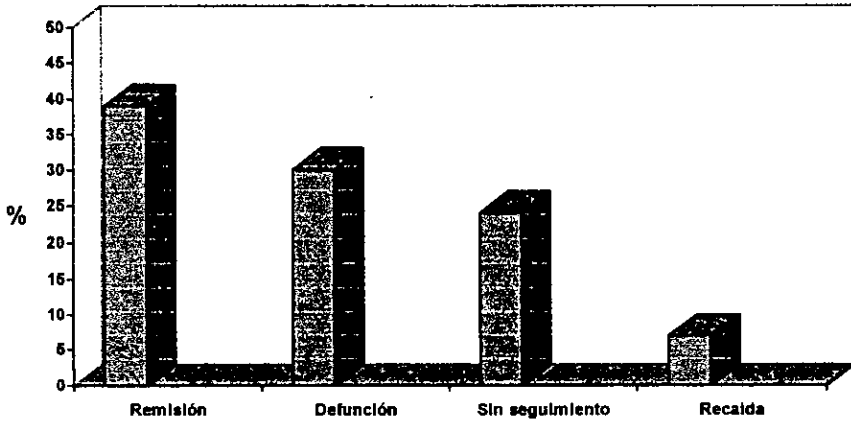


LNH



GRAFICA 6

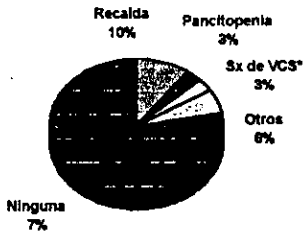
ESTADO AL FINAL DEL SEGUIMIENTO EN PACIENTES CON LINFOMA



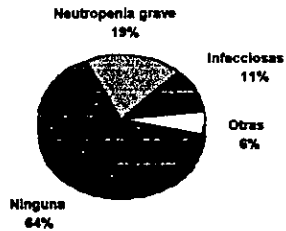
GRAFICA 7

COMPLICACIONES DE LOS PACIENTES CON EH

Complicaciones de la enfermedad



Complicaciones del tratamiento

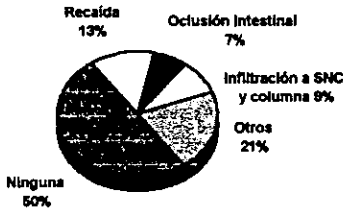


\*VCS=Vena cava superior

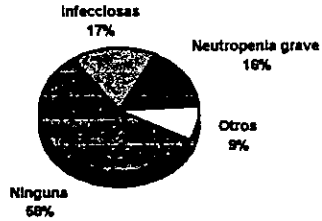
GRAFICA 8

COMPLICACIONES DE LOS PACIENTES CON LNH

Complicaciones de la enfermedad

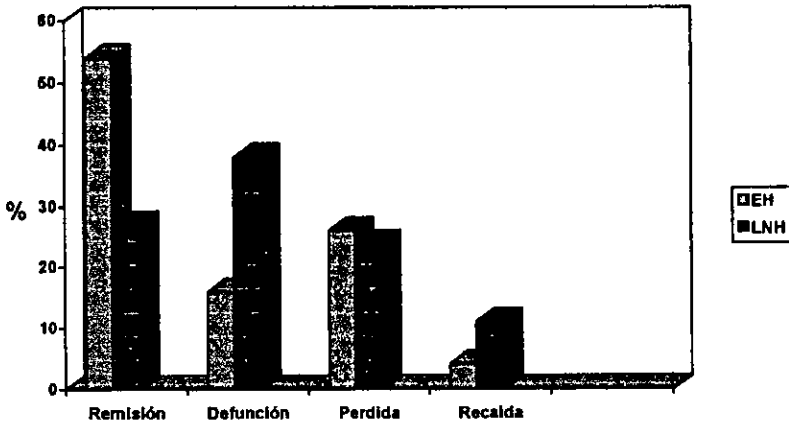


Complicaciones del tratamiento



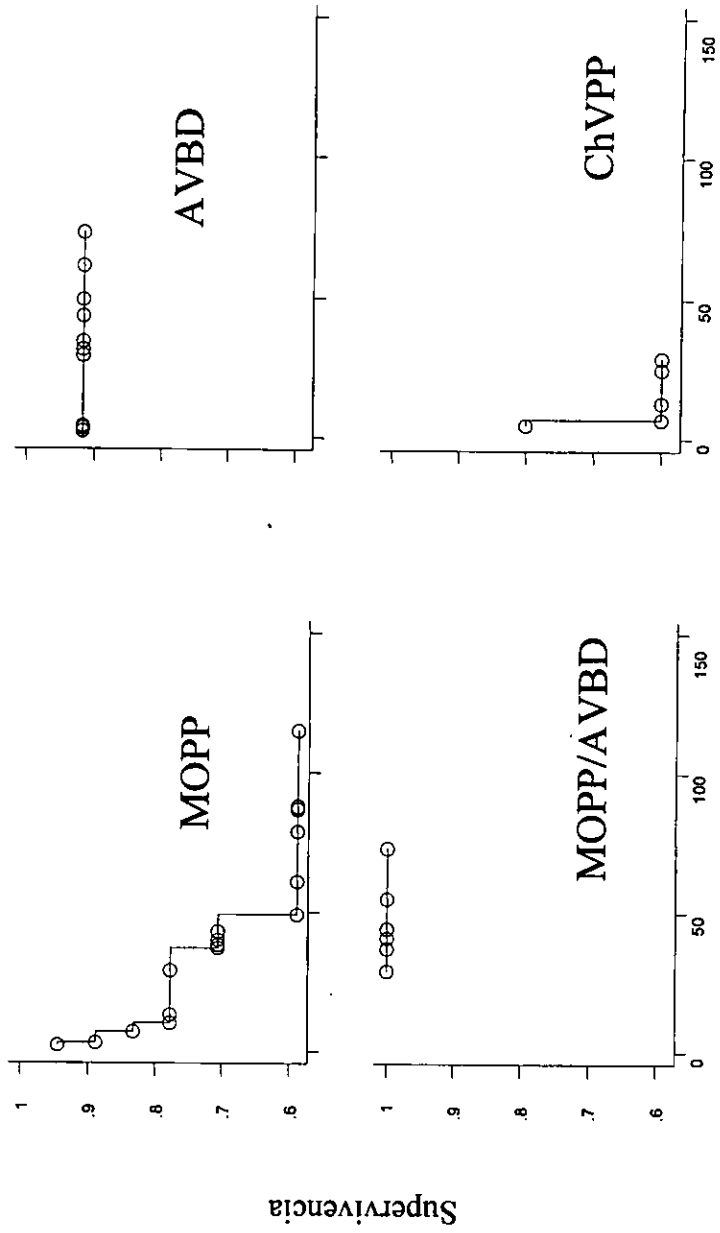
GRAFICA 9

DESENLACE EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE HODGKIN Y LINFOMA NO HODGKIN.



ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

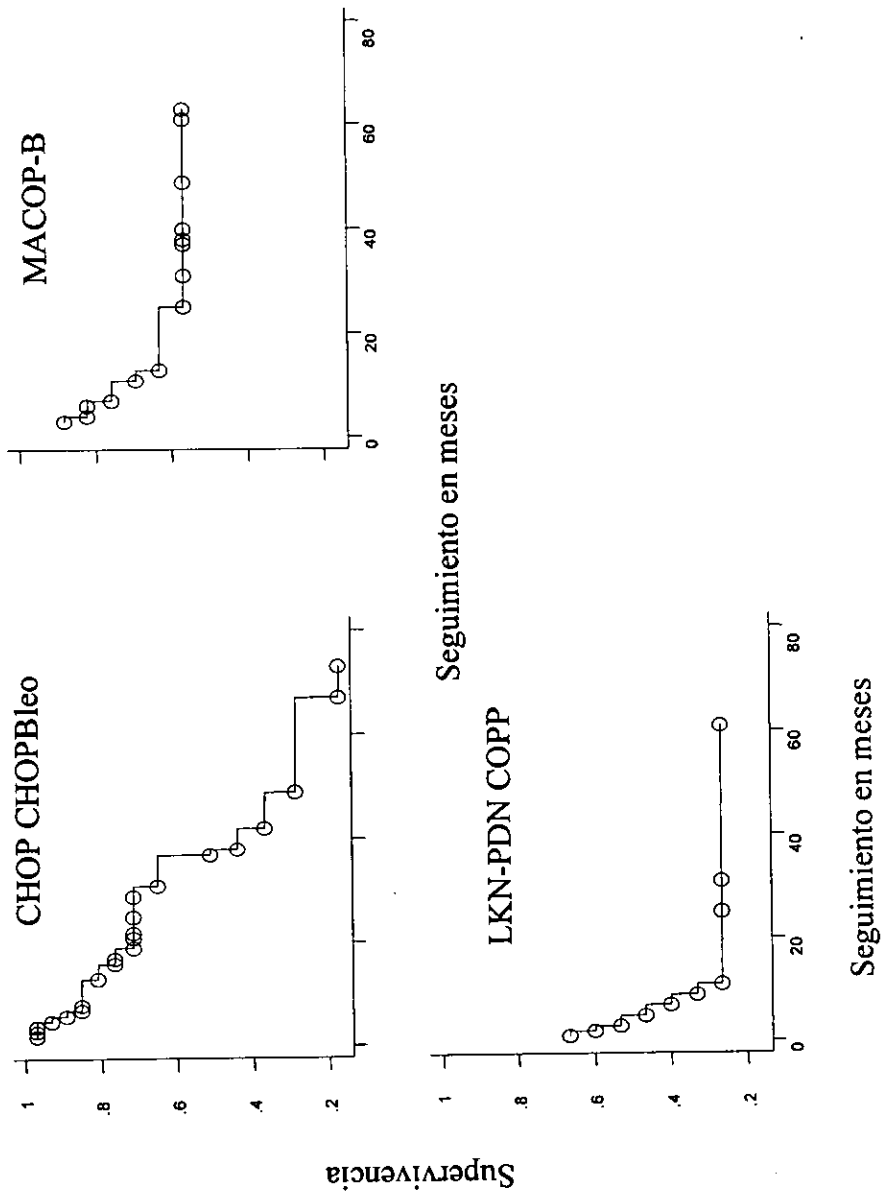
**Gráfica 10. Supervivencia global de los pacientes con EH por esquema de quimioterapia**



Seguimiento en meses



**Gráfica 11. Supervivencia global de los pacientes con LNH de acuerdo al esquema de quimioterapia**



## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Winthrones. *Clinical Hematology*, 9a edición, Ed. Lea and Febiger 1993: 2054 - 2081
- 2.- Jacobs P. *Hodgkin disease*. DM, abril 1993; 217-360.
- 3.- Diehl V, Engert A. *An overview of the Third International Symposium on Hodgkin's lymphoma*.  
Ann Oncol 1996; 7 (sup 4): S1-S4.
- 4.- Niedobitek G. *The role of Epstein-Barr virus in the pathogenesis of Hodgkin's disease*.  
Ann Oncol 1996; 7 (sup 4): S11-S17.
- 5.- Wolf J, Bohlen , Diehl V. *Report on the Workshop Biology of the Third International Symposium on Hodgkin's Lymphoma in Cologne 1995*. Ann Oncol 1996; 7 (sup 4): S45-S47.
- 6.- Reub K, Engert A, Tesch H, Diehl V. *Current clinical trials in Hodgkin disease*.  
Ann Oncol 1996; 7 (sup 4): S109-S113.
- 7.- Canellos P. *Current Strategies for early Hodgkin disease*. Ann Oncol 1996; 7 (sup 4): S91-S93.
- 8.- Molloy S, Longo D. *Treatment related morbidity in patients with lymphoma*. Curr Op Onc 1991; 3 : 852-862.
- 9.- Henry-Amar M, Joly F. *Late complications after Hodgkin disease*. Ann Oncol 1996; 7 (sup 4): S115-S125.

- 10.- Hohl R, Schilsky R. *Non malignant complications of therapy for Hodgkin disease*. Hematol/Onc Clin Nor Am. 1989; 3(2): 331-341.
- 11.- Tsiporah S, Shori T, Nelson N. *A meta-analysis of Stage I and II Hodgkin's disease*. Cancer 1990;65:1155-60.
- 12.- Mauch P. *Management of early stage Hodgkin's disease: The role of radiation therapy and/or chemotherapy*. Ann Oncol 1996; 7 (sup 4): S79-S84.
- 13.- Gaynor E, Fisher R. *Chemotherapy and combined modality treatment in Hodgkin's disease*. Curr Op Onc 1991;3:822-829.
- 14.- Amar H, Joly F. *Late complications after Hodgkin disease*. Ann Oncol 1996; 7 (sup 4): S115-S125.
- 15.- Winthrosbes. *Clinical Hematology, 9a edición*. Lea and Febiger 1993: 2082 - 2133.
- 16.- Vose J, Bierman P, Weisenburger D. *The non Hodgkin lymphomas*. Hematol/Onc Clin Nor Am 1991;5(5) 845-1093.
- 17.- Vose J. *Classification and clinical course of low-grade non-Hodgkin lymphomas with overview of therapy*. Ann Oncol 1996; 7 (sup 6): S13-S19.
- 18.- Harris N. *Pathology of malignant lymphomas*. Curr OP Oncol 1991;3: 813-821.
- 19.- Harrison's. *Principles of Internal Medicine* 1998, 14a edición, McGraw-Hill: 695 - 712.
- 20.- Coiffier B. *Prognostic factors in Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas*. Curr OP Oncol 1991;3: 843-851.
- 21.- Fisher R. *Report of Workshop 5: Early high-dose chemotherapy*. Ann Oncol 1996; 7 (sup 4): S131-S133.

22.- Rodriguez J, Cabanillas F. *Treatment of non-Hodgkin's lymphoma*. Curr OP Oncol 1991;3: 830-837.

23.- Harris N, Jaffe E, Stein H. *A Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms: A Proposal from the International Lymphoma Study Group*. 1994;84(5):1361-1392.