

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MÉXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

**“NIVELES SÉRICOS DE VITAMINA D EN PACIENTES CON
LINFOMA CUTÁNEO DE CÉLULAS T”**

TESIS QUE PRESENTA:

DRA. NORMA LIZETH FLORES MADRIGAL

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD EN
DERMATOLOGÍA.

ASESOR:

DR. AARÓN VÁZQUEZ HERNÁNDEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México




UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso


DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

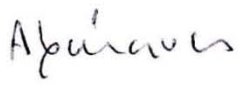
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.




DRA. DIANA GRACIELA MENEZ DÍAZ
JEFE DE DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ"
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI


DRA. ADRIANA ELIZABETH ANIDES FONSECA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN DERMATOLOGÍA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ"
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI


DR. AARÓN VÁZQUEZ HERNÁNDEZ
ASESOR DE TESIS
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA Y MICOLOGÍA MÉDICA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ"
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

MEXICO

Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2014, Año de Octavio Paz"

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI,
D.F. SUR

FECHA 02/06/2014

DR.(A). AARON VAZQUEZ HERNANDEZ

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

NIVELES SÉRICOS DE VITAMINA D EN PACIENTES CON LINFOMA CUTÁNEO DE CELULAS T.

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2014-3601-85

ATENTAMENTE

DR.(A). CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD GARANTADAS

1.- Datos del alumno	
Apellido paterno: Apellido materno: Nombres Teléfono Universidad Facultad o escuela Carrera: No. de cuenta	Flores Madrigal Norma Lizeth 5563197318 Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina – División de Estudios de Posgrado Especialidad en Dermatología y Micología Médica 512220187
2.- Datos del asesor	
Apellido paterno: Apellido materno: Nombres	Vázquez Hernández Aarón
3.- Datos de la tesis	
Título: Subtítulo No. De páginas Año: NUMERO DE REGISTRO	Niveles séricos de vitamina D en pacientes con linfoma cutáneo de células T. 84 2015 R-2014-3601-85

AGRADECIMIENTOS.

A Dios por bendecirme siempre con lo mejor para mi vida, por cuidarme en este caminar e iluminarme, por poner siempre ángeles en mi camino que me ayudaron a estar donde estoy. Gracias señor!...

A mis padres que siempre serán mi inspiración, sus enseñanzas siguen vivas, gracias por hacerme creer siempre que todo lo puedo lograr, espero que donde estén se encuentren orgullosos de su hija que los ama...

A mi hermana Carmen y mi cuñado Rogelio, gracias por ser mi apoyo y guía, por ser incondicionales y compartir mis alegrías, triunfos y tristezas, y sobre todo mis sueños...

A mis hermanos que los amo infinitamente, por confiar en mí, por sus palabras de aliento y su apoyo.

A mis amigos que se han vuelto hermanos, gracias por cuidarme, escucharme, y apoyarme, por compartir mis alegrías, tristezas, triunfos y derrotas como propias. Por ser incondicionales!

A mis ángeles, que iluminan mi vida, me brindan fortaleza y esperanza.....

A mis maestros gracias por compartir sus conocimientos que siempre transmitieron sin recelo, Dra. Anides, Dra. Serrano, Dr. Vázquez, Dr. Blancas, Dr. Arévalo, Dr. Méndez.

A mi querido Dr. Vázquez, mi maestro y mi asesor en esta tesis, muchas gracias por su paciencia, apoyo y entusiasmo, sin usted esto no hubiera sido posible.

A Mónica e Israel QFB del Hospital de especialidades, gracias a ustedes también fue posible realizar este trabajo.

A mis compañeros por compartir esta aventura, y salir bien librados....

A los pacientes sin duda el mejor de los libros.... Gracias!!

ÍNDICE

INDICE.....	1
INDICE DE TABLAS Y FIGURAS.....	2
ABREVIATURAS.....	3
RESUMEN.....	4-5
ANTECEDENTES.....	6-37
JUSTIFICACION.....	38
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	39
OBJETIVO.....	39
MATERIAL Y METODOS.....	40-44
RESULTADOS.....	45-51
DISCUSION.....	52-57
CONCLUSIONES.....	57
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	58-65
ANEXOS.....	65-84

INDICES DE TABLAS, GRAFICAS Y FIGURAS

Tabla 1- Clasificación de linfomas cutáneos primarios según la OMS- EORTC 2005.

Tabla 2.- Comparación entre la clasificación de linfomas cutáneos primarios de la EORTC y la OMS.

Tabla 3.- Criterios diagnósticos para linfomas cutáneos de células T de la sociedad internacional de linfomas cutáneos (ISCL).

Tabla 4.- Clasificación TNMB modificada de linfomas cutáneos.

Tabla 5.- Estatificación.

Tabla 6.-Características demográficas de la población en estudio.

Tabla 7.-Proporción de comorbilidad y estudios de laboratorio en pacientes con linfoma cutáneo de células T.

Tabla 8.-Características clínicas de los pacientes con linfomas cutáneos de células T.

Tabla 9.-Nivel sérico de 25-hidroxivitamina D por grupos de tratamiento.

Tabla 10.-Nivel sérico de 25-hidroxivitamina D en pacientes con linfoma cutáneo de células T

Tabla 11.-Nivel de 25-hidroxivitamina D respecto a género y rango de edad.

Tabla 12.- Nivel sérico de 25-hidroxivitamina D respecto a índice de masa corporal

Grafica 1.- Nivel sérico de 25-(OH)D por tipo de tratamiento en pacientes con LCCT.

Grafica 2.-Nivel de β -2 microglobulina en relación a 25-(OH)D.

Grafica 3.-Nivel de DHL en relación con 25-(OH)D.

ABREVIATURAS

25 - (OH) D	25- hidroxivitamina D.
EORTC	Organización europea de estudio y tratamiento de cáncer.
IL	Interleucinas.
LLCT	Linfoma cutáneo de células T.
LNH	Linfoma no Hodgkin.
MF	Micosis fungoide.
miRNA's	Micro RNA, Ácido ribonucleico monocatenario.
OMS	Organización Mundial de la Salud.
RVD	Receptor de vitamina D.
SS	Síndrome de Sézary.

RESUMEN

“NIVELES SÉRICOS DE VITAMINA D EN PACIENTES CON LINFOMA CUTÁNEO DE CÉLULAS T.

Introducción: La vitamina D participa en la modulación del metabolismo óseo y mineral, sin embargo, en la actualidad se le reconocen diversas funciones en el sistema inmune innato y adquirido. La deficiencia de esta vitamina se asocia con el desarrollo de diversas neoplasias malignas como el cáncer de mama, cáncer de colon, y algunos tipos de linfomas no Hodgkin.

Justificación: Identificar los casos de insuficiencia de vitamina D en pacientes con linfoma cutáneo de células T, nos permitirá tomar medidas para su reposición y probablemente prevenir el desarrollo de complicaciones crónicas como osteoporosis y fracturas. Además, el conocer la relación entre los niveles séricos de vitamina D con el estadio clínico de la enfermedad y su tratamiento podría ser de utilidad para proponer a la vitamina D como marcador de severidad y probablemente de utilidad terapéutica en estudios futuros.

Objetivos: Determinar los niveles séricos de vitamina D en pacientes con linfoma cutáneo de células T.

Material y métodos: Estudio clínico de tipo transversal, donde fueron incluidos los pacientes con diagnóstico de linfoma cutáneo de células T que acudieron a la consulta externa del servicio de dermatología del HECMN SXXI. A todos los pacientes se les realizó un interrogatorio acerca de su padecimiento, tiempo de exposición solar por día, y toma de una muestra de sangre venosa para la medición

de vitamina D, calcio, fosforo y B2 microglobulina. El estudio se realizó del mes de mayo a julio de 2014.

Resultados: Se incluyeron 30 pacientes con LCCT variedad micosis fungoide, con edad promedio 61.3 años, y el género masculino predominó en el 53%. El 70% de los pacientes estuvo en estadio IA y IB de la enfermedad, y el 57% recibió tratamiento sistémico. El 90% de los pacientes presentó deficiencia y/o insuficiencia de vitamina D con una media 17.73 ± 9.06 ng/ml, no se encontró diferencia por género, sin embargo, los pacientes menores de 50 años tuvieron niveles séricos más altos (24.8 ± 10.3 vs. 18.7 ± 9.5 en >51 años), los pacientes en tratamiento con interferon, PUVA y QT, tuvieron los niveles de 25-(OH)D más altos. Los pacientes con sobrepeso tuvieron niveles más bajos de 25 (OH)D respecto al peso normal (12.77 ± 6.9 vs. 19.20 ± 8 ng/ml $P < 0.05$). Finalmente los marcadores de mal pronóstico: β -2 microglobulina y deshidrogenasa láctica mostraron una relación a la inversa respecto a los niveles de 25-(OH)D.

Conclusiones: El 90% de los pacientes con MF presentaron niveles séricos deficientes y/o insuficientes de 25 (OH)D independientemente de la edad, sexo, estadio clínico de su enfermedad y tipo de tratamiento.

I.- ANTECEDENTES

1. 1 LINFOMAS CUTANEOS DE CÉLULAS T

Los linfomas cutáneos de células T describen un grupo heterogéneo de neoplasias de los linfocitos T que se localizan en la piel y que son muy variables en su presentación clínica, en su aspecto histológico, en su patrón inmunohistoquímico y en su pronóstico (1).

Los linfomas cutáneos de células T se incluyen dentro de los linfomas no Hodgkin y representan aproximadamente el 75-80% de todos los linfomas cutáneos primarios, mientras que los linfomas cutáneos de células B representan un 20-25% (2,3,).

Durante muchos años solo se conocían la micosis fungoide (MF) y el síndrome de Sézary (SS) como variantes del linfoma cutáneo de células T, sin embargo, en las últimas décadas la combinación de criterios clínicos, histológicos e inmunohistoquímicos han permitido definir y clasificar otros tipos de linfomas cutáneos primarios (Tabla 1) (3).

Tabla 1.- Clasificación de linfomas cutáneos primarios según la OMS-EORTC 2005.

<p>Linfomas cutáneos de células T y células NK*</p> <p>Micosis fungoide y subtipos</p> <ul style="list-style-type: none">FoliculotrópicaReticulosis pagetoidePiel laxa granulomatosa. <p>Síndrome de Sézary</p> <p>Linfoma/leucemia adulto de células T</p> <p>Linfomas cutáneos primarios CD30+.</p> <ul style="list-style-type: none">Linfoma cutáneo anaplásico de células grandes.Papulosis linfomatoide <p>Subcutáneo paniculitis linfoma de células T</p> <p>Linfoma extranodal NK/T, tipo nasal</p> <p>Linfoma cutáneo de células T periféricas inespecífico.</p> <p>Linfoma cutáneo de células T epidermotrópico agresivo CD8+ (provisional)</p> <p>Linfoma cutáneo de células T alfa/gamma (provisional)</p> <p>Linfoma cutáneo de células T pleomorfo CD4+ pequeño/mediano (provisional)</p>
<p>Linfomas cutáneos de células B.</p> <p>Linfoma cutáneo primario de células B zona marginal.</p> <p>Linfoma cutáneo centro folicular.</p> <p>Linfoma cutáneo primario de células B larga difuso tipo pierna.</p> <p>Linfoma cutáneo primario difuso de células B largas, otros linfomas de células B intravasculares.</p>
<p>Neoplasias de precursores hematológicos.</p> <p>Neoplasia hematodérmica CD4+/CD56+ (linfoma blastico de células NK)</p>

*Células NK.- células asesinas naturales.

La organización mundial de la salud (OMS) y la EORTC (siglas en inglés de European Organization for Research and Treatment of Cancer) clasifican a los linfomas cutáneos primarios e incluyen a un número limitado de tipos bien definidos de linfomas cutáneos de células T y B, que representan más del 95% de todos los linfomas cutáneos primarios, así como una serie de entidades provisionales todavía no muy bien definidas desde el punto de vista clínico. Se distinguen los linfomas cutáneos de evolución indolente, intermedia o agresiva. Al incluir entidades bien definidas y reconocibles, la clasificación permite disponer de información sobre la estadificación, la opción terapéutica más detallada, el comportamiento clínico y el pronóstico (Tabla 2) (4).

Tabla 2.- Comparación entre la clasificación de linfomas cutáneos primarios de la EORTC y la OMS.

Clasificación EORTC	Frecuencia	Supervivencia a 5 años	Clasificación OMS
<i>Comportamiento clínico indolente</i> Micosis Fungoide	50%	89%	Micosis fungoide
Variantes de MF: -MF folicular -Reticulosis pagetoide -Piel laxa granulomatosa	5% <1% <1%	75% 100% Sin información	Variantes de MF: -MF folicular -Reticulosis pagetoide -Piel laxa granulomatosa
LTC de células grandes CD30 positivo Papulosis linfomatoide	12% 18%	93% 100%	Trastornos linfoproliferativos T de células grandes CD30+ primario cutáneos(linfoma anaplásico de células grandes CD30+ primario cutáneo, pápulosis linfomatoide)
<i>Comportamiento clínico agresivo.</i> Síndrome de Sézary LTC Cél. grandes CD30-	<3% 7%	11% 15%	Síndrome de Sézary
<i>Entidades provisionales</i> LTC Pleomórfico céls. pequeño/intermedio. Linfoma T subcutáneo de tipo paniculitis.	2% <1%	62% Sin información	Linfoma T subcutáneo de tipo paniculítico.

Comentaremos las variantes clínicas de los linfomas de células T más frecuentes.

1. 2 Micosis fungoide

1.2.1 Definición

La micosis fungoide (MF) representa el tipo más frecuente del linfoma cutáneo de células T y constituye más del 50% de todos los linfomas cutáneos primarios. Fue descrito por Alibert y Bazin y se caracteriza por lesiones cutáneas con evolución típica de maculas, placas y tumores con manifestaciones histopatológicas e inmunohistoquímicas bien definidas (3,4)

1.2.2 Prevalencia

La micosis fungoide tiene una incidencia anual de 0.5-1 por 100,000 habitantes en el mundo según la OMS, ocurre más frecuentemente entre los 40-60 años de edad, aunque puede presentarse en niños y adolescentes, y afecta 2.2 veces más al sexo masculino (5).

En México ocupa el 4to lugar de los tumores malignos de piel en los servicios de dermatología de diferentes instituciones (6).

Los LCCT se encuentran clasificados dentro de los LNH los cuales ocupan el 6to lugar como causa de mortalidad por cáncer en México (7).

1.2.3-Etiología

No ha sido posible aun establecer la etiología de la MF. Probablemente la persistencia de un antígeno asociado con el estímulo crónico de linfocitos y la eventual transformación de linfocitos benignos hacia un linfoma de células T de bajo grado de malignidad, sea la teoría más convincente (8). Por otra parte, en los pacientes con MF existe una incidencia mayor de alergias, e infecciones virales y micóticas en comparación con individuos sanos (8), así como algunas ocupaciones como trabajadores de la industria petroquímica, metalúrgica y textil, la exposición crónica a vidrio, cerámica, alfarería y algunas enfermedades de evolución crónica como la dermatitis atópica severa podrían incrementar el riesgo de desarrollar MF (9, 10).

1.2.4 Factores genéticos

Es una enfermedad multifactorial, que tiene un fuerte componente genético, donde diversos factores ambientales participan en su desarrollo. Se han identificado trastornos en los genes *P53* y *CDKN2A* especialmente en fases avanzadas (11). Además de otras regiones cromosómicas como 8q (incluyendo el oncogén *MYC*), 17q y 10p13 (*GATA3* y el factor de transcripción que promueve la producción de citocinas Th2) (11).

Las amplificaciones en 4q12 (incluyen *KIT*), 7p11.2 (incluyendo *EGFR*) y 17q25.1 se asocian a pobre respuesta terapéutica. Además, algunos oncogenes específicos son de utilidad como factores pronósticos en LCCT. Las deleciones se han

encontrado en los cromosomas 17p (TP53), 1p, 10q (PTEN y FAS), 13q (RB1) y 9p21.3 (CDKN2A) (12).

El micro RNAs (miRNA) es un RNA monocatenario, de una longitud de entre 21 y 25 nucleótidos, y que tiene la capacidad de regular la expresión de algunos genes, utilizando la ruta de ribointerferencia, además de participar en la regulación del desarrollo de neoplasias, representa la base para el desarrollo de terapias específicas. Se han demostrado por lo menos 5 miRNAs (miR-203, miR-205, miR-326, miR-663 y el miR-711) que distinguen al LCCT de diferentes enfermedades de la piel con una precisión del 90%. Durante el estadio de tumor el LCCT presenta regulación al alta de miR-93, miR-92A y miR-155, mientras que en el síndrome de Sézary la mayoría de los miRNAs son regulados a la baja. Por otra parte, los miR-21, miR-486 y miR-214 regulados al alta, están involucrados en la resistencia a tratamiento (12).

El miR-21 se ha demostrado que media la señalización oncogénica por STAT3 y podría ser una posible diana terapéutica en el síndrome de Sézary (12).

1.2.5 Patogenia

La MF es el resultado de una estimulación antigénica crónica que conduce a la expansión clonal descontrolada de células T. La secreción de citocinas inflamatorias por los queratinocitos es importante para el inicio o perpetuación de una lesión cutánea de MF, además expresan moléculas de adhesión como integrinas y citocinas, que posteriormente se unen a ligandos de células endoteliales,

queratinocitos y células de Langerhans, mejorando así la migración de los linfocitos atípicos a la epidermis (13). Existen diversas interacciones moleculares que facilitan la capacidad de las células malignas en la MF para migrar y residir en la piel (13). Las principales citocinas involucradas en la migración de las células del torrente sanguíneo a la piel son la L-selectina y el receptor de citocinas CCR7 (13).

Las células de linfoma circundante expresan antígeno linfocitario cutáneo que interactúa con E-selectina expresada en las células endoteliales (13).

Los receptores de citocinas, como CCR4 en las células T malignas reconocen citocinas como IL17, que es liberada por las células de la epidermis facilitando la unión de antígenos leucocitarios humanos tipo 1, en células de linfoma a moléculas de adhesión intercelular 1 en las células endoteliales y la posterior extravasación en la dermis. A partir de ahí las células de linfoma muestran una afinidad por células epidérmicas y se agrupan alrededor de células de Langerhans, con formación de microabscesos de Pautrier que se pueden observar en el examen histológico. Este proceso es guiado principalmente por interacciones de las células de linfoma con integrinas Eb7, CCR4, y el complejo receptor células T-CD4 con E-cadherina, CCL22, y complejo mayor de histocompatibilidad de la clase II (13).

Por otra parte, los linfocitos T citotóxicos (LC) CD8+ participan de un modo esencial en la respuesta antitumoral en la MF. Se ha demostrado una relación entre los elevados porcentajes de LC CD8+ en el infiltrado dérmico y una mejor supervivencia (14). Estos linfocitos T CD8+ ejercen su efecto antitumoral tanto mediante un efecto citotóxico directo como mediante la producción de citocinas, sobre todo IFN γ .

Pueden mediar la lisis de células tumorales mediante la exocitosis de gránulos citotóxicos que contienen perforina, granzimas y antígeno intracelular limitado a los linfocitos T (TIA-1), así como también mediante la expresión del ligando Fas (FasL), que interacciona con Fas (CD95; APO-1) sobre las células T neoplásicas (14). Ambas vías culminan con la activación de la caspasa 3 y la muerte de células tumorales. La pérdida de la expresión de Fas o de su función en las células T neoplásicas es uno de los diversos mecanismos mediante los cuales las células neoplásicas se escapan de una respuesta antitumoral eficaz (15).

1.2.6 Características clínicas

La micosis fungoide se caracteriza por progresión lenta, comienzo insidioso y puede no ser reconocida durante varios años, consta de tres estadios clínicos: parches, placas y tumores, localizados y/o diseminados en muslos, nalgas y tórax (9).

Los parches y las placas pueden mostrar hipopigmentación o hiperpigmentación, atrofia y petequias. Las lesiones pueden llegar a ser variables, se pueden ver placas infiltradas de diferentes tamaños que en ocasiones sufren involución parcial, dejando placas anulares y/o policíclicas (16).

Los pacientes con MF clásica evolucionan típicamente desde un estadio de mácula a uno de placa, hasta llegar a un estado tumoral, y este curso evolutivo se prolonga a lo largo de los años o, incluso décadas. En su inicio muchos pacientes permanecen durante varios años con lesiones cutáneas eccematosas o psoriasiformes con biopsias de piel no diagnósticas o inespecíficas. La media del

tiempo que transcurre entre la aparición de las lesiones cutáneas y el diagnóstico de MF es de 4 a 6 años, aunque en ocasiones puede durar hasta cinco décadas. Las lesiones iniciales suelen localizarse en las nalgas, tronco y otras regiones cubiertas o no expuestas a la luz solar (16).

1.2.7 Estadio clínico de maculas y parches.

Se caracteriza por lesiones eritematosas de tamaño variable con descamación fina y atrofia, las cuales se acompañan de prurito de intensidad variable. Existe una variante poiquilodérmica con maculas de aspecto reticular con áreas hipo e hiperpigmentadas, atrofia y telangiectasias. Las lesiones típicamente son mayores de 4 cm de diámetro y se distribuyen en zonas cubiertas o protegidas del sol (16).

1.2.8 Estadio en placas

Al progresar las lesiones (parches), aparecen las placas, constituidas por infiltración o engrosamiento cutáneo, coloración pardo-rojiza y descamación, aumento de tamaño de forma gradual y pueden adoptar forma anular, policíclica o en herradura (16).

1.2.9 Estadio de tumor y eritrodermia

El estadio tumoral: define el estadio III de la enfermedad, constituida por neoformaciones de aspecto nodular, eritematovioláceas y diseminadas, que pueden surgir en el sitio de placas pre existentes o aparecer sobre áreas de la piel previamente sana (16).

Los pacientes con MF en estadio tumoral, generalmente muestran una combinación de máculas, placas y tumores que con frecuencia se ulceran. Cuando aparecen tumores cutáneos sin máculas o placas previas, se deberán descartar otros tipos de linfomas cutáneos. Durante la fase tumoral existe mayor riesgo de desarrollar afección extracutánea, la cual compromete en primer lugar ganglios regionales, posteriormente afección visceral y médula ósea (16).

La micosis fungoide eritrodérmica, puede iniciar a partir de una MF en parche o placa y finalmente involucrar más del 80 por ciento de la superficie corporal o surgir de manera espontánea como en el síndrome de Sézary. Estos pacientes son más propensos a desarrollar una variedad leucémica que los pacientes con superficie corporal limitada (16).

1.2.10 Variantes clínicas

Existen diversas variantes clínicas en la MF, como placas verrugosas o hiperqueratósicas. La presencia o formación de bulas, especialmente durante la progresión de parches hacia placas. El patrón clínico folicular con alopecia (MF

pilotropica o foliculotropica) asociado generalmente a resistencia a tratamiento y mal pronóstico. En pacientes jóvenes, se han descrito erupciones purpúricas y capilaritis con un cuadro histológico de MF. También en pacientes jóvenes con piel oscura, se ha descrito una variante de parches hipopigmentados. La micosis fungoides siringotrópica, se manifiesta como pápulas de 1-3 mm de diámetro distribuidas en los conductos ecrinos, por extensión inusual de las células de linfoma hacia estos anexos. La reticulosis pagetoide, que se presenta como una macula y/o placa solitaria de aspecto psoriasiforme o hiperqueratósica, localizada habitualmente en una extremidad y que progresa con lentitud. A diferencia de lo que sucede en la MF clásica, no se han descrito casos de diseminación extracutánea ni muertes por este proceso. Y finalmente, la presentación poiquilodérmica, constituida por grandes áreas de poiquilodermia, las cuales se presentan solas o combinadas con parches y placas típicas. Raramente pueden presentarse formas generalizadas de poiquilodermia (17).

1.2.11 Síndrome de Sézary

La MF eritrodérmica se diferencia del síndrome de Sézary (SS) por ausencia o recuento bajo de células de Sézary circundantes y es considerado como una progresión de MF, mientras que el SS surge típicamente de *novo* (17).

El síndrome de Sézary se caracteriza por eritrodermia, con marcada exfoliación, edema y liquenificación secundaria a prurito intenso. Con frecuencia se produce ectropión, alopecia, hiperqueratosis palmoplantar con fisuras y las uñas muestran

marcada hiperqueratosis subungueal. Es frecuente la presencia de linfadenopatías regionales (17,18).

El síndrome de Sézary es una variante agresiva de LCCT, los criterios para la identificación de SS son: linfocitos atípicos con núcleo cerebriforme mayor de 1,000 por mm³, proporción de células CD4/CD8 de 10 o mayor, aumento de células T circulantes en sangre periférica con expresión aberrante observado por citometría de flujo o PCR y células T con anormalidades cromosómicas (18).

1.2.12 Pápulosis linfomatoide.

La pápulosis linfomatoide (PL), fue descrita por Macaulay en 1968. Representa el 18% de los linfomas cutáneos de células T (LCCT) y puede presentarse a cualquier edad, la edad promedio es de 35 a 45 años, y predomina en el sexo masculino con relación de 1.5:1. Es una enfermedad cutánea de evolución crónica y recidivante, que cursa con pápulas y nódulos pardo-rojizos los cuales presentan hemorragia central, necrosis y formación de costra, que posteriormente desaparecen entre 3 – 8 semanas. Es típica la coexistencia de lesiones cutáneas en distintos estadios evolutivos. Las lesiones dejan manchas hiper o hipopigmentadas y en ocasiones una cicatriz varioliforme atrófica y superficial. La erupción suele ser asintomática y frecuentemente las lesiones afectan tronco y extremidades. El estudio histológico varía mucho y se correlaciona con el estado evolutivo de las lesiones cutáneas. Se han descrito tres tipos de PL: A, B y C, en donde se aprecia un infiltrado no epidermotrópico, con células T CD30 positivas atípicas dispersas en grandes o

pequeños acúmulos. Es considerado un linfoma de células T de bajo grado de malignidad o de buen pronóstico y comparte coincidencias clínicas e histológicas con el linfoma T de células grandes CD30 positivo (18).

1.3 Diagnóstico

En el diagnóstico de linfomas cutáneos primarios resulta fundamental establecer una correlación entre la información clínica y la histopatológica (19).

En pacientes con sospecha de MF se sugiere realizar dos o más biopsias de piel, especialmente en los casos con múltiples maculas o cuando las lesiones cutáneas tienen diferentes morfologías. De forma ideal el paciente deberá suspender el uso de corticosteroides tópicos 4 a 8 semanas antes. La identificación de linfadenopatía periférica es básica y útil para clasificar los casos de LCCT. Si bien en la mayor parte de los casos corresponde a linfadenopatía reactiva, en formas diseminadas puede ser de valor diagnóstico. Los estudios de imagen como telerradiografía de tórax y tomografía permiten la búsqueda de adenopatías y organomegalias (19).

El conteo de células sanguíneas muestra leucocitosis en formas diseminadas y generalizadas y en el SS muestra linfocitos aberrantes o células de Sézary. Así mismo, los anticuerpos monoclonales dirigidos hacia antígenos de superficie de linfocitos pueden emplearse para identificar el inmunofenotipo del infiltrado inflamatorio (20).

1.3.1 Histopatología: La obtención de una biopsia representativa resulta esencial para valorar las características histopatológicas por lo que suelen recomendarse biopsias amplias (en huso), y en determinadas circunstancias, biopsias repetidas para establecer un diagnóstico definitivo (21).

En las lesiones iniciales los cambios observados pueden no ser diagnósticos y requerir la práctica de numerosas biopsias. En las lesiones más avanzadas se observa un infiltrado mononuclear de tamaño pequeño o intermedio con núcleo cerebriforme hipercromático sin espongiosis, epidermotropismo de los linfocitos cerebriformes atípicos, tanto en forma de células aisladas o formando agregados, denominados microabscesos de Pautrier (21,22).

En estadios tumorales, se muestra un infiltrado monomorfo formado por células atípicas de gran tamaño con frecuentes mitosis que suele afectar a todo el espesor de la dermis. En estas fases tardías es raro que ocurra epidermotropismo (21,22).

1.3.2 Inmunohistoquímica: El estudio inmunofenotípico de biopsias en fresco o incluidas en parafina con anticuerpos monoclonales dirigidos frente a antígenos de superficie celular o citoplasmático permite caracterizar las poblaciones celulares linfoides neoplásicas y acompañantes ya sean de origen T o B (22).

Las muestras de parafina deben incluir los marcadores T CD3, CD4, CD8, CD7, CD2, y CD5 el marcador de activación CD30. Los fenotipos más frecuentes de las células neoplásicas son: CD3+, CD4+, CD8-, CD5^{low}, CD2+/^{low}, CD45RO+, y TCRb+ (cadena beta de receptor de linfocitos T), CD30-. Con la evolución de la

enfermedad se pierden algunos antígenos, especialmente el CD7, cuya expresión está ausente en el 70% de los linfocitos malignos. En la infancia y en la adolescencia es más frecuente la micosis fingoide de linfocitos T citotóxicos CD8+, TIA1+, CD2+ y CD7 (22).

Además, puede realizarse la demostración de una proliferación linfoide monoclonal a través del estudio del ADN obtenido a partir de biopsias cutáneas para valorar el reordenamiento de los genes del receptor de las células T (22).

1.3.3 Estudios Moleculares: Los análisis de genotipo pueden mediante Southern blot o hibridación Southern de cadena beta, o mediante la técnica de reacción en cadena de polimerasa (PCR) de cadena larga gamma (o beta) del receptor de células T. Esta técnica posee ventajas al ser de menor costo, con buena sensibilidad, rapidez, comodidad y además de que brinda la posibilidad de utilizar material de archivo (22).

1.3.4 Criterios diagnósticos

Tabla 3.- Criterios diagnósticos propuestos por la Sociedad Internacional de Linfomas Cutáneos (ISCL) para micosis fungoide (22).

<p>Criterios Clínicos</p> <p>Básicos: Parches o placas persistentes y/o progresivas.</p> <p>Adicionales: Localización en áreas no fotoexpuestas, tamaño y forma variable, poiquilodermia.</p> <p>Puntaje: 2 puntos para el criterio básico más dos criterios adicionales, 1 punto para el criterio básico más uno de los criterios adicionales.</p>
<p>Criterio histopatológico:</p> <p>Básico: Infiltrado superficial.</p> <p>Adicional: epidermotropismo sin espongiosis, linfocitos atípicos.</p> <p>Puntaje: 2 puntos para el criterio básico más los dos criterios adicionales, 1 punto para el criterio básico más un criterio adicional.</p>
<p>Criterios de biología molecular:</p> <p>Rearreglo clonal del gen del TCR (receptor de células T).</p> <p>Puntaje: 1 punto clonalidad.</p>
<p>Criterios inmunopatológicos:</p> <p>< 50% de células T CD2+, CD3+, y/o CD5+.</p> <p>< 10% de células T CD7 +.</p> <p>No concordancia de CD2, CD3, CD5 o CD7 epidérmica o dérmica.</p> <p>Puntaje: 1 punto para uno o más criterios.</p>

El diagnóstico se establece con un total de 4 puntos (13).

1.3.5 Clasificación TNMB para linfoma cutáneo de células T.

Es el método más simple y a la vez más extendido para la clasificación en general de neoplasias y en el caso de linfomas cutáneos de células T, fue adoptado por Bonn y Lambert en 1979 y modificado por Sausville en 1988 (Tabla 4) (23).

Tabla 4.- Clasificación TNMB modificada para linfomas cutáneos T.

T (piel) T1: Placa/mácula limitada (afecta <10% de la SCT) T2: Placa/mácula generalizada (afecta >10% de la SCT) T3: Tumor (es). T4: Eritrodermia.
N (Ganglios linfáticos) N0: Ausencia de adenomegalias. N1: Adenomegalias, histológicamente no se afectan. N2: Ausencia de adenomegalias, pero afección histológica. N3: Adenomegalia y afección histológica.
M (vísceras) M0: Ausencia de afectación visceral. M1: Afectación visceral.
B (Sangre) B0: Ausencia de linfocitos atípicos circulantes (células de Sézary) (o<5% de los linfocitos). B1: Células atípicas circulantes (de Sézary) (>5% de los linfocitos).

1.3.6 Estadificación: es importante para el pronóstico y tratamiento de los pacientes con micosis fungoide (23).

Tabla 5.- Estadios clínicos de linfomas cutáneos.

IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T1-2	N1	M0
IIB	T3	N0-1	M0
III	T4	N0-1	M0
IVA	T1-4	N2-3	M0
IVB	T1-4	N0-3	M1

1.4 Tratamiento

El tratamiento depende del estadio de la enfermedad, el estado general y la edad del paciente. En general se pueden emplear tres opciones terapéuticas: tratamientos cutáneos; que incluyen esteroides tópicos, agentes citotóxicos, fototerapia y radioterapia), quimioterapia sistémica y modificadores de la respuesta inmune. Cada vez se recurre más a tratamientos combinados, para lograr efectos

sinérgicos y reducir la toxicidad generada por tratamientos empleados de forma individual (23).

1.4.1 Tratamiento tópico

Corticoesteroides tópicos.

Útiles en estadios tempranos de la enfermedad y como terapia adyuvante en estadios más avanzados. Sus múltiples efectos incluyen la inducción de la apoptosis, regulación a la baja de factores de transcripción (factor nuclear-kB y activador de proteína -1), disminución de citocinas, y disminución en la producción de factores de crecimiento (23).

Las tasas de respuesta globales fueron de 80-90% en pacientes en estadio de parches con el uso de esteroides tópicos de la clase I-III, y hasta un 25% con respuesta completa sostenida (23).

Los efectos asociados a largo plazo incluyen atrofia, hipopigmentación y estrías (23).

Mostaza nitrogenada.

La mostaza nitrogenada es un agente alquilante. Se utiliza para estadios tempranos de la enfermedad. Las formulaciones tópicas trabajan a través de mecanismos inmunes que afectan la interacción de queratinocitos y células Langerhans (23).

Las tasas de respuesta encontradas en estadios tempranos de la enfermedad (IA e IB) van hasta de un 72% (23).

Los efectos secundarios son comunes e incluyen ardor y prurito, así como dermatitis de contacto de tipo alérgico (23).

Retinoides tópicos.

El bexaroteno tópico al 1% se une a los receptores de retinoides X (RXR) y afecta la diferenciación celular y la inducción e la apoptosis. Es recomendado dos veces al día, con buena respuesta sobre todo en estadios tempranos de la enfermedad (IA y IIA) (23).

Fototerapia.

La terapia con PUVA induce apoptosis de células tumorales, supresión de citocinas derivadas de los queratinocitos y disminución de las células de Langerhans. Es más eficaz en estadios tempranos de la enfermedad, sin embargo en combinación con otros agentes sistémicos como interferón ha demostrado ser eficaz en estadios más avanzados y en algunas variantes como la foliculotrópica (23).

Además, la UVB suprime células T neoplásicas, disminuyendo su proliferación y la producción de citocinas (23).

Las tasas de eficacia es de 54% en pacientes en estadio IA/IB, especialmente en estadio de parche (23).

Radiación.

La terapia con haz de electrones total en piel, involucra la administración de radiación ionizante para toda la superficie cutánea, con una penetración más profunda que la mostaza nitrogenada y la fototerapia. Es utilizado sobre todo en enfermedad rápidamente progresiva, refractaria a tratamiento bien en enfermedad extensa (T2) o estadio de tumor (T3) (23).

Esta terapia disminuye la carga circundante de células T que pasan a través de la vasculatura dérmica y son altamente sensibles a la radiación (23).

Las tasas de eficacia varían de un 47-75%. La duración de la respuesta es limitada con una media de 29 y 9 meses para la enfermedad en T2 y T3 respectivamente (23).

La toxicidad es dependiente de la dosis e incluye eritema, xerosis y descamación a largo plazo alopecia, xerosis, anhidrosis, atrofia de la piel y necrosis (23).

La radiación local es eficaz para tumores aislados, lesiones crónicas dolorosas y/o ulceradas. Radiaciones a dosis bajas pueden ser suficientes para provocar remisiones hasta de un 95% de las lesiones (23).

1.4.2 Tratamiento sistémico

Retinoides (Bexaroteno).

Los retinoides son agentes inmunomoduladores estructuralmente similares a la vitamina A, con los retinoides de primera generación como isotretinoína, acitretina y etretinato que se dirigen a los receptores de retinoides RAR conducen tasas de respuesta variables de un 44-67% en LLCT (24).

El bexaroteno está aprobado para todas las etapas de LCCT, tiene efectos sobre la diferenciación y la apoptosis, también regulan a la baja diversas citocinas como CCR4 y la expresión de E selectinas (24).

La dosis diaria es de 300 a 650 mg/m², puede ser combinado con otras terapias como interferón, radioterapia y fototerapia en enfermedad refractaria o avanzada. Los efectos secundarios más comunes incluyen hipertrigliceridemia, hiperglicemia, hipercolesterolemia e hipotiroidismo central (24).

Interferón.

Posee una amplia gama de efectos biológicos en respuesta a células T malignas, son administrados a largo plazo y actualmente la dosis óptima no ha sido establecida. En general el tratamiento debe iniciarse con dosis bajas con aumento gradual. Como monoterapia ha demostrado ser eficaz en todas las etapas, con tasas de respuesta clínica variable desde 29-80% (24).

Los anticuerpos neutralizantes pueden disminuir la eficacia de interferón (INF), estos se producen con menos frecuencia en la terapia combinada. Los efectos secundarios están relacionados con la dosis y son habitualmente fatiga, gripe, anorexia, pérdida de peso, depresión neuropatía periférica y disgeusia (24).

Fotoféresis extracorpórea.

Se trata de la separación circular de células mononucleares utilizando un método basado en leucaferesis, mezclado con 8-metoxipsoraleno, exposición a los rayos UVA y la reinfusión de sangre al paciente, con posible inducción de la apoptosis de células T malignas y la posterior liberación de antígenos tumorales, dando lugar a una respuesta antitumoral sistémica. Está indicado en linfomas en fase tumoral y eritrodermia y su eficacia terapéutica es variable, con respuestas globales del 83%, y completas del 10-33% (25).

1.4.3 Terapia dirigida.

Alemtuzumab

Es un anticuerpo monoclonal contra la superficie CD52 en células inmunes, concluyendo células T/B, resultando en su depleción sanguínea a través de neutrófilos, citotoxicidad dependiente de células, y activación del complemento. La expresión de CD25 es mayor en linfocitos T CD4 que CD8. Esta aprobado en EUA

para el tratamiento de MF eritrodérmica/Síndrome de Sézary con tasas de respuesta de 86-100% (26).

Inhibidores de histona de acetilasa

Reconocen genes supresores celulares o reguladores mediante el aumento en la histona acetilasa con inhibición resultante del crecimiento e inducción de la apoptosis (26).

vorinostat: Aprobado en LCCT en estadios arriba del IB y en enfermedad refractaria, es un inhibidor de histona acetilasa vía oral que también inactiva STAT3 que se expresa continuamente en LCCT, puede mejorar los efectos de los retinoides y la activación y transcripción de genes in vitro (26).

Denileukin diftitox: es un receptor de IL-2 alfa o CD25. Induce la apoptosis mediante el bloqueo de la proteína sintetasa. Aprobado para su uso en LCCT recurrente y aquellos con un 20% de expresión de CD25, las tasas de respuesta son variable a dosis bajas van desde un 36-49 %, observándose mejor respuesta con niveles de CD25 del 20%. Los efectos adversos están relacionados con la infusión aguda, fiebre, erupción, escalofríos, disnea o hipotensión, mialgias, y transaminasemia (26).

Quimioterapia

Antifolatos: la onco-fetoproteína es expresada en las membranas de las células fetales y en las células tumorales. Los antifolatos, incluye a metotrexate y el pralatrexate aprobados por la FDA para el tratamiento de LCCT en recaída y refractario a tratamiento. A dosis bajas (25 mg/semana) se ha obtenido buena respuesta para el tratamiento de LCCT en estadio en placa (T2) con respuestas del 33-58% incrementándose hasta un 82% a dosis más altas. El pralatrexato 2 veces a la semana obtuvo tasas de respuesta similares a metotrexate incluso en paciente previamente tratados con este (26).

Los efectos secundarios más comunes son los gastrointestinales (náusea, vomito, mucositis) hematológicos (leucopenia, anemia y trombocitopenia) así como toxicidad hepática (26).

Gemcitabina y doxorubicina liposomal: pueden ser utilizados como monoterapia o combinados para el tratamiento de LCCT refractario o en recaída, las tasas de respuesta varían del 68-75% y del 40-88% respectivamente (26).

En el régimen de poliquimioterapia se incluye, ciclofosfamida, doxorubicina y vincristina, y algunos regímenes basados en prednisona que han demostrado tener una mayor eficacia y toxicidad (26).

El trasplante de células madre hematopoyéticas alogénico específicamente, puede tener un potencial curativo en micosis fungoide y síndrome de Sézary en estadios

avanzados, mientras que el trasplante alogénico han demostrado recaídas frecuentes generalmente a los 6 meses pos trasplante (26). Con el trasplante alogénico se logran tasas de respuesta más duraderas, y la mortalidad relacionada al tratamiento incluye enfermedad de injerto contra el huésped mortal e infecciones, reportadas hasta en un 30% de los casos (26).

1.5 Opciones terapéuticas dependiendo del estadio clínico.

Fase premicótica: Se utilizan corticoides tópicos, UVB y en caso de no ser eficaz PUVA (27).

Estadio IA- IIA (máculas-placas): Esta indicado utilizar PUVA, terapia nitrogenada, carmustina. El UVB solo en los casos donde únicamente existan maculas. Los corticoides tópicos o bexaroteno también están indicados en estos estadios sólo si existen maculas o placas limitadas delgadas). Radioterapia en caso que exista una lesión única, y en placas gruesas está indicada la irradiación corporal total con haz de electrones (27).

Estadio IIB: tumores cutáneos: está indicado PUVA; mostaza nitrogenada y radioterapia local o bexaroteno oral (en caso de pocos tumores). Se puede realizar irradiación corporal total con haz de electrones seguido de tratamientos cutáneos. En casos de recidiva: PUVA + IFN-alfa, PUVA+retinoides, dineleukin difitox,

bexaroteno oral, en caso de persistencia de tumores se puede añadir radioterapia local (27).

Estadio III, Eritrodérmia: Realizar fotoforesis extracorpórea, en caso de no ser eficaz, añadir IFN-alfa, clorambucil y resnidona a dosis bajas también está indicada, metotrexate a dosis bajas, añadir a tratamiento cutáneo PUVA, mostaza nitrogenada, y radioterapia en caso necesario, también se puede utilizar combinación bexaroteno oral (27).

Estadio IV: Afección ganglionar o visceral: quimioterapia con múltiples fármacos (CHOP), modificadores de la respuesta biológica (denileukin diftitox, IL-12 etc.), añadir al tratamiento cutáneo PUVA, y/o mostaza nitrogenada en caso de ser necesario (27).

1.6 Pronóstico.

El pronóstico de los pacientes con linfoma cutáneo de células T, depende del estadio clínico y sobre todo del tipo y extensión de las lesiones cutáneas, así como de la existencia o no de afección extracutánea. El estadio en mácula o placa limitada tienen una esperanza de vida parecida al resto de la población ajustada por sexo, edad o raza. Estadio en mácula/placa con afección limitada es de 97% a 10 años, de mácula/placa generalizada de 83%, tumoral sin afección ganglionar de 42%.

Cuando existe afección ganglionar la supervivencia disminuye a un 20% de sobrevivida a 10 años, al igual que en pacientes con ganglios linfáticos borrados la evolución es generalmente agresiva, así como en los casos de afección visceral y en quienes sufren de transformación a linfoma T de células grandes (28).

Los pacientes suelen fallecer por afección sistémica o por infecciones (28).

1.7 VITAMINA D

La vitamina D o calciferol es un heterolipido insaponificable del grupo de los esteroides. Es una provitamina soluble en grasas y se puede obtener de dos maneras:

-Mediante la ingestión de alimentos que contengan esta vitamina.

-Mediante la transformación del colesterol o el ergosterol (vegetales) por exposición a los rayos ultravioleta procedentes del sol (29).

La vitamina D realiza múltiples funciones, como participar en el metabolismo del calcio y el fosforo con lo que contribuye a la mineralización ósea, inhibe la secreción de PTH desde la glándula paratiroides, afecta el sistema inmune por su rol inmunosupresor, promotor de fagocitosis y actividad antitumoral (29).

La vitamina D o colecalciferol es sintetizada a partir del 7 dehidrocolesterol (7-DHC) localizado en el estrato espinoso y basal de la epidermis. La conversión de 7-DHC a previtamina D3 se debe a la ruptura del anillo B del 7-DHC por efecto de los rayos ultravioletas B. Una vez formada la previtamina D3 isomerizada por efecto de la

temperatura corporal a Vitamina D3 en un lapso de 2 a 3 días, la vitamina D3 se une a la alfa-globulina transportadora llamada transcalfiferina y pasa a la circulación sistémica (30).

En el hígado mediante una serie de reacciones enzimáticas es hidroxilada hasta formar el compuesto 25-hidroxivitaminaD3, 25(OH) D3, también llamado calcitriol. Una segunda hidroxilación, catalizada por la enzima 24-hidroxilasa, puede dar lugar a la forma 24,25(OH) D3. El calcitriol es la forma circulante mayoritaria que luego es hidroxilada en el riñón mediante la enzima 1-hidroxilasa a la forma más activa o 1,25-hidroxivitaminaD3, 1,25(OH) D3. La producción de todas estas formas activas viene regulada por el metabolismo del fósforo y el calcio, la parathormona (PTH) y el magnesio (29,30).

1.7.1 VITAMINA D Y LINFOMA.

En forma reciente, se ha reconocido el papel de la vitamina D en la modulación del sistema inmune, además de participar en la homeostasis del metabolismo del calcio y fosforo (31).

Tras el descubrimiento de la expresión de receptores de vitamina D (RVD) presentes en diversos tejidos, incluyendo la mayoría de las células del sistema inmune adaptativo, se ha demostrado que la 1,25-hidroxivitamina D3 inhibe la proliferación de células T, la secreción de citocinas proinflamatorias (IL2, IL-12, TNF-alfa, e IFN-gamma), así como la inhibición en la actividad de células dendríticas, células presentadoras de antígenos, y la activación de promotores de

la síntesis de citocinas Th2 (IL-4, IL5, IL-13), con efectos en la progresión del ciclo celular (29,30,31).

En ciertos tipos de cáncer, la vitamina D, tiene un efecto protector mejorando su supervivencia, muy probablemente por su acción sobre el crecimiento y diferenciación celular, así como en la regulación de la apoptosis y la angiogénesis (5). Especialmente en cáncer de mama y cáncer colon-rectal (29,30,31).

En pacientes con LNH se ha observado mejoría clínica con el incremento en la exposición solar y la terapia con luz ultravioleta, constituyendo esta última, parte importante en el tratamiento en estas neoplasias. El incremento de la síntesis de vitamina D podría ser uno de los factores que favorezcan esta mejoría (32).

Existe poca evidencia relacionada entre los niveles séricos de vitamina D y LNH. Sin embargo, en el linfoma de células B el cual está asociado con estados de inmunosupresión policlonal, durante la fase linfoproliferativa se ha encontrado supresión inmune y mutación del DNA asociado a polimorfismo en los RVD (33).

El receptor de la vitamina D, se une directamente al DNA para modular la expresión de genes en diferentes tipos celulares. Existe cada vez más evidencia en la expresión de RVD en los queratinocitos y linfocitos que sugiere esta proliferación y la expansión de linfocitos B, lo que resulta en una estimulación antigénica crónica, lo cual podría explicar el papel de la vitamina D en el desarrollo y pronóstico de linfoma (34).

La deficiencia de vitamina D se define como la presencia de niveles séricos de 25-hidroxitamina D [25(OH)D] por debajo de 20ng/mL⁻¹ (o 50 nmol L⁻¹) y clínicamente se manifiesta con calambres musculares, raquitismo u osteomalacia (34).

Los pacientes con linfomas cutáneos podrían cursar con niveles séricos deficientes de 1,25 hidroxitamina D, lo cual podría jugar un papel en la severidad y/o pronóstico. Así como predisponer a complicaciones crónicas secundarias a la alteración en el metabolismo de calcio y fosforo, sin embargo, no existen estudios clínicos que vincule la asociación entre los linfomas cutáneos y los niveles séricos de vitamina D (35).

II. JUSTIFICACIÓN

La insuficiencia de vitamina D se asocia con algunos tipos de cáncer como el cáncer de mama y cáncer de colon principalmente.

Los linfomas cutáneos de células T (LCCT) constituyen el tipo más frecuente de los linfomas cutáneos y es una patología relativamente común en la consulta de dermatología y hematología de hospitales de tercer nivel de atención.

Determinar la prevalencia de la insuficiencia de vitamina D en pacientes con linfomas cutáneos T, y su relación con las características clínicas y comorbilidad, probablemente nos permita tomar medidas preventivas para el desarrollo de osteoporosis y fracturas. Además, al conocer la relación entre los niveles séricos de vitamina D con el estadio clínico de la enfermedad podría ser de utilidad como marcador de severidad y proponer medidas terapéuticas.

Hasta donde sabemos, no hay en nuestro país un estudio que evalúe la deficiencia de vitamina D en pacientes con linfomas cutáneos T, su implicación en su clínica, y su posible asociación en el metabolismo de calcio y fosforo.

III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Los pacientes con linfoma cutáneo de células T presentan alteración en los niveles séricos de vitamina D?

IV. HIPÓTESIS

Los pacientes con linfoma cutáneo de células T presentan insuficiencia de vitamina D.

V. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar el nivel sérico de vitamina D en pacientes con linfoma cutáneo de células T.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1.-Determinar los niveles séricos de vitamina D, hormona paratiroidea, fosforo, calcio, B2 microglobulina, DHL en pacientes con linfoma cutáneo de células T.
- 2.-Determinar la asociación entre los niveles séricos de vitamina D con el estadio clínico de esta enfermedad.

VI. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS

1.-TIPO DE ESTUDIO

Encuesta transversal.

2.-UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes que acudan a consulta al Servicio de Dermatología y Micología Médica del Hospital de especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” CMN SXXI con diagnóstico de linfoma cutáneo de células T y controles sanos que acepten participar en este proyecto de investigación.

3. VARIABLES

Descripción de las variables:

VARIABLES INDEPENDIENTES	Linfoma cutáneo de células T.
VARIABLES DEPENDIENTES	Niveles séricos de vitamina D.
Otras variables	Edad Sexo Fototipo de piel según Fitzpatrick. Índice de masa corporal (IMC). Exposición al sol (horas/día). Tabaquismo. Clasificación TNMB. Estadio clínico de la enfermedad. Comorbilidades: diabetes mellitus, hipertensión arterial, hiperlipidemia y obesidad. Tratamiento: esteroide tópico, esteroide sistémico, metotrexate, retinoide oral, interferón pegilado, quimioterapia. Estudios de laboratorio: Calcio, fosforo, hormona paratiroidea, DHL, b-2 microglobulina.

4.-SELECCIÓN DE LA MUESTRA

a)-Tamaño de la muestra

Se incluirán a todos los pacientes con diagnóstico de linfoma cutáneo de células T, que acudan a consulta al servicio de Dermatología y micología médica del hospital de especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” CMNSXXI y que acepten participar en el estudio.

5.-CRITERIOS DE SELECCIÓN

Inclusión

Adultos mayores de 18 años.

-Diagnóstico de LCCT en cualquier estadio clínico de la enfermedad.

-Sin tratamiento sistémico con corticosteroides, bisfosfonatos, suplementos de vitamina D y/o de calcio tres meses previo al estudio.

-Cada participante en este estudio firmará carta de consentimiento informado

No inclusión

-Pacientes que no decidan colaborar en el estudio

6. PROCEDIMIENTOS

Se revisaran los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de linfoma cutáneo de células T, que acudan a consulta externa de Servicio de Dermatología y Micología Médica del Hospital de especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” de CMNSXXI IMSS. Se coleccionarán las variables descritas anteriormente y comprendidas en una hoja de captación de datos (anexo 1) por los investigadores responsables del estudio.

Se solicitara determinación de vitamina D, hormona paratiroidea, calcio, fosforo, β -2 microglobulina, y Deshidrogenasa láctica.

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se ajustara la asociación de los niveles séricos de vitamina D través de tipo del estadio clínico de linfoma, además de otras variables como; edad, sexo, tratamiento, grado de exposición solar, e índice de masa corporal con un análisis de ANCOVA.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 17, se tomó como significativo el valor de $p < 0.05$, los datos se reportarán con una media + DE (desviación estándar).

VII. RECURSOS

HUMANOS: Los investigadores responsables son un médico adscrito al servicio de Dermatología y Micología médica de hospital de especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” y un médico Residente Dermatología de 5to año del mismo hospital.

MATERIALES Y EQUIPO: Expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de linfoma cutáneo de células T, computadora y material de oficina.

FÍSICOS: Las instalaciones del Hospital serán el área de captura de datos clínicos y toma de muestras, se requerirá un espacio para el análisis y el seguimiento de resultados así como el resto de trabajo de oficina. La medición en suero de vitamina D (25-OHD) se realizará en el laboratorio central del Hospital de especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” de CMNSXXI IMSS.

FINANCIEROS: Los materiales serán adquiridos con recursos de los investigadores participantes, por lo que no hay conflicto de interés, así como ningún tipo de financiamiento.

Los investigadores declaran que no existe conflicto de interés.

VIII. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Los procedimientos realizados durante el estudio clínico, el manejo de la información y la confidencialidad del paciente se realizarán de acuerdo a lo establecido en la declaración de Helsinki (1964) para estudios biomédicos.

El riesgo de la investigación de acuerdo al reglamento de la ley general de salud en materia de investigación en salud, es mínimo. La intervención consiste en venopunción de uno de los antebrazos para obtener una pequeña muestra de sangre de 5 ml para su procesamiento en el laboratorio de nuestro hospital, de la misma forma cabe señalar que la muestra únicamente servirá para la cuantificación de la vitamina D en sangre. Si se detectan alteraciones en los niveles séricos de vitamina D el paciente será canalizado con un médico especialista para su control. Siendo esto último un beneficio para el paciente por participar en el estudio.

El procesamiento de las muestras, así como los resultados se manejarán de manera confidencial con el participante, y al momento de la publicación será asignado un número para cada uno de ellos, con la finalidad de proteger sus datos personales.

Todos los datos del paciente serán recolectados mediante una carta de consentimiento informado, donde se explica de manera sencilla la información acerca del estudio, así como sus objetivos y la forma en que se llevará a cabo. Se incluirá a todos los pacientes con diagnóstico de Linfoma cutáneo atendidos en la consulta externa de dermatología que cumplan con los criterios de inclusión.

IX. RESULTADOS

Características clínicas y demográficas.

Se incluyeron 30 pacientes con LCCT variedad micosis fungoide, con edad promedio de 61.3 años (34-96 años), y el género masculino fue el más frecuente con 53%. El 3.3% presento hábito tabáquico. El promedio de índice de masa corporal (26.8 kg/m²) fue mayor al valor aceptado como normal (<25 kg/m²). El fototipo de piel más frecuente fue el IV (66.7%), y el tiempo de exposición solar al día fue de 18.3 minutos en promedio (Tabla 1).

Tabla 6. Características clínicas y demográficas de la población de estudio.

Variable	n = 30
Sexo n (%)	
Masculino	16 (53)
Femenino	14 (47)
Edad (años), media±DE	61.3 ± 14.4
Índice de masa corporal *, media±DE	26.8 ± 4.23
Fototipo cutáneo (IV),n (%)	20 (66.7)
Tiempo de exposición solar (min), media±DE	18.3 ± 22

*Índice de masa corporal (IMC: Kg/m²)

Las comorbilidades más frecuente son hipertensión (30%), diabetes (23.7%) y obesidad (23%) (Tabla 2).

El calcio, el fosforo, paratohormona, deshidrogenasa láctica y β-2 microglobulina tuvieron valores en promedio dentro de lo reportado como normal (Tabla 2).

Tabla 7. Proporción de comorbilidades y valores de laboratorio en pacientes con linfoma cutáneo de células T.

Variable	n = 30
Comorbilidad :	
Diabetes	7 (23.7)
Hipertensión	9 (30)
Obesidad	7 (23)
Laboratorio: (mg/dl)	
Calcio *	9.3 ± 0.48
Fosforo*	3.5 ± 0.46
Hormona paratiroidea	44.5 ± 13.5
β-2 microglobulina	2.23 ± 0.53

Valor normal: calcio mg/dl, fosforo: mg/dl, Hormona paratiroidea: pg/ml, β-2 microglobulina: mg/l.

Todos los pacientes tuvieron micosis fungoide con un promedio de tiempo de evolución de la enfermedad de 9.1 años. El 70 % de los pacientes estuvieron en el estadio IA y IB, cuatro pacientes se encontraron en el estadio IIA y IIB respectivamente y solo 1 caso se encontró en el estadio IVA (Tabla 3).

Tabla 8. Características clínicas de los pacientes con linfoma cutáneo de células T.

Variable	n = 30 media de 25-(HOVD)
Tiempo de evolución (años)	9.1 ± 5.6
Estadio clínico	
IA 14(46.6)	15.86±6.8
IB 7(23.3)	17.13±7.7
IIA 4(13.3)	13.72±9*
IIB 4(13.3)	21.6±9.7*
IVA 1(3.3)	20.1

*P: 0.277

El 43% de los pacientes se encontraba en tratamiento tópico y el 57% con tratamiento sistémico, de este último grupo los más utilizados fueron metotrexate (33%) e interferon (16.6%) (Tabla 4).

Tabla 9. Nivel sérico de 25-hidroxivitamina D por grupos de tratamiento.

Tratamiento	n (%)
Tópico	13 (43)
Metotrexate	10 (33.3)
Interferón	5 (16.6)
PUVA	1 (3.3)
QT	1 (3.3)

Nivel sérico de 25-hidroxivitamina D y linfoma cutáneo de células T.

Solo 3 pacientes (10%) presentaron niveles séricos de 25-(HO)D suficientes, veintidos pacientes (73.3%) presentaron niveles insuficientes, y en 5 casos (16.6%) se encontraron niveles séricos deficientes (≤ 10 ng/ml) (Tabla 5).

Tabla 10. Nivel sérico de 25-hidroxivitamina D en pacientes con linfoma cutáneo de células T.

Variable	n (%)	Intervalo
25-(OH) D ng/ml		
Suficiencia	3 (10)	30.5 - 45.7
Insuficiencia	22 (73.3)	10.3 - 28.3
Deficiencia	5 (16.6)	4.6 - 9.2

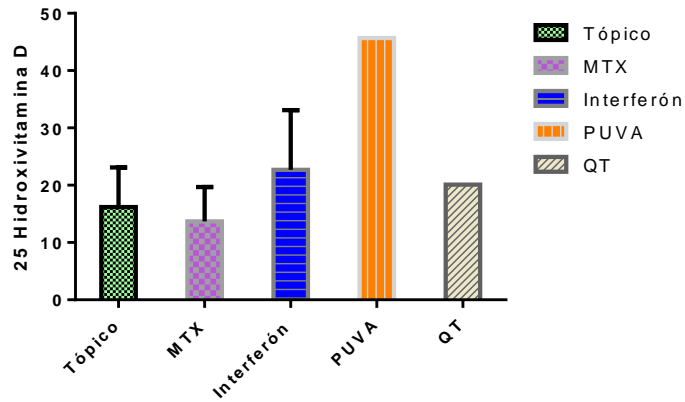
Las concentraciones séricas de 25-(HO)D por género fue similar (masculino 17.3 ng/ml y femenino 16.1ng/ml respectivamente). Sin embargo en lo que respecta a la edad, los niveles de 25-(HO)D fueron mayores en pacientes de 31-51 años en comparación con los pacientes mayores de 60 años. En un paciente de 96 años se encontró el nivel de vitamina D 6.8 ng/ml (Tabla 6).

Tabla 11. Nivel sérico de 25-Hidroxivitamina D respecto a género y rango de edad.

Variable	25-(OH) D ng/ml	n (%)	Media ± DS
Sexo:			
Masculino	16 (53.3)		17.33 ± 7.1
Femenino	14 (46.7)		16.14 ± 8.2
Edad:			
31 a 40	3 (10)		
41 a 50	24.8±10.3		
51 a 60	3 (19)		
61 a 70	24.6±18.6		
71 a 80	8 (26.6)		17.4±5.6
81 a 90	7 (23.3)		14.7±9
>90	5 (16.6)		17.8±7.3
	2 (6.6)		18.7±9.5
	1 (3.3)		6.8

En cuanto al tipo de tratamiento, los pacientes que se encontraban con interferón, PUVA y quimioterapia presentaron los niveles séricos de 25-(HO)D más altos. En el caso de la terapia con PUVA se encontró un solo caso el cual presento el nivel sérico más alto de 25-(HO)D (45.7 ng/ml) (Grafica 1).

Grafica 1.- Nivel sérico de 25-hidroxivitamina D por tipo de tratamiento en pacientes con LCCT.



MTX: Metorexate **PUVA:** terapia psoralenos y luz ultravioleta-A, **QT:** quimioterapia.

Los pacientes con índice de masa corporal normal presentaron los niveles séricos de 25-(OH)D más altos y estadísticamente se encontró diferencia con los pacientes con sobrepeso (19.3 ± 8.9 vs 12.7 ± 6.9). Sin embargo, en estos pacientes no se encontró diferencia con el grupo de obesidad (Tabla 7)

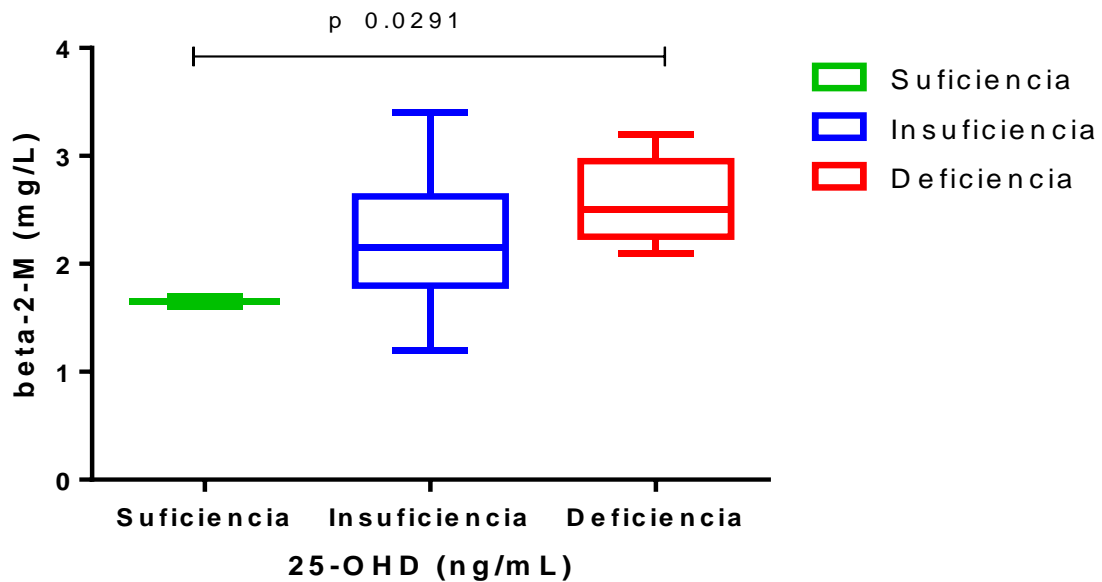
Tabla 12. Nivel sérico de 25-hidroxivitamina D respecto al índice de masa corporal.

IMC	N(%)	Media DS \pm
<25	11 (36.6)	19.20 ± 8.9
25.1-29.9	13(43.3)	12.77 ± 6.9
>30	6(20)	18.30 ± 7.5

P <0.05 entre peso normal y sobrepeso.

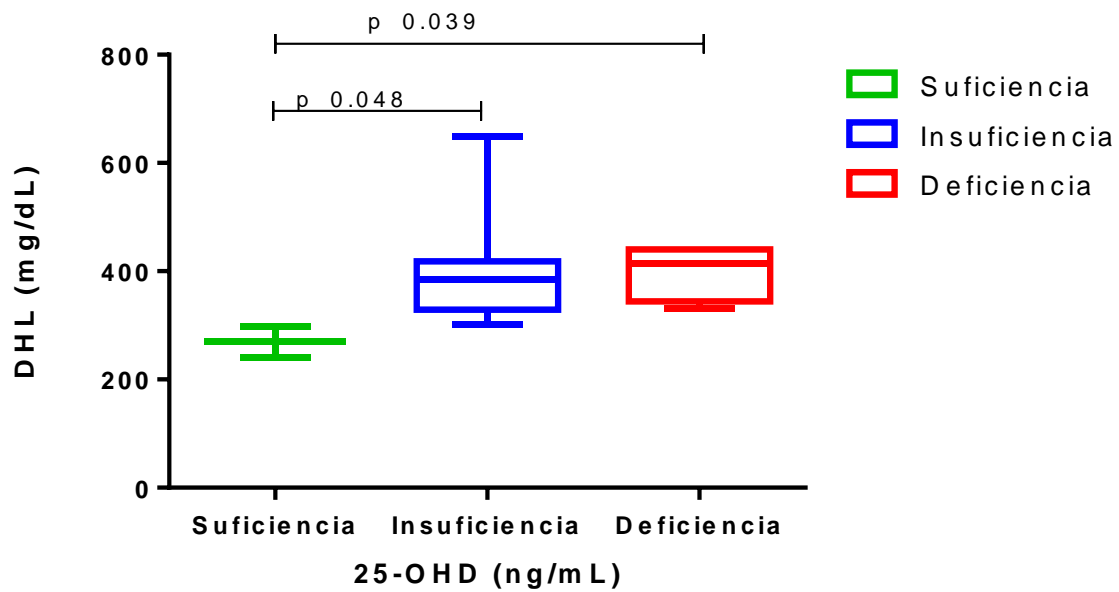
En cuanto a los niveles de β -2 microglobulina respecto a los niveles de 25-(HO)D la media de quienes mostraron niveles suficientes fue de 1.90 ± 0.4 en comparación con aquellos que mostraron niveles deficientes de la vitamina fue de 2.58 ± 0.4 , con una $p < 0.0291$, mientras que en los niveles insuficientes la media fue 2.20 ± 0.6 (Grafica 2).

Grafica 2. Niveles de β -2 microglobulina en relación a 25-(OH)D.



En cuanto a los niveles séricos de deshidrogenasa láctica los niveles insuficientes y deficientes de 25-(HO)D estuvieron relacionados con una mayor concentración de DHL con una media de 386 ± 72.0 y 381 ± 79.6 respectivamente, con $p < 0.048$ y $p < 0.039$ (Grafica 3).

Grafica 3. Niveles séricos de DHL en relación a 25-(OH)D.



X. DISCUSIÓN

La micosis fungoide (MF) fue más frecuente en el sexo masculino (53%), con un promedio de edad de 61.3 años, esto coincide con lo reportado en la literatura donde ocurre hasta 2.2 veces más en hombres, con un promedio de edad entre 40-60 años (5).

El fototipo de piel IV según Fitzpatrick fue el más frecuente (66%), seguido del fototipo III, de forma semejante a la prevalencia de los fototipos de piel en la población Mexicana (FI:0%, FII: 0.4%, FIII:7%, FIV:24.8%, FV:67.8%, FVI:0%) (36,37). En promedio el tiempo de exposición solar fue de 18.3 ± 22 minutos, tiempo breve al estimando que se necesita para sintetizar niveles adecuados de vitamina D que es de aproximadamente 30 minutos, sobre todo en personas adultos mayores (60 años) que tienen una menor capacidad de síntesis de esta vitamina y en fototipos de piel IV, V, VI en donde se requiere de un mayor tiempo de exposición solar (38, 39).

La media de índice de masa corporal fue de 26.8 kg/m^2 lo cual traduce sobrepeso, lo anterior implica un mayor riesgo de comorbilidad como enfermedades cardiovasculares, diabetes, hipertensión y un estado proinflamatorio sistémico, lo cual podría modificar los niveles de vitamina D (40).

En cuanto a la comorbilidades asociadas a linfomas son la diabetes (23.7%), hipertensión (30%) y obesidad (23%), si bien esta frecuencia es similar a la población en México, la deficiencia de 25-(OH)D podría incrementar el riesgo de desarrollo de estas patologías (56).

Los valores de laboratorio (calcio, fosforo, DHL, PTH y β -2 microglobulina), se encontraron en parámetros normales, probablemente porque el 70% de los pacientes se encontraban en estadios tempranos de la enfermedad (IA, IB), en donde el grado de afección cutánea es limitado (parches) y sin afección extracutánea.

Todos los pacientes presentaron MF, el estadio clínico de parches fue el más frecuente (70%), lo cual también coincide con lo reportado en la literatura médica en donde la MF constituye la variedad más frecuente de los LCCT (70-80%) (5).

En el 43% de los casos la aplicación de emolientes y esteroide tópico fue suficiente para el tratamiento de su padecimiento, esto también, es similar a lo reportado en las guías de tratamiento de linfomas, en donde para fases iniciales de la enfermedad (IA, IB) esta modalidad terapéutica es suficiente (23). Mientras que el tratamiento sistémico más empleado fue metotrexate (33.3%) e interferón (16.6%) en pacientes en estadios IIA, IIB. Un paciente recibió fototerapia al momento del estudio (no se

incluyó en el análisis de resultados) y otro paciente se encontró en estadio tumoral con quimioterapia.

La 25-(OH)D es el mayor metabolito circulante de la vitamina D y sus niveles séricos constituyen el indicador por excelencia del estado de esta vitamina en los individuos (42). En nuestro estudio encontramos niveles séricos de 25-(HO)D deficientes o insuficientes en el 90% de los pacientes, con una media de 17.73 ± 9.06 ng/ml. En otras neoplasias hematológicas como la leucemia linfática crónica el 60% de los pacientes presentan deficiencia o insuficiencia con una media 27.67 ng/ml (40).

En la actualidad la deficiencia de vitamina D es un hallazgo frecuente en la población mundial, en particular en regiones alejadas del ecuador y en las grandes ciudades donde hay una menor exposición solar, deficiencia alimentaria e incremento en la vida sedentaria (40)

Nuestra serie no incluyó un grupo control, sin embargo, en un estudio realizado en el centro de investigación en nutrición y salud (CINyS) del instituto nacional de salud pública (INSP), se determinó la concentración sérica de 25-(OH)D, en niños, adolescentes y adultos mexicanos, con una muestra de 8,504 059 y 1,083 374 participantes respectivamente, donde el 30.1% de los adultos presentó insuficiencia o deficiencia (42).

La insuficiencia de vitamina D se asocia con enfermedades hematológicas. En pacientes con LLC con niveles séricos suficientes de vitamina D se observó mayor tiempo libre de la enfermedad sin tratamiento con una media 3.4 años y la deficiencia de esta vitamina con una evolución más corta, la deficiencia de esta vitamina se asocia 2.6 veces aun mayor riesgo de iniciar tratamiento temprano. Proponiendo a la deficiencia de 25-(OH)D como un factor pronóstico de la enfermedad que puede ser modificable (43).

En linfomas no Hodgkin la deficiencia de 25-(OH)D también se asoció con un menor tiempo libre de enfermedad, especialmente en linfomas difusos de células B y linfomas de células T (32,33).

La vitamina D entre sus funciones “no clásicas” participa en la inhibición de la carcinogénesis, a través de la modulación de ciertos eventos celulares: inducción de la diferenciación celular, inhibición de la proliferación y de la angiogénesis, y promoción de la apoptosis. Por lo anterior la deficiencia de esta vitamina podría favorecer el desarrollo de neoplasias malignas. Todas las funciones de la vitamina D están mediadas por la interacción con su receptor específico (RVD), el cual actúa como factor de transcripción con alta expresión en linfocitos T y B activados. El RVD es un mediador crucial en el efecto de la vitamina D en diferentes líneas celulares (Linfocitos T y B). El polimorfismo de este receptor (RVD) se presenta en diferentes

tipos de neoplasias. En linfomas no Hodgkin se asocia el polimorfismo de RVD FokI y BsmI (30). El polimorfismo de RVD posee un influencia en la síntesis de vitamina D en la piel, hidroxilación en hígado y riñón, transporte, metabolismo y su degradación, modificando en forma directa la concentración sérica de esta vitamina (43).

En relación al estadio clínico de la enfermedad, en los estadios iniciales (IA, IB) presentan niveles séricos más bajo, esto tiene relación, probablemente, porque los pacientes en estadios iniciales se encuentran en manejo con emolientes y corticoesteroides tópicos y los pacientes con estadios más avanzados reciben tratamiento sistémico con un efecto antiinflamatorio mayor que podrá mejorar los niveles de 25-(OH)D.

En cuanto al IMC, se encontró niveles séricos de 25-(OH)D estadísticamente diferentes ($P < 0.05$) entre pacientes con peso normal y sobrepeso.

En cuanto a los marcadores de progresión de linfomas encontramos una relación inversa de las concentraciones de vitamina D y β -2 microglobulina y DHL, esta relación entre la disminución de 25-(OH)D y la elevación de β -2 microglobulina y DHL también ocurre en otros padecimientos hematológicos como LCC (43).

Si bien no se conoce si el tratamiento con suplementos de vitamina D sea útil o mejore la sobrevida en los pacientes con LCCT, es deseable corregir el estado de la deficiencia de esta vitamina en esta población de pacientes para prevenir complicaciones en el metabolismo óseo y mineral.

XI. Conclusiones:

1.-Los pacientes con linfoma cutáneo de células T variedad micosis fungoide tienen niveles deficientes e insuficientes de 25-(OH)D en un 90%, y no se asoció a algún género pero si en pacientes mayores de 60 años.

2.-Los pacientes con tratamiento sistémico con interferón y PUVA tienen niveles más altos de 25-(OH)D.

3.-La deficiencia de 25-(OH)D se asocia inversamente con elevación de DHL y de β -2 microglobulina.

4.- Los pacientes con micosis fungoide con sobrepeso y obesos tienen mayor deficiencia de esta vitamina.

5.-Los pacientes con MF deberían recibir suplementos con vitamina D para prevenir complicaciones crónicas secundarias al metabolismo óseo y mineral.

BIBLIOGRAFÍA:

1.-Armitage J, Match PM, Lee HN. Non Hodgkin lymphoma in cancer. Principles and practice of oncology. Hellmans, Rosenberg's Dalla Favera. 6th edition by Lippincott Williams & Wilkins 2010 (2); 2256-315.

2.-Rueda XN, Cortés C. Cutaneous Lymphomas. Rev Asoc Colom Dermatol. 2008; 16(2): 143-158.

3.-Jawed S , Myskowski P, Horwitz S, Moskowitz A. Primary cutaneous lymphoma part.I. J Am Acad Dermatol, 2014; 70:205-e12.

4.-Willemze R, Jaffer E, Burg G. WHO- ERTOC Classification for cutaneous Lymphomas. Am Soc of Hematol 2004;105:3768-3785.

5.-Wilson L.D, Hinds G, Yu B.J, Gender R. Stage and The incidence of cutaneous lymphoma. Clin Lymph Myelom leuk, 2012;12(5):291-296.

6.-Juarez L, Rincon C. Linfomas cutáneos fisiopatología y clasificación (primera parte). Dermatol Rev Mex 2005;49(3): 109-122.

7.-Hernández Z, Medina-Bojorquez A, López-Tello S. Epidemiología del cáncer de piel en pacientes de la clínica de Dermato-oncología del centro Dermatológico Dr

Ladislao de la Pascua. Estudio retrospectivo de los últimos 8 años. Dermatol Rev Mex 2012;56(1):30-37.

8.-Giardi M, Heald PW and Wilson L. The pathogenesis of Mycosis fungoides. N Engl J Med 2004;350: 1978-88.

9.-Sckenk M, Purdue M, Colt J. Occupation/industry and risk of non hodgkin lymphoma in the United States. Occup environ med 2009;66(1):23-31.

10.-Burns T, Breathnach S, Cox N. Cutaneous lymphoma and lymphocytic infiltrates. Rook's textbook of Dermatology, 8th edición;57.1(3);1-10.

11.-Bolognia JL, Rizzo JL, Rapini RP. Linfoma cutáneo T, Dermatología primera edición 2004, Elsevier,(2); 1943-52.

12.-Li JY, Horwitz S, Moskowitz A. Management of cutaneous T cell lymphomas: new and emergening targets and treatment options. Canc manag and reserch 2012:475-89.

13.-Beyer M., Mobs M, Humme D. Pathogenesis of mycosis fungoides. J Germ Soc of Dermatol 2011, 9:594-598.

14.- Woolf K, Goldsmith L, Katz SI. Lymphoma cutaneous. Dermatology in medicine general, Fitzpatrick 7ma edicion 2009, vol 2;145.

15.-Lacy M, Arenas R. Linfomas cutáneos. Dermatología, Atlas, diagnóstico y tratamiento, quinta edición, Mc Graw Hill; 779-780.

16.-Yamoshita T, Fernandes L, Alencar ME. Mycosis fungoides and Sezary Syndrome. Clinical histopathological and immunohistochemical review and update. An Bras Dermatol 2012; 87(6):817-30.

17.-Burns T, Breathnach S, Cox N. Cutaneous lymphoma and lymphocytic infiltrates. Rook's textbook of Dermatology, 8th edición;57.1(3);1-10.

18.-Bolognia JL, Rizzo JL, Ronald P. Rapini. Linfoma cutáneo T, Dermatologia primera edición 2004, Elsevier,(2); 1943-52.

19.-Clark RA, Fohlbrigge RC. Meeting report of immunology and skin disease. J invest Dermatol 2009; 129(8):1849-1851.

20. Callen SP, Jorizzo JL, Bolognia JL. Dermatological signs of internal disease. et al.Primary cutaneous T-Cell and B-Cell Lymphomas 2004 (2): 1943-52.

21.-Lever WF.Micosis fungoides, histología de la piel. 7ma edición, editorial medica 1991;pag 764-774.

22:-Valencia OJ, Pérez J, Velásquez MM. Diagnosis and treatment of cutaneous T Cell Lymphoma. Rev Asoc Colomb Dermatol 2010;18:205-217.

23.-Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A. Primary cutaneous lymphoma, Prognosis, management and future directions part.II J Am Acad Dermatol 2014 (70):205-e12.

24.-McGinnis K, Crawford G, Shapiro M. Low-dose oral bexarotene in combination with low-dose interferon alfa in treatment of cutaneous T-cell lymphoma: clinical synergism and possible immunologic mechanisms. J Am Acad Dermatol 2004;50(3):375-379.

25.-Pérez-Carmona L, Harto-castaño A, Díez-Recio E,. Fotoféresis extracorpórea en dermatología. Actas Dermosifiliogr, 2009;100:459-71.

26.-Gallardo F, María-pujol R. Diagnóstico y tratamiento de los linfomas cutáneos de células T primarias. Actas dermosifiliograficas 2004;95(8):473-90.

27.- Wolf, Goldsmith, Katz. Chalid Assaf, Wolfram Sterry. Estadios clínicos de linfoma cutáneo de células T, variedad micosis fungoide. Dermatología en medicina general, Fitzpatrick 7ma edición 2009; (2):145.

28.-Hersel S. Zackheim, Smita Amin, Mohamended Kashani-Sabet, Alex McMillan. Prognosis in cutaneous T Cell Lymphoma by skin Stage: long-term survival in 489 patients. Journal Academy of Dermatology 1999; 40:418-25.

29.-Y.Gilaberte,Aguilera J. Vitamin D: Evidence and Controversies. Actas Dermo-sifiliograficas. Elsevier Doyma.2011;102:572-588.

30.-Raimondi S, Johansson H. Review and meta-analysis on vitamin D receptor polymorphism and cancer risk. Carcinogen 2009,30(7); 1180-1190.

31.-Kelly JL, Friedberg JW. Vitamin D and Non-hodgkin lymphoma risk in adults. A review. Cancer invest.2009; 27(9);942-951.

32.-Purde MP, Freedman DM. Circulating 25-hidroxyvitamin D and risk of Non-hodgkin lymphoma. Am J of epidemiol, 2010 June, 172(1):58-69.

33.-Drake MT, Maurer J. Vitamin D insufficiency and prognosisnin Non-Hodgkin´s lymphoma. J of clinic oncol, 2010, 28:4191-4198.

34.-Haverty T, Haddad JG. 1-25-Dihydroxyvitamin D3 stimulates interleukin 2 produccion by a T-Cell Lymphoma line (MLA-144)culture in vitamin D- deficient rat serum. J of leucoc biol, 1987 41:177-182.

35.-Hickish T, Cunningham D. The effect of 1-25 dihydroxyvitamin D3 on lymphoma cell lineas and expression of vitamin D receptor in lymphoma. Br. J. Canc 1993, 68:668-672.

36.-Castanedo JP, Torres B, Medellin ME. Conocimientos y actitudes de la población Mexicana con respecto a la radiación solar. Gac Med Mex 2006;146(6);451-455.

37.- Castanedo JP, Torres A, Sobrevilla O. Estimación del tiempo de exposición solar para quemadura en la población Mexicana. Gac Med Mex 2012;148:243-7.

38.-Allain TJ, Dhesi J. Hipovitaminosis D in older adults. J Gerontol 2003;49(5): 273-8.

39.-Broe KE, Chen TC, Weinberg J. A Higher dose of vitamin D reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized multiple dose study. J Am Geriatr Soc 2007;55(2):234-9.

40.- Reis A, Hauache O, Velho G. Vitamin D endocrine system and the genetic susceptibility to diabetes, obesity and vascular disease. A review of evidence. Diabetes metab 2005;31:318-325.

41.- Gottlieb AB, Dann F. Comorbidities in patients with psoriasis. Am J Med 2009; 122:1150.

42.-Flores M, Sánchez Romero L, Macías N, Lozada A, Díaz U, Barquera S. Concentraciones séricas de vitamina D en niños, adolescentes y adultos mexicanos. Resultados de la ENSANUT 2006. Primera edición. México 2011.

43.-Bezares R.F, Ledesma I.L, Solessi M. Análisis del valor de la vitamina D como factor pronóstico en leucemia linfática crónica. Posible implicancia terapéutica. Rev Hematol 2012 (16) 2; 79-85.

ANEXO 1

FOTOGRAFÍAS



Fig 1,2 y 3 Estadio en parches eritemato-escamosos que tienden a confluir en algunas áreas, afección principal de sitios cubiertos.



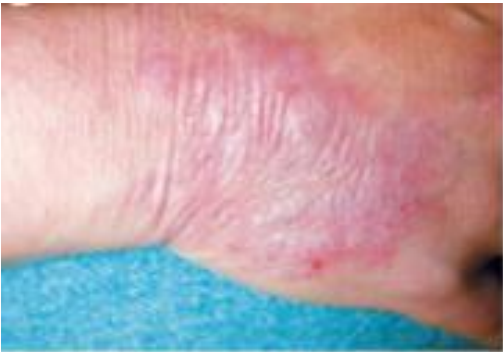
Fig 4. Estadio en placas, lesiones infiltradas compuestas por eritema escama.

FOTOGRAFIAS



Fig 1.-Estadio tumoral. Neoformaciones de aspecto nodular eritemato-violáceas sobre piel sin lesión previa. Fig 2.- Lesión tumoral con ulceración, cubierta por costra sanguínea. Las lesiones pueden sangrar de manera espontánea.

VARIANTES DE MICOSIS FUNGOIDE



Reticulosis pagetoide.

FOTOGRAFIAS



Micosis fungoide Foliculotrópica



Micosis fungoides folicular



Micosis fungoide hipopigmentada.

ANEXO 2

NIVELES SERICOS DE VITAMINA D EN PACIENTES CON LINFOMA CUTANEO DE CELULAS T.

Fecha: _____

1.- Identificación

Nombre: _____

NSS: _____ Edad: _____ Género: _____

Ocupación: _____ Lugar de origen: _____ Lugar de residencia: _____

2.- Antecedentes

Generales, enfermedades asociadas:

Ninguna () Diabetes Mellitus () Hipertensión Arterial () Obesidad ()

Otras _____

Fototipo: _____ Tabaquismo: _____

Tiempo de exposición al sol: _____

3.-Cuadro clínico

Estadio clínico de linfoma cutáneo _____

Clasificación TNMB _____

Tiempo de evolución. _____

Tratamiento actual: _____

Talla: _____ Peso: _____ IMC: _____ T.A.: _____

5.- Estudios de laboratorio y gabinete:

- Vitamina D. _____

-H.Paratiroidea. _____

-Calcio _____

-B-2 microglobulina. _____

-DHL. _____

-Fosforo. _____

ANEXO 3

Carta de Consentimiento
No. De Proyecto en el IMSS: R-2014-3601-85
NIVELES SERICOS DE VITAMINA D EN PACIENTES CON LCCT.

Fecha. _____

Mediante esta carta autorizo mi participación en el estudio de investigación:

El cual tiene por objetivo detectar los niveles de vitamina D en una muestra de mi sangre y determinar si presento deficiencia de esta vitamina, lo cual podría tener repercusiones en mi tratamiento. Mi participación en el estudio es voluntaria y tengo la opción de no participar, sin que esto represente pérdida de mis derechos como paciente del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Se me ha explicado que mi participación consiste en responder las preguntas de un cuestionario sobre mis antecedentes familiares y personales, con relación a LCCT, sobre mi alimentación, organización de mi familia. Así como la donación de 5 mililitros de mi sangre para los estudios de laboratorio.

Mi participación no incluye recibir algún tipo de tratamiento diferente a lo que tengo prescrito por mi médico tratante en el Instituto, ni tengo ningún riesgo adicional excepto lo ocasionado por la toma de sangre venosa y el estudio concluirá en una sola entrevista.

Los resultados del estudio darán a mi médico tratante un panorama sobre el control de mi enfermedad, además de contribuir al conocimiento sobre los LCCT.

Los investigadores se han comprometido a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca del procedimiento que se llevará a cabo, los riesgos, beneficios ó cualquier otro asunto relacionado con la investigación o tratamiento.

Además me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que se deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque ésta pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

Dado que se trata de un estudio de investigación el tiempo estimado para el reporte global de los resultados será de 1 año y los resultados de mis exámenes personales los tendrá mi médico tratante.

Por lo anterior acepto mi participación libre, voluntaria e informada en la presente investigación, lo cual signo con mi firma.

Participante _____

Testigo _____

Investigadores: Dr. Aarón Vázquez Hernández Dra. Norma Lizeth Flores Madrigal.

ANEXO 4.

A).-Independientes:

LINFOMA CUTÁNEO DE CÉLULAS T.

a).-Definición conceptual. Proceso linfoproliferativo maligno de células T, cuya primera manifestación clínica es la presencia de lesiones cutáneas sin evidencia de lesiones extracutáneas al momento de diagnóstico. La edad media del diagnóstico es de 50 años de edad. La presentación más clásica es el desarrollo de máculas y placas, bien delimitadas, eritematosas con descamación variable, en muchas ocasiones con poiquilodermia, atrofia epidérmica, telangiectasias y áreas moteadas de hiperpigmentación e hipopigmentación, tiende a tener predilección por nalgas y áreas protegidas de la luz, y cuya evolución es en tres estadios clínicos el primero estadio macular o eczematoso, el segundo en placa y el tercero tumoral.

b).-Definición operacional. Sera considerado como positivo la presencia de enfermedad, el estadio clínico, y la clasificación TNMB para linfomas cutáneo de células T. El diagnóstico se establecerá en base a las características clínicas y estudio histopatológico que demuestre la presencia de linfoma cutáneo de células T, precisando el estadio clínico de la enfermedad.

c).- Tipo de variable: Cualitativa.

d).-Escala de medición: Nominal.

e).-Unidad de medición: Si/No.

B).-Dependientes:

NIVEL SÉRICO DE VITAMINA D

a).-Definición conceptual. La vitamina D o calciferol es un heterolípido insaponificable del grupo de los esteroides. Es una provitamina soluble en grasas y se puede obtener de dos maneras:

-Mediante la ingestión de alimentos que contengan esta vitamina.

-Mediante la transformación del colesterol o el ergosterol (vegetales) por exposición a los rayos solares UV.

Realiza múltiples funciones entre ellas, está encargada del metabolismo del calcio y el fosforo con lo que contribuye a la mineralización ósea, inhibe la secreción de PTH desde la glándula paratiroides, afecta el sistema inmune por su rol inmunosupresor, promotor de fagocitosis y actividad antitumoral.

b).-Definición operacional. Se tomara muestra de sangre venosa periférica y se medirán los niveles de 1,25 –hidroxivitamina D3, metabolito activo de vitamina D, cuyos rangos normales van desde 30.0- 74.0 ng/mL.

c).- Tipo de variable: Cuantitativa

d).-Escala de medición: Continúa de relación.

e).-Unidad de medición: ng/mL.

C).-Otras variables.

EDAD.

a).-Definición conceptual. Lapso de tiempo que transcurre desde el nacimiento de un individuo, en años, hasta el momento de referencia.

b).-Definición operacional. Periodo de tiempo que ha vivido el paciente desde su nacimiento hasta su inclusión en el estudio y se medirá en años.

c).-Tipo de variable: Cuantitativa

d).-Escala de medición: Continua.

e).-Unidad de medición: años.

GENERO.

a).-Definición conceptual. Expresión fenotípica de la presencia de cromosoma XY o XX para designar hombre o mujer respectivamente.

b).-Definición operacional. Femenino, masculino.

c).- Tipo de variable: Cualitativo

d).-Escala de medición: Nominal.

e).-Unidad de medición: Hombre/Mujer.

FOTOTIPO DE PIEL.

a).-Definición conceptual. Capacidad de la piel para asimilar la radiación solar. Conjunto de características que determinan si una piel se broncea o no y en qué grado lo hace.

b).-Definición operacional. Escala de fototipos de Fitzpatrick de acuerdo a la sensibilidad de la piel frente a la luz ultravioleta agrupándola en 6 tipos.

Fototipos	Quemadura	Bronceado	Color de Piel
I	Siempre	No	Muy blanca
II	Muy Fácilmente	Mínimo	Blanca
III	Fácilmente	Gradual	Ligeramente Morena
IV	Ocasionalmente	Si	Morena
V	Raramente	Intenso y Rápido	Muy Morena
VI	Nunca	Máximo	Oscura

c).-Tipo de variable: Cualitativo.

d).-Escala de medición: Ordinal.

e).-Unidad de medición: Fototipo I-VI.

INDICE DE MASA CORPORAL.

a).-Definición conceptual. Medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo, utilizado en adultos para evaluar el estado nutricional. Bajo peso < 18.5, normal 18.5-24.99, sobrepeso >25.0, obesidad >30.0.

b).-Definición operacional. Se tomaran la talla y el peso de cada paciente y se clasificara de acuerdo a la escala propuesta por la OMS, bajo peso<18.5, peso normal 18.5-24.99, >25.0 sobrepeso, >30 obesidad, >40 obesidad mórbida.

c).-Tipo de variable: Cuantitativo.

d).-Escala de medición: Ordinal.

e).-Unidad de medición: Kg/m².

EXPOSICION AL SOL

a).-Definición conceptual. Tiempo durante el cual los rayos del sol inciden sobre la piel, principalmente de UVA y UVB.

UVA: favorece la aparición de envejecimiento cutáneo (arrugas y manchas) y potencia los efectos dañinos de los UVB.

UVB: efectos beneficiosos sobre la piel al favorecer la síntesis de vitamina D. Sin embargo, los UVB también están implicados en las quemaduras producidas por la exposición al sol, el envejecimiento prematuro de la piel y, sobre todo, la inducción de diferentes tipos de cáncer cutáneo.

b).-Definición operacional. Se interrogara acerca del tiempo de exposición a la luz solar.

c).-Tipo de variable: Cuantitativa.

d).-Escala de medición: Discreta.

e).-Unidad de medición: Horas/día.

TABAQUISMO

a).-Definición conceptual. Según la OMS, un fumador es una persona que ha fumado diariamente durante el último mes cualquier cantidad de cigarrillos. Y un ex fumador a la persona que, habiendo sido fumador, lleva 1 año sin fumar.

b).-Definición operacional. Se tomara como positivo si el paciente ha fumado durante el último mes y exfumador si tiene el antecedente de haber fumado, se preguntara sobre el tipo de producto, su cantidad al día y el número de años para estimar el índice tabáquico.

c).-Tipo de variable: Cualitativo.

d).-Escala de medición: Nominal.

e).-Unidad de medición: Si/No.

CLASIFICACIÓN TNMB PARA TUMORES CUTANEOS DE CELULAS T.

a).-Definición conceptual. Clasificación modificada del TNM, método más simple y extendido adoptado por Bunn y Lamberg en 1979, modificado por Sausville en 1988.

<p>T (piel)</p> <p>T1: Placa/mácula limitada (afecta <10% de la SCT)</p> <p>T2: Placa/mácula generalizada (afecta >10% de la SCT)</p> <p>T3: Tumor (es).</p> <p>T4: Eritrodermia.</p>
<p>N (Ganglios linfáticos)</p> <p>N0: Ausencia de adenomegalias.</p> <p>N1: Adenomegalias, histológicamente no se afectan.</p> <p>N2: Ausencia de adenomegalias, pero afección histológica.</p> <p>N3: Adenomegalia y afección histológica.</p>
<p>M (vísceras)</p> <p>M0: Ausencia de afectación visceral.</p> <p>M1: Afectación visceral.</p>
<p>B (Sangre).</p> <p>B0: Ausencia de linfocitos atípicos circulantes (células de Sézary) (<5% de los linfocitos).</p> <p>B1: Células atípicas circulantes (de Sézary) (>5% de los linfocitos).</p>

a).-Definición operacional. Se evaluara a los pacientes durante la consulta médica para determinar el grado de afección, así como la realización de estudios de extensión que proporcionen datos sobre afección extra cutánea.

b).-Tipo de variable: Cualitativa.

c).- Escala de medición: Ordinal.

d).-Unidad de medición TNMB I-IV

ESTADIFICACIÓN.

a).-Definición conceptual. Es la clasificación de la extensión y gravedad de una enfermedad cancerosa. Una vez que un tipo de cáncer se ha diagnosticado se debe realizar una serie de pruebas complementarias para determinar si este se ha extendido a otras partes del cuerpo.

b).-Definición operacional. Una vez realizada la clasificación de los pacientes de acuerdo a la clasificación TNMB, se agruparan en estadios clínicos de la enfermedad.

IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T1-2	N1	M0
IIB	T3	N0-1	M0
III	T4	N0-1	M0
IVA	T1-4	N2-3	M0
IVB	T1-4	N0-3	M1

c).- Tipo de variable: Cualitativo.

d).-Escala de medición: Ordinal.

e).-Unidad de medición: Estadio I-IV.

COMORBILIDADES

a).-Definición conceptual. Coexistencia en el mismo individuo de uno o más trastornos o enfermedades además de la enfermedad o trastorno primario.

b).-Definición operacional. Se interrogara a los pacientes sobre la existencia de otras enfermedades crónico-degenerativas como DM2, HAS, dislipidemia, obesidad etc.

c).- Tipo de variable: Cualitativa.

d).-Escala de medición: Nominal.

e).-Unidad de medición: Si/No.

TRATAMIENTO

a).-Definición conceptual. Conjunto de medidas y acciones terapéuticas o higiénicas que se ponen en práctica para la curación o el alivio de las enfermedades o los síntomas.

b).-Definición operacional. Se tomara en cuenta el tipo de tratamiento con el cual es manejado el paciente. Se dividirá en tratamiento tópico: como uso de esteroides, y tratamiento sistémico: esteroides sistémicos, interferón pegilado, retinoides, metotrexate, y quimioterapia.

c).-Tipo de variable: Cualitativo

d).-Escala de medición: Ordinal.

e).-Unidad de medición: Si/No

CALCIO SÉRICO

a).-Definición conceptual. Electrolito del cuerpo que consta de tres fracciones distintas: calcio libre o ionizado, calcio aniónico que se une a fosfatos, y calcio unido a proteínas. El calcio ionizado es el que realiza la mayoría de las funciones metabólicas. Su concentración está controlada principalmente por la

paratohormona, la calcitonina, y la vitamina D y se mantiene en rangos estrechos entre 8.8-10.8 mg/dl.

b).-Definición operacional. En nivel sérico de calcio es determinado por la concentración de este en sangre, por lo que a todos los participantes se tomara una muestra para su medición.

c).-Tipo de variable: Cuantitativo.

d).-Escala de medición: Continua.

e).-Unidad de medición: mg/dl.

FOSFORO SÉRICO

a).-Definición conceptual. Es un elemento químico que se encuentra en el organismo formando parte de compuestos orgánicos o como fosfato inorgánico cumpliendo diversas funciones, tanto en el transporte de energía como en mantenimiento del PH de los líquidos corporales. Los niveles de fosforo sanguíneo son regulados por PTH, 1,25-dihidroxi vitamina D.

b).-Definición operacional. Se tomara una muestra de sangre donde se analizaran los niveles de fosforo los valores normales están entre 2.4-4.1 mg/dl.

c).-Tipo de variable: Cuantitativo.

d).-Escala de medición: Continua

e).-Unidad de medición: mg/dl.

HORMONA PARATIROIDEA SÉRICA

a).-Definición conceptual. Es una hormona proteica secretada por las glándulas paratiroides, que se encuentran localizadas en el cuello, cerca o adheridas a la glándula tiroides. Se encarga del control de los niveles séricos de calcio, fosforo y vitamina D, su secreción está controlada por los niveles de calcio en sangre, cuando están bajos provocan un aumento en su secreción y cuando están altos bloquean su liberación.

b).-Definición operacional. Se tomara una muestra de sangre para determinar las concentraciones séricas de esta hormona, cuyos niveles normales van de 10-55 pg/mL.

c).-Tipo de variable: Cuantitativo

d).-Escala de medición: Continua

e).-Unidad de medición: pg/mL.

B2-MICROGLOBULINA SÉRICA.

a).-Definición conceptual. Es un polipéptido de bajo peso molecular, parte de la B2-microglobulina de la superficie celular forma parte de la cadena ligera del complejo mayor de histocompatibilidad de la clase I, presente en la superficie de todas las células nucleadas. Es sintetizada por muchas células principalmente linfocitos y sus concentraciones séricas dependen fundamentalmente de la renovación de la membrana celular (tasa de síntesis o de la liberación hacia la reserva sérica) y de

la velocidad de su filtración a través de los glomérulos renales. En los LNH se utiliza como factor pronóstico e indicador precoz de recidivas.

b).-Definición operacional. Se tomara una muestra de sangre para medir la concentración sérica de B2-microglobulina. Los niveles normales generalmente están por debajo de 2.5 mg/l.

c).- Tipo de variable: Cuantitativo

d).-Escala de medición: Continua

e).-Unidad de medición: mg/l.

DESHIDROGENASA LACTICA (DHL) SERICA.

a).-Definición conceptual. La deshidrogenasa láctica (DHL) es una enzima (proteína capaz de "acelerar" una reacción química) que se encuentra en casi todos los tejidos del cuerpo. La DHL está principalmente involucrada en la producción de energía en las células, lo que explica su amplia distribución. Normalmente existen concentraciones relativamente bajas de esta enzima en la sangre. Pero cuando existe un daño a un tejido y las células se rompen, mayores cantidades de DHL entran al torrente sanguíneo. Así, se produce un incremento de los niveles de la DHL en sangre.

Corresponde a la categoría de las oxidorreductasas, dado que cataliza una reacción redox, en la que el piruvato es reducido a lactato gracias a la oxidación de NADH a NAD⁺.

Normalmente hay 5 isoenzimas de la deshidrogenasa láctica presentes en células vivas y conformadas por la combinación de polipéptidos –M y polipéptidos –H. El incremento en esta refleja varios fenómenos como: actividad osteoblástica, hemólisis, daño y necrosis celular, proliferación neoplásica, etc.

b).-Definición operacional. Se tomara una muestra de sangre para determinar las concentraciones séricas de DHL, el valor promedio normal del adulto va de 50-150 U/L.

c).-Tipo de variable: Cuantitativa.

d).-Escala de medición: Continua.

e).-Unidad de medición: U/L.