



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**“ESTUDIO CLÍNICO PARA EVALUAR LA INCIDENCIA DE TROMBOSIS EN
PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN”**
TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGIA

PRESENTA:

KAREN YOLANDA FLORES ORDÓÑEZ

TUTOR(A) PRINCIPAL DE TESIS: Dr. Carlos Martínez Murillo
Médico adscrito HGM UNAM.

COTUTOR(A) DE TESIS: cotutor. Dra. Irma Olarte Carrillo
Médico adscrito HGM UNAM.

Ciudad Universitaria, Cd. México Septiembre 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Agradecimientos:

A Dios, por ponerme siempre en el lugar indicado, con las personas indicadas.

A mis padres y hermanas, por su apoyo incondicional en cada momento de mi vida.

A Gustavo, por darme fortaleza para seguir adelante.

Al Dr. Carlos Martínez Murillo, Dra. Irma Olarte Carrillo, Dr. Efrén Montaña Figueroa, Dr. Adolfo Martínez Tovar, por la orientación para la realización de este trabajo.

A mis maestros del Hospital General de México, por todas sus enseñanzas.

Índice

Dedicatoria	4
Resumen	5
1. Antecedentes	7
2. Planteamiento del problema	10
3. Justificación	10
4. Hipótesis	11
5. Objetivos generales y particulares	11
6. Metodología	11
6.1 Tipo y diseño del estudio	11
6.2 Población	12
6.3 Tamaño de la muestra	12
6.4 Criterios de inclusión, eliminación y exclusión	12
6.5 Definición de las variables a evaluar y forma de medirlas	13
6.6 Procedimiento	15
6.7 Análisis estadístico	16
7. Cronograma de actividades	16
8. Consideraciones éticas y de bioseguridad	17
9. Relevancia y expectativas	17
10. Recursos disponibles	18
11. Recursos necesarios	18
12. Resultados	18
13. Análisis de los resultados	26
14. Conclusiones	29
15. Referencias bibliográficas	30
16. Anexos	33

Dedicatoria:

A mis padres, porque todo su esfuerzo ha valido la pena.

“ESTUDIO CLÍNICO PARA EVALUAR LA INCIDENCIA DE TROMBOSIS EN PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN”

RESUMEN

Antecedentes: La trombosis asociada a cáncer está relacionada con un mal pronóstico, y es la segunda causa de muerte en pacientes con cáncer. Las manifestaciones venosas de la trombosis asociada al cáncer incluyen trombosis venosa profunda (TVP) y embolismo pulmonar (EP), así como trombosis venosa visceral o en territorio esplénico, descritas conjuntamente como tromboembolismo venoso (TEV). Los factores de riesgo para presentar tromboembolia venosa son múltiples, y se incluyen de forma específica la expresión de diversas proteínas procoagulantes por las células tumorales, sobre todo el factor tisular (FT). Estudios recientes sugieren que la incidencia de eventos tromboembólicos en pacientes oncohematológicos puede ser similar, o incluso superior, a la encontrada en pacientes con cánceres sólidos. A pesar de la carga del problema, se desconoce la incidencia de trombosis en pacientes con linfoma no Hodgkin en nuestro medio hospitalario.

Objetivos: Objetivo general: determinar la incidencia de trombosis en pacientes con linfoma no Hodgkin. Objetivos particulares: determinar la incidencia de trombosis por tipo de linfoma no Hodgkin, asociar los parámetros clínicos con la incidencia de trombosis antes, durante y después del evento, asociar el tipo de tratamiento con el evento de trombosis.

Metodología: Se revisarán expedientes de pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años con diagnóstico histopatológico de Linfoma no Hodgkin, que hayan recibido tratamiento de primera línea en el Hospital General de México de enero 2016 a diciembre 2017. El procedimiento se realizará en el área de consulta externa del servicio de Hematología del Hospital General de México.

Estadística: Se realizará estadística descriptiva para las variables demográficas con presentación en tablas. Se empleará razón de momios para riesgos (OR). Prueba χ^2

Palabras clave: trombosis, cáncer, linfoma no hodgkin.

“ESTUDIO CLÍNICO PARA EVALUAR LA INCIDENCIA DE TROMBOSIS EN PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN”

1. ANTECEDENTES

La apreciación de la relación entre la coagulación sanguínea y el cáncer comenzó en la década de 1860, cuando el médico francés Armand Trousseau observó que el aumento de la incidencia de trombosis venosa y/o hipercoagulabilidad sanguínea se asociaba con ciertos cánceres.^{2, 3} El Dr. Trousseau observó un estado procoagulante dentro de su propia sangre que precedió a su muerte por cáncer de páncreas.^{1, 2, 3, 7}

La trombosis asociada a cáncer está relacionada con un mal pronóstico, y es la segunda causa de muerte en pacientes con cáncer.^{1, 2, 5, 6, 7, 9, 13,18}

Los pacientes diagnosticados con malignidad después de un episodio inicial de tromboembolismo tienen una menor tasa de supervivencia y mayor riesgo de mortalidad en comparación con aquellos pacientes sin una condición trombótica subyacente.^{5, 7, 14, 25} Se estima que entre el 4 y el 20% de los pacientes con cáncer experimentan trombosis venosa y que el 10% de los pacientes con trombosis venosa desarrollarán algún proceso neoplásico en los próximos años.^{1, 2, 9, 16, 18}

Las manifestaciones venosas de la trombosis asociada al cáncer incluyen trombosis venosa profunda (TVP) y embolismo pulmonar (EP), así como trombosis venosa visceral o en territorio esplénico, descritas conjuntamente como tromboembolismo venoso TEV.^{2, 4, 7} En pacientes con cáncer, coexisten varios factores que aumentan la predisposición a eventos tromboembólicos, entre los que se incluyen: cirugía, hospitalizaciones prolongadas, inmovilización, presencia de un catéter central permanente; quimioterapia y nuevas terapias moleculares.^{5, 6} Más recientemente, nuevos factores de riesgo, incluyendo el recuento de plaquetas, leucocitos y factor tisular (TF), se asocian con alto riesgo de TEV en pacientes con cáncer.^{2, 4}

Los factores de riesgo para presentar tromboembolia venosa son múltiples, y se incluyen de forma específica la expresión de diversas proteínas procoagulantes por las células tumorales, sobre todo el factor tisular (FT), que es la causa principal en la generación de trombina, activación de las plaquetas, leucocitos y células endoteliales.^{3, 4, 7, 10}

Factor tisular

El factor tisular se considera ampliamente como el principal iniciador de la coagulopatía asociada al cáncer y los trastornos tromboembólicos.^{1, 3, 4, 10} In vitro, las células cancerosas exhiben superficies altamente procoagulantes caracterizadas por una expresión prominente de factor tisular capaz de generar trombina.^{1, 4, 10} Se ha demostrado que muchos tumores activan la coagulación sanguínea a través de una expresión anormal de altos niveles de la molécula procoagulante factor tisular.^{2, 10}

Plaquetas

Las plaquetas juegan un papel fundamental en la hemostasia primaria contribuyendo a la formación del tapón hemostático en la lesión endotelial vascular.^{2, 4, 10} La trombocitosis es a menudo un indicador de una etapa avanzada del cáncer y se asocia con mal pronóstico para los pacientes con cáncer.^{1, 2, 7} Las plaquetas tienen la capacidad de suministrar múltiples factores proangiogénicos al tumor.¹

En el estudio Awareness of Neutropenia in Chemotherapy se observó una asociación entre un recuento plaquetario elevado y la incidencia de TEV en 3,304 pacientes con cáncer.^{7, 10}

Leucocitos

Los leucocitos producen citoquinas que modulan la expresión de moléculas procoagulantes y adhesivas en las células endoteliales vasculares.^{3, 4}

En el estudio Awareness of Neutropenia in Chemotherapy, los pacientes con un recuento leucocitario elevado presentaron una incidencia de TEV 2 veces superior respecto a los pacientes sin leucocitosis.¹⁰ En el estudio RIETE (Registro

Informatizado de la Enfermedad Trombo-embólica), en el cual se incluyeron 3.805 pacientes con TEV, aquellos con leucocitos > 11,000 presentaron 1.6 veces más riesgo de TEV.⁷

NET's

Los neutrófilos contribuyen a la formación de trombosis microvasculares debido a su habilidad de estabilizar el microtrombo por liberación de trampas extracelulares de neutrófilos (NET, neutrophil extracellular tramps).^{1, 2} Recientes observaciones han demostrado que las trampas extracelulares de neutrófilos (NET) están implicadas en la promoción de la coagulación y trombosis en pacientes con cáncer.^{1, 2, 10}

Micropartículas

Las micropartículas constituyen un grupo heterogéneo de pequeñas vesículas, procedentes de plaquetas, leucocitos, células endoteliales y/o células de músculo liso.^{1, 10} Su actividad procoagulante se debe a la expresión de fosfatidilserina y FT en su membrana.^{1, 10} Las células tumorales liberan micropartículas, que también intervienen en el estado procoagulante del cáncer.^{1, 2}

El riesgo de TEV en pacientes con neoplasias malignas hematológicas ha sido considerado menor que en tumores sólidos durante mucho tiempo y los médicos han estado más preocupados por el sangrado que por las complicaciones trombóticas en estos pacientes.^{5, 8, 19, 21, 23} Sin embargo, estudios recientes sugieren que la incidencia de eventos tromboembólicos en pacientes oncohematológicos puede ser similar, o incluso superior, a la encontrada en pacientes con cánceres sólidos.^{8, 14, 17, 18, 21}

A pesar de la carga del problema, se desconoce la incidencia de trombosis en pacientes con linfoma no Hodgkin en nuestro medio hospitalario además de que existe poca experiencia clínica en cuanto a las complicaciones trombóticas en pacientes con enfermedades hematológicas (con la excepción del mieloma

múltiple), es por esto que la finalidad de este trabajo es evaluar la incidencia de trombosis en pacientes con Linfoma no Hodgkin.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El linfoma es la neoplasia hematológica más común en todo el mundo. La incidencia reportada de TEV en linfoma es variable, oscilando entre menos del 5% y el 59,5%, siendo mayor en el linfoma no Hodgkin que en el linfoma Hodgkin. Incluso, la incidencia de TEV es más alta en pacientes con un tipo particular de linfoma, como linfoma primario de sistema nervioso central y linfoma difuso de células grandes primario de mediastino, la tromboprofilaxis podría ser beneficiosa para pacientes con alto riesgo de desarrollar TEV.

Hasta el momento no se conoce la incidencia de trombosis en pacientes con linfoma no Hodgkin atendidos en la clínica de linfomas del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, tampoco se sabe con precisión qué parámetros al diagnóstico y durante el tratamiento pueden contribuir al desarrollo de eventos tromboticos ni se tiene una escala validada que ayude a determinar qué pacientes se pueden beneficiar con la tromboprofilaxis.

3. JUSTIFICACIÓN

Diferentes estudios realizados en varias partes del mundo, han intentado identificar factores de riesgo asociados al desarrollo de trombosis en pacientes con linfoma no Hodgkin, los resultados han sido diferentes en cada uno de ellos, encontrándose como factores relacionados: edad avanzada, linfoma agresivo, estado funcional bajo, estadio clínico avanzado al diagnóstico y utilización de accesos venosos vasculares centrales. Se necesitan más estudios para desarrollar un modelo predictivo para identificar a los pacientes con linfoma que tienen un alto riesgo de desarrollar trombosis y evaluar una profilaxis adecuada a estos pacientes.

Por lo anterior, es necesario conocer la incidencia de TEV en pacientes con linfoma no Hodgkin de nuestro medio. Estudiando los casos de trombosis se podrán

identificar parámetros clínicos y bioquímicos que pudieran estar asociados al desarrollo de eventos trombóticos. Los datos encontrados podrían ser útiles en estudios posteriores para evaluar si el TEV podría considerarse como un factor de riesgo independiente que impacte en la supervivencia global de los pacientes así como para la creación de un modelo de puntuación dirigida a trombosis en pacientes con linfoma no Hodgkin que ayude a determinar qué pacientes se beneficiarían con la trombopprofilaxis.

4. HIPOTESIS

Si se evalúa la incidencia de trombosis en pacientes con linfoma no Hodgkin, se podrá conocer que tan común es este evento en pacientes oncohematológicos de nuestro medio.

5. OBJETIVOS

Objetivo general:

- Determinar la incidencia de trombosis en pacientes con linfoma no Hodgkin.

Objetivos específicos:

- Determinar la incidencia de trombosis por tipo de linfoma no Hodgkin.
- Asociar los parámetros clínicos y bioquímicos con la incidencia de trombosis antes, durante y después del evento.
- Asociar por tipo de tratamiento la incidencia de trombosis.

6. METODOLOGÍA

6.1 Tipo y diseño del estudio:

Descriptivo, observacional, transversal y retrospectivo.

6.2 Población

Se revisarán expedientes de pacientes con diagnóstico histopatológico de Linfoma No Hodgkin, que hayan recibido tratamiento y que se encuentren en seguimiento en

el Servicio de Hematología del Hospital General de México en el periodo comprendido de enero 2015 a diciembre 2017.

6.3 Tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra se determinó utilizando el programa de cómputo gPLINK (Broad Institute of Harvard), considerando que aproximadamente se diagnostican 150 casos anuales de Linfoma no Hodgkin en el servicio de Hematología del Hospital General de México. Se utilizó un nivel de confianza de 5% ($\alpha=0.05$) y un poder estadístico del 80%. El tamaño de la muestra calculada fue de 109 pacientes.

6.4 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Criterios de inclusión

- Ambos sexos.
- Mayores de 18 años.
- Diagnóstico histopatológico confirmado con inmunohistoquímica de Linfoma no Hodgkin.
- Que hayan recibido tratamiento de primera línea en el Hospital General de México.
- Que cuenten con expediente clínico completo.

Criterios de exclusión

- Discrepancia en el diagnóstico histopatológico.
- Que hayan recibido tratamiento de primera línea fuera del Hospital General de México.
- Expediente incompleto.
- Que previamente hayan sido diagnosticados con otro tipo de cáncer.

Criterios de eliminación

- Coagulación intravascular diseminada

6.5 VARIABLES

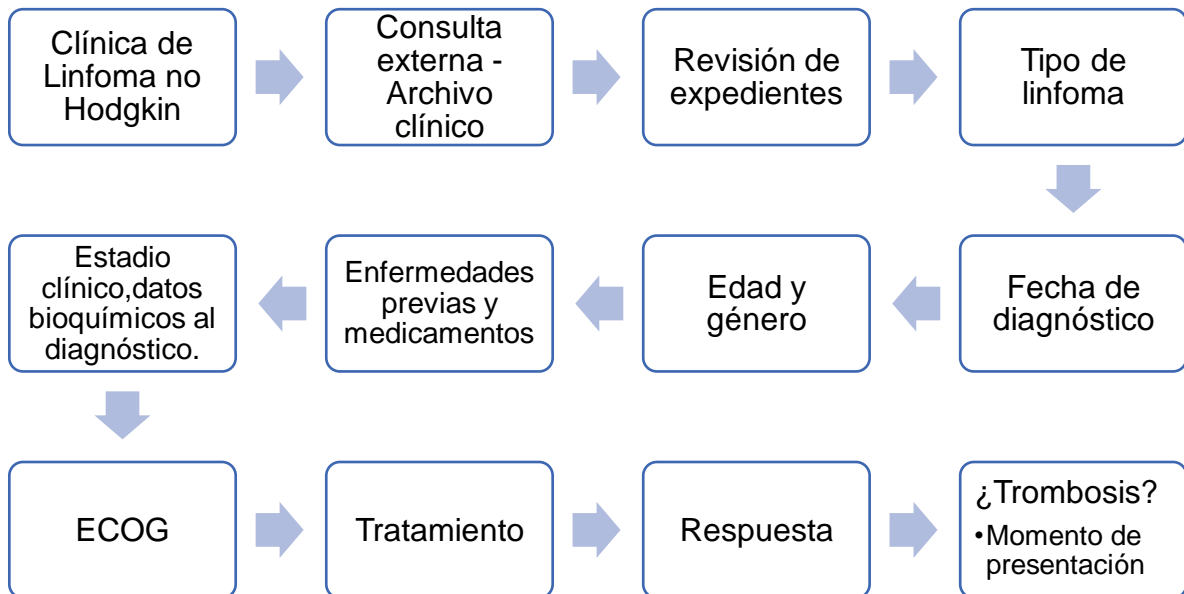
Variable	
Dependiente	Género, edad, tipo de linfoma, estadio clínico, esquema de quimioterapia, trombosis, enfermedades crónico degenerativas, IMC, plaquetas, DHL, hemoglobina, leucocitos, ECOG
Independiente	Trombosis

Variable	Definición conceptual	Unidad de medición	Tipo de variable	Codificación
<i>Género</i>	Fenotipo femenino o masculino del paciente.	Femenino Masculino	Cualitativa: Nominal dicotómica	A B
<i>Edad</i>	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento.	<30 años 30-60 años >60 años	Cualitativa: Ordinal politómica.	A B C
<i>Tipo de linfoma</i>	Variedad histopatológica de la neoplasia linfoide según las células que la componen.	Agresivo Indolente	Cualitativa: Nominal dicotómica	A B
<i>Estadio clínico</i>	Grado de afección tumoral al diagnóstico de la enfermedad.	I II III IV	Cualitativa: Ordinal politómica	A B C D
<i>Esquema de quimioterapia</i>	Fármacos utilizados como primer tratamiento al	CHOP R-CHOP Mini-CHOP	Cualitativa: Nominal politómica	A B C

	diagnóstico de la enfermedad	Mini-RCHOP Otros		D E
<i>Trombosis</i>	Oclusión de cualquier trayecto venoso o arterial	Si No	Cualitativa: Nominal dicotómica	A B
<i>Enfermedad crónico-degenerativas</i>	Patologías metabólicas, cardiovasculares o inflamatorias crónicas presentes al diagnóstico del linfoma.	Si No	Cualitativa: Nominal dicotómica	A B
<i>IMC</i>	Relación entre el peso y la altura del paciente	Bajo peso Normal Sobrepeso Obesidad	Cualitativa: Ordinal politómica	A B C D
<i>Plaquetas</i>	Elemento celular de la sangre implicado en la formación de trombos	<450,000 >350,000	Cualitativa: Nominal dicotómica	A B
<i>Deshidrogenasa láctica</i>	Enzima involucrada en la proliferación celular	<250 >250	Cualitativa: Nominal dicotómica	A B
<i>Hemoglobina</i>	Pigmento rojo contenido en los eritrocitos relacionado con oxigenación tisular	<10 >10	Cualitativa: Nominal dicotómica	A B
<i>Leucocitos</i>	Elementos celulares de la sangre	<10,000 >10,000	Cualitativa: Nominal dicotómica	A B

	responsables de la respuesta inmune			
<i>Respuesta</i>	Efecto obtenido en el paciente con linfoma posterior a recibir quimioterapia	Completa Parcial Enfermedad estable Progresión de la enfermedad	Cualitativa: Ordinal politómica	A B C D
<i>ECOG</i>	Escala de medición de calidad de vida de paciente oncológico	0 1 2 3 4	Cualitativa: Ordinal politómica	A B C D E

6.6 PROCEDIMIENTO



6.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizará estadística descriptiva para las variables demográficas con presentación en tablas. Se empleará razón de momios para riesgos (OR). Prueba χ^2

7. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad - Mes	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto
Elaboración de protocolo: Selección del tema, revisión bibliográfica, selección y limitación del problema.						
Evaluación del protocolo por comité de retrospectivos.						
Recolección de la información: revisión de expedientes con criterios de inclusión.						
Análisis de los datos.						
Redacción de datos y conclusiones.						
Entrega final.						

8. CONSIDERACIONES ETICAS Y DE BIOSEGURIDAD

Este proyecto de investigación titulado “Estudio clínico para evaluar la incidencia de trombosis en pacientes con linfoma no Hodgkin”, se apega a la declaración de Helsinky con su modificación de Tokio y a las normas éticas que imperan en el hospital.

La importancia de los datos encontrados radica en la obtención de información que puede ser útil para conocer la incidencia de trombosis en pacientes con linfoma no

Hodgkin y para determinar si algún parámetro clínico, bioquímico o tipo de tratamiento pueden estar asociados a la presentación de trombosis.

Debido a que el estudio de investigación es de carácter retrospectivo, únicamente se revisarán expedientes.

Para este estudio, existe conflicto de no interés por parte de los investigadores.

9. RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

Los resultados de este proyecto ayudarán a conocer la incidencia de trombosis en pacientes con linfoma no Hodgkin tratados en el Hospital General de México. Estos datos podrían ser de utilidad para determinar si la trombosis es un factor de riesgo independiente para la sobrevida global de los pacientes. Todo lo anterior con el propósito de mejorar la calidad de vida y funcionalidad de los pacientes. Este trabajo puede cursar como tesis para obtención de grado académico. Al no haber un reporte de casos en nuestra población podrá ser presentado en congresos e incluso podría ser publicado en una revista científica.

10. RECURSOS DISPONIBLES

Este proyecto será autofinanciado con los recursos propios de la unidad para la atención al paciente.

Los recursos de este proyecto de investigación serán autofinanciados con los propios recursos de la unidad, son los propios investigadores involucrados los que recolectarán los datos de los expedientes clínicos.

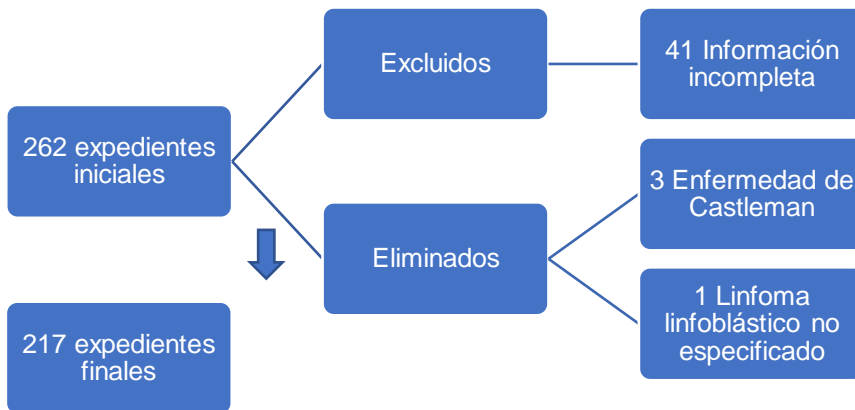
11. RECURSOS NECESARIOS

Los investigadores involucrados serán quienes financiarán dicho proyecto, siendo los recursos materiales a ocupar equipo de cómputo y expedientes clínicos, por lo que no existirá soporte financiero para este proyecto de investigación.

12. RESULTADOS

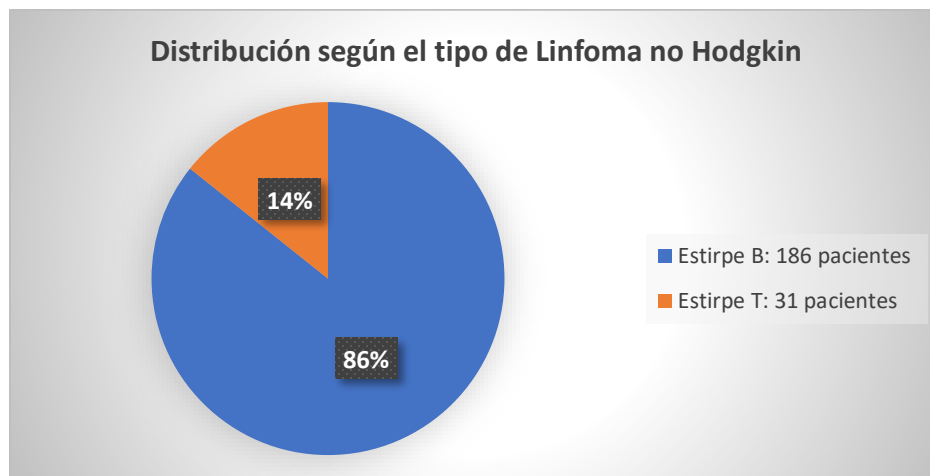
Se revisaron 262 expedientes de pacientes que acudieron a la clínica de Linfoma no Hodgkin en el Hospital General de México en el periodo comprendido entre enero 2015 a diciembre 2017, de los cuales 41 fueron excluidos por no contar con información completa. De los 221 expedientes restantes, 4 fueron eliminados, 3 por reporte histopatológico de enfermedad de Castleman y 1 por linfoma linfoblástico sin especificar. Los expedientes analizados fueron 217 (Figura 1).

Figura 1. Total de expedientes analizados en el estudio.



De los 217 pacientes, 122 (56%) correspondían a pacientes de género masculino y 95 (44%) a género femenino. La edad media al diagnóstico de Linfoma no Hodgkin fue de 51.2 años para hombres y 50 años para mujeres. En la gráfica 1 se muestra la distribución según el tipo de Linfoma no Hodgkin.

Gráfica 1. Distribución según el tipo de Linfoma no Hodgkin.



La distribución de los pacientes con Linfoma no Hodgkin por estirpe celular (B y T) y variedad histopatológica se muestran en la tabla 1. Acorde a los resultados analizados se observó que la variedad más frecuente fue el difuso de células grandes B con un total de 106 pacientes, seguido de linfoma folicular 36 pacientes, linfoma del manto 10 pacientes, linfoma plasmablástico 9 pacientes, linfoma de linfocitos pequeños 6 pacientes, linfoma MALT 6 pacientes, linfoma difuso de células grandes rico en linfocitos T e histiocitos 3 pacientes, linfoma difuso de células grandes primario de mediastino 2 pacientes, linfoma difuso de células grandes tipo pierna 2 pacientes, linfoma difuso de células grandes anaplásico 2 pacientes, linfoma linfoblástico B 1 paciente, 2 expedientes correspondieron a pacientes con linfoma de características intermedias entre difuso de células grandes y linfoma Hodgkin, 1 paciente tenía diagnóstico de linfoma referido únicamente como estirpe B.

En cuanto a los linfomas de estirpe T, la variedad histológica más frecuente fue el linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal con 18 pacientes, seguido de micosis fungoide 4 pacientes, linfoma T cutáneo no especificado de otra forma 3 pacientes, linfoma T periférico 2 pacientes, linfoma de estirpe T sin especificar tipo 2 pacientes, linfoma anaplásico de células T ALK (-) 1 paciente, linfoma de células dendríticas plasmacitoides 1 paciente.

De los 106 pacientes con linfoma difuso de células grandes, 4 eran de tipo centro germinal, 1 era de célula B activada y en los 101 restantes no se especificaba tipo. De los 36 pacientes con linfoma folicular, 14 pacientes tenían linfoma folicular grado I, 10 pacientes tenían grado II, 2 pacientes tenían grado IIIa, 1 paciente tenía grado IIIb, en 7 pacientes no se especificaba si el grado III era a ó b, y en 2 pacientes no se especificaba grado I, II, ó III (Tabla 1).

Tabla 1. Distribución de Linfoma no Hodgkin por estirpe celular, variedad histopatológica y sexo.

	Total	Femenino	Masculino
Linfomas B			
Difuso de células grandes	106	46	60
A. Tipo centro germinal	4	1	3

B. Tipo célula B activada	1	0	1
C. Sin especificar tipo	101	45	56
Difuso de células grandes rico en linfocitos T e histiocitos	3	0	3
Difuso de células grandes primario de mediastino	2	2	0
Difuso de células grandes tipo pierna	2	1	1
Difuso de células grandes anaplásico	2	2	0
Linfoma folicular	36	14	22
A. Grado I	14	4	10
B. Grado II	10	5	5
C. Grado IIIa	2	2	0
D. Grado IIIb	1	0	1
E. Grado III sin especificar a ó b	7	3	4
F. Sin especificar grado I, II, III	2	0	2
Linfoma plasmablástico	9	4	5
Linfoma de linfocitos pequeños	6	3	3
Linfoma del manto	10	5	5
Linfoma MALT	6	5	1
Linfoma linfoblástico B	1	1	0
Linfoma B sin especificar	1	0	1
Linfoma con características intermedias entre difuso de células grandes y linfoma Hodgkin	2	2	0
Linfomas T			
Linfoma de células NK/T extranodal tipo nasal	18	9	9
Micosis fungoide	4	1	3
Linfoma T cutáneo no especificado de otra forma	3	0	3
Linfoma T periférico	2	0	2
Linfoma anaplásico de células T ALK (-)	1	0	1
Linfoma de células dendríticas plasmacitoides	1	0	1
Linfoma de estirpe T sin especificar	2	2	0
Total	217	95	122

En la tabla 2 se resume el estadio clínico al diagnóstico de Linfoma no Hodgkin. Los linfomas que se presentaron más comúnmente en etapa clínica avanzada (III-IV según la clasificación de Ann Arbor) fueron: linfoma difuso de células grandes B 59.4%, linfoma folicular 77.7%, linfoma del manto 60%, linfoma plasmablástico 77.7%, linfoma de linfocitos pequeños 50%, linfoma linfoblástico B 100%, linfoma con características intermedias entre difuso de células grandes y linfoma de Hodgkin 100%, linfoma difuso de células grandes anaplásico 100%, linfoma difuso de células grandes tipo pierna 100%, linfoma difuso de células grandes rico en células T e histiocitos 66%, linfoma difuso de células grandes primario de mediastino 50%. En lo que respecta a linfomas T, los tipos de linfoma que presentaron estadio clínico avanzado al diagnóstico fueron: linfoma T periférico 100%, linfoma anaplásico de

células T ALK (-) 100%, linfoma de estirpe T sin otra especificación 50%, linfoma de células dendríticas plasmacitoides 100%. En el caso de micosis fungoide y linfoma T cutáneo, no se muestra el estadio clínico al diagnóstico ya que no se realizó de acuerdo a la clasificación TNMB.

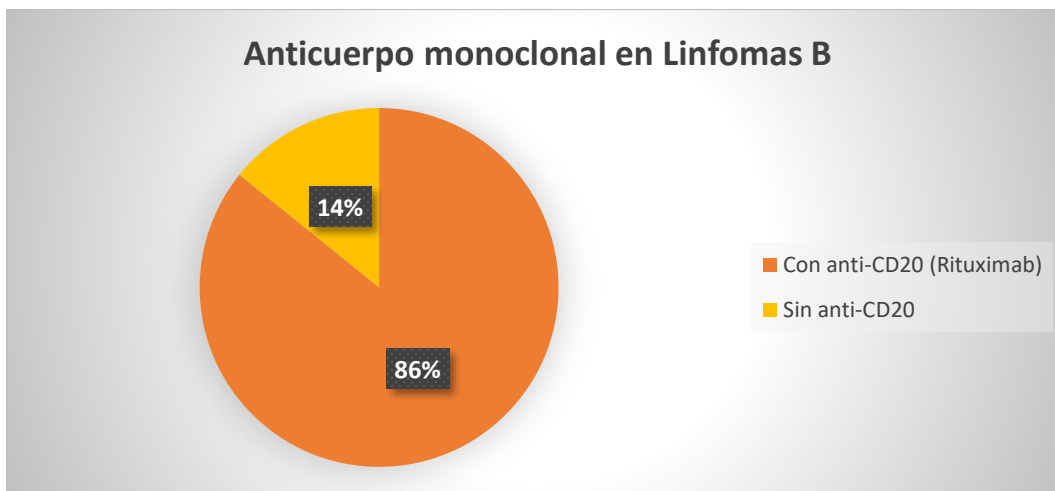
Tabla 2. Estadio clínico de la enfermedad al diagnóstico por subtipo de linfoma

Linfoma B	EC: I	EC: II	EC: III	EC: IV	Total
Difuso de células grandes					106
▪ Tipo centro germinal	-	1	3	-	4
▪ Tipo célula B activada	-	-	1	-	1
▪ Sin especificar tipo	10	32	23	36	101
Difuso de células grandes rico en linfocitos T e histiocitos	1	-	-	2	3
Difuso de células grandes primario de mediastino	-	1	-	1	2
Difuso de células grandes tipo pierna	-	-	1	1	2
Difuso de células grandes anaplásico	-	-	-	4	4
Linfoma folicular					36
▪ Grado I	-	3	6	5	14
▪ Grado II	-	1	3	6	10
▪ Grado IIIa	-	1	1	-	2
▪ Grado IIIb	-	-	-	1	1
▪ Grado III sin especificar a ó b	1	2	3	1	7
▪ Sin especificar grado	-	-	1	1	2
Linfoma plasmablástico	1	1	-	7	9
Linfoma de linfocitos pequeños	2	1	1	2	6
Linfoma del manto	3	1	2	4	10
Linfoma MALT	4	-	1	1	6
Linfoma linfoblástico B	-	-	-	1	1
Linfoma B sin especificar	1	-	-	-	1
Linfoma con características intermedias entre difuso de células grandes y linfoma Hodgkin	-	-	2	-	2

Linfomas T	EC: I	EC: II	EC: III	EC: IV	Total
Linfoma de células NK/T extranodal tipo nasal	11	4	2	1	18
Linfoma T periférico	-	-	2	-	2
Linfoma anaplásico de células T ALK (-)	-	-	-	1	1
Linfoma de células dendríticas plasmacitoides	-	-	-	1	1
Linfoma de estirpe T sin especificar	1	-	-	1	2
Micosis fungoide					4
Linfoma T cutáneo no especificado de otra forma					3

De los 186 pacientes con Linfoma no Hodgkin de estirpe B, el 85.8% recibió tratamiento con anticuerpo monoclonal anti CD20 (gráfica 2). El esquema de quimioterapia más utilizado fue CHOP (75.5% de los pacientes), seguido de COP (7.5% de los pacientes) y EPOCH (4.5% de los pacientes) Gráfica 3. Los diferentes tratamientos que se administraron a pacientes con linfoma de estirpe B se muestran en la tabla 3.

Gráfica 2. Terapia con anticuerpo monoclonal Anti-CD20 en Linfomas B.



Gráfica 3. Esquemas de quimioterapia más utilizados en Linfomas B.

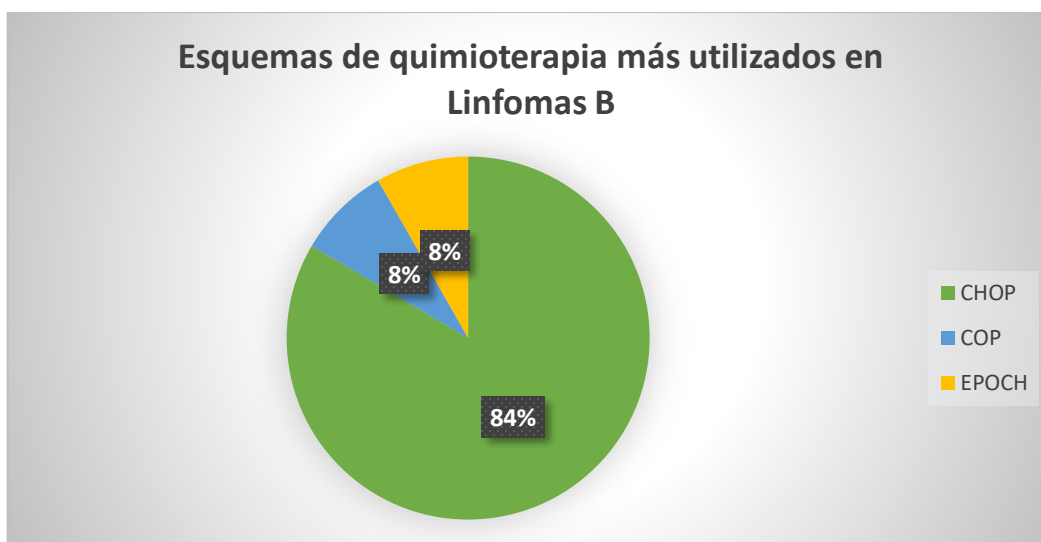


Tabla 3. Diferentes tratamientos administrados a pacientes con Linfomas B.

Tratamiento Linfomas B	N=186
------------------------	-------

CHOP	139
Mini R-CHOP	2
COP	14
EPOCH	14
CVP	1
FCR	1
HyperCVAD	2
RITUXIMAB	1
CISCA	1
CLORAMPUCIL-PREDNISONA	2
DEXAMETASONA-PREDNISONA	1
FLUDARABINA, CICLOFOSFAMIDA, DEXAMETASONA	1
RADIOTERAPIA	5
NINGUNO	2
	Total= 186

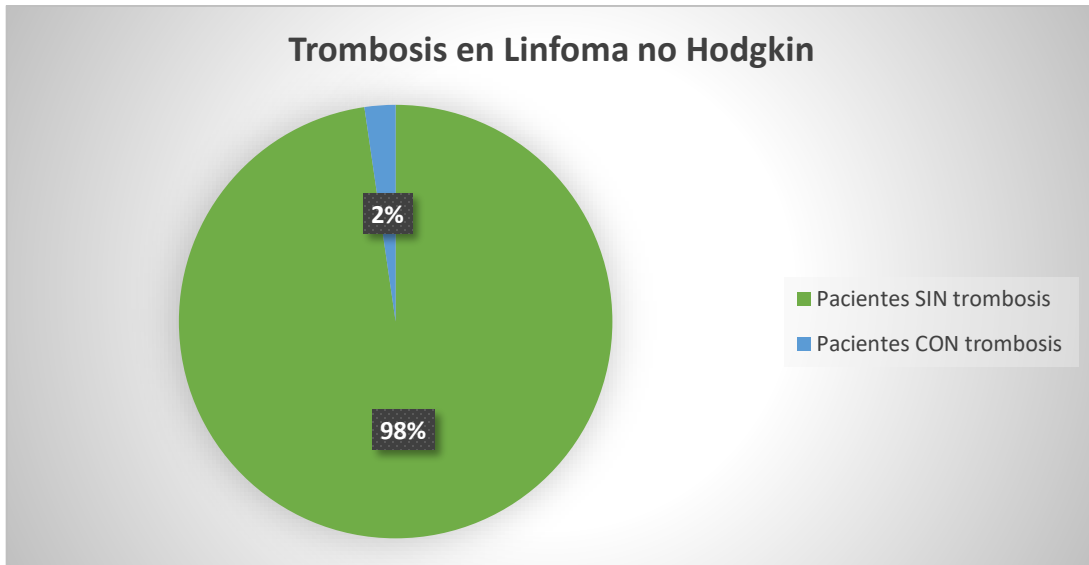
En ningún paciente con linfoma T se administró “terapia blanco”. El esquema de quimioterapéutico más utilizado fue CHOP con un 48.3%, ya sea solo o combinado con radioterapia u otro agente. Los diferentes tratamientos que se administraron a pacientes con linfoma de estirpe T se muestran en la tabla 4.

Tabla 4. Diferentes tratamientos administrados a pacientes con Linfomas T.

Tratamiento Linfomas T	N=31
CHOP	13
CHOP + L-Asparaginasa	1
CHOP + Radioterapia	1
Fototerapia	4
Fototerapia + Metotrexate	1
Gemcitabina	1
Radioterapia	2
SMILE	7
VLP	1
	Total= 31

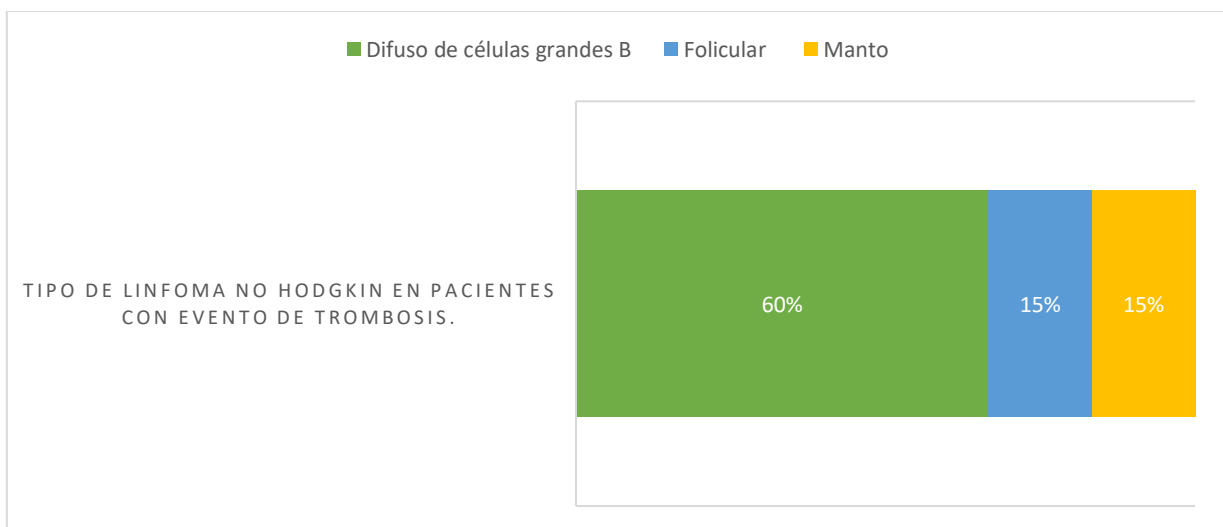
En 5 de los 217 expedientes analizados, se reportó evento de trombosis, lo que corresponde a 2.3% (Gráfica 4).

Gráfica 4. Total de pacientes que presentaron evento de trombosis



Tres de los 5 pacientes que presentaron trombosis, eran de género femenino y dos pacientes eran de género masculino. El 80% de los pacientes que presentaron trombosis tenía más de 60 años de edad. Sólo un paciente tenía ECOG de 2 al diagnóstico del linfoma no Hodgkin. De los 5 pacientes que presentaron trombosis, 60% tenían linfoma difuso de células grandes B, 15% tenían linfoma folicular grado II y el 15% restante tenía linfoma del manto (Gráfica 5).

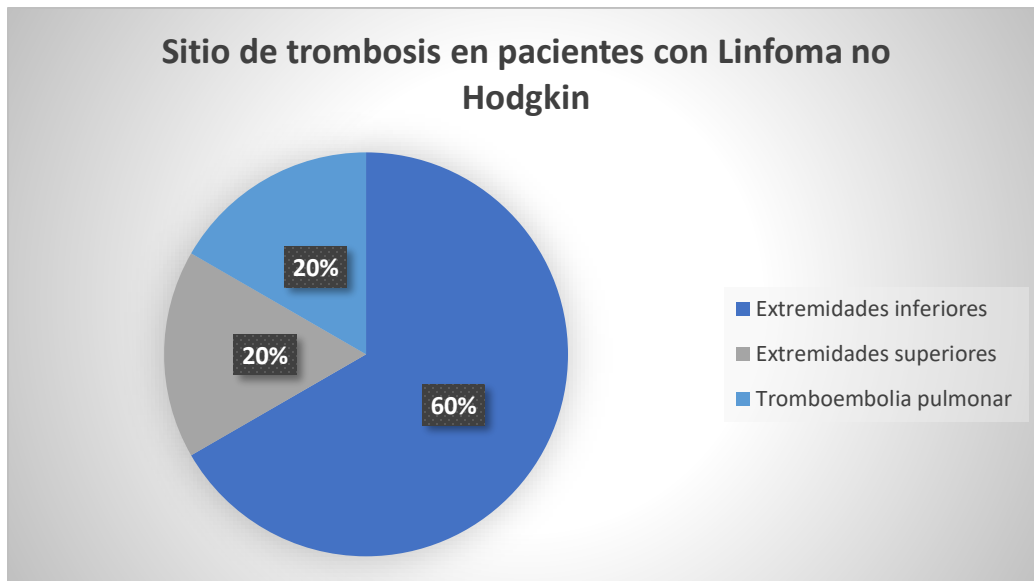
Gráfica 5. Tipo de Linfoma no Hodgkin en pacientes con evento de trombosis.



El 80% de los pacientes que presentó evento de trombosis, tenía Linfoma no Hodgkin en estadio clínico avanzado (III - IV de Ann Arbor).

Con respecto al sitio de localización de la trombosis, el 60% se localizó en extremidades inferiores, el 20% en extremidad superior y en el 20% restante ocurrió tromboembolia pulmonar (Gráfica 6).

Gráfica 6. Sitio de trombosis en pacientes con Linfoma no Hodgkin.



El 40% de los casos de trombosis se presentó al diagnóstico del Linfoma no Hodgkin, otro 40% se presentó después de haber recibido el primer ciclo de quimioterapia y el 20% restante presentó trombosis después de haber recibido el cuarto ciclo de quimioterapia. El 100% de los pacientes con evento de trombosis recibió anticuerpo monoclonal anti CD20 y el 80% recibió algún esquema de quimioterapia que incluía antraciclina. El 60% de los pacientes tenía IMC por arriba de 25%, es decir, sobrepeso. El valor promedio de B2 microglobulina al diagnóstico del linfoma no Hodgkin en pacientes que presentaron trombosis fue de 4.5, el valor promedio de DHL fue de 439.6 y el valor promedio de plaquetas fue 385,800. El 40% de los pacientes que desarrolló trombosis, tenía alguna enfermedad crónica degenerativa. Tabla 5

Tabla 5. Características de pacientes con Linfoma no Hodgkin que desarrollaron trombosis.

	Tipo LNH	Sexo	Edad	ECOG	EC	Hb	Leuc	Plaq	DHL	B2 microgl	IMC	TX	Sitio trombosis	Momento trombosis	Otra enfermedad
1	DCG no especificado	Masc	68	2	III	11.1	11,300	565,000	280	6.7	28.6	R-CHOP	Vena iliaca derecha	Al diagnóstico de la enfermedad	No
2	DCG no especificado	Fem	65	0	II	12	6,100	450,000	555	9.8	22.8	R-CHOP	Femoral derecha	Al diagnóstico de la enfermedad	DM tipo 2
3	DCG centro germinal	Masc	47	0	IV	15.3	5,600	335,000	659	3.2	26.1	R-COP	Braquial derecha	Después del 1er ciclo de quimioterapia	DM tipo 2
4	Folicular grado IIIa	Fem	70	0	III	14.8	3,000	251,000	309	2.3	29.2	R-CHOP	TEP	Después del 4to ciclo de quimioterapia	No
5	Manto	Fem	67	0	III BX	12.9	8,900	328,000	400	0.82	18.1	R-EPOCH	Vena poplitea derecha	Después del 1er ciclo de quimioterapia	No

EC: estadios clínico, Hb: hemoglobina, Leuc: leucocitos, Plaq: plaquetas, B2 microgl: B2 microglobulina, IMC: índice de masa corporal.

13. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

En base a nuestras observaciones, encontramos que la incidencia de trombosis en pacientes con Linfoma no Hodgkin de la clínica de Linfomas del Hospital General de México, Dr. Eduardo Liceaga fue del 2%, lo cual concuerda con la estadística reportada en la literatura en donde se menciona una incidencia entre 1.5% a 50.5%.

En la Tabla 2 se muestran resultados de algunos estudios que evaluaron la incidencia de TEV en pacientes con Linfoma. Se informa incidencia que oscila entre 1.5% y 59.5% para Linfoma no Hodgkin. Esta amplia gama de incidencia se debe a los diferentes pacientes incluidos y a la naturaleza de los estudios (es decir, retrospectiva o prospectiva).²³

Table 2. VTE Incidence in Patients With Lymphoma

Study and Type of Lymphoma	Study Type	No. of Patients	No. of Patients With VTE	VTE Incidence (%)
Non-Hodgkin's lymphoma				
Clarke et al, 1990 ³⁰	Retrospective	75	11	14.6
Khorana et al, 2006 ⁷	Retrospective	12,977	650	5
Athale et al, 2008 ³⁴	Retrospective	23*	3	13
Khorana et al, 2005 ⁵	Prospective	267	4	1.5
Ottinger et al, 1995 ³¹	Prospective	953	3	6.6
Hodgkin's disease				
Khorana et al, 2006 ⁷	Retrospective	2,042	79	3.9
Athale et al, 2008 ³⁴	Retrospective	52*	6	11.5
Khorana et al, 2005 ⁵	Prospective	49	4	8.1
CNS lymphoma				
Goldschmidt et al, 2003 ³³	Retrospective	42	25	59.5
Large B-cell lymphoma				
Komrokji et al, 2006 ³²	Retrospective	211	17	8

Abbreviation: VTE, venous thromboembolism.
*Pediatric patients.

En algunos estudios como en el de Sanfilippo et.al y Yokoyama, sugieren que la tasa de TEV difiere según la histología del Linfoma no Hodgkin, con tasas más altas en linfomas agresivos, como el linfoma difuso de células grandes B.^{15, 16} En nuestro estudio se encontró que el 75% de los pacientes con trombosis tenían algún tipo de linfoma considerado como “agresivo”, específicamente linfoma difuso de células grandes B y linfoma del manto.

Sanfilippo et.al, en su estudio “Incidence of venous thromboembolism in patients with non-Hodgkin lymphoma” determinaron el riesgo de TEV en pacientes con linfomas indolentes y agresivos dentro del primer año del diagnóstico. Encontraron que los factores de riesgo más fuertes para desarrollar TEV fueron: tiempo desde la administración de quimioterapia, historia previa de TEV, estadio III/IV de la enfermedad, IMC >30, presencia de síntomas B y tratamiento con doxorubicina. En nuestro estudio, el 60% de los pacientes con trombosis tenía linfoma difuso de células grandes B, el 80% de los pacientes tenía etapa clínica avanzada. Otro 80% de los pacientes con trombosis, recibió tratamiento de quimioterapia con esquema que contenía doxorubicina y se observó que el 40% de los eventos de trombosis ocurrieron después del primer ciclo de quimioterapia.

Mahajan y colaboradores en su estudio “Lymphoma and venous thromboembolism: influence on mortality” compararon la incidencia y los factores de riesgo de TEV en pacientes con linfomas de alto grado, grado intermedio y bajo grado, y determinaron si el desarrollo de TEV aguda se asociaba con menor supervivencia en pacientes diagnosticados con LNH en California. Informaron una tasa de TEV de 4.7 eventos/100 pacientes-año en el primer año de seguimiento vs una tasa de 0.7 eventos/100 pacientes-año en el segundo año de seguimiento. La TEV fue significativamente mayor en pacientes con histología intermedia y de alto grado. El predictor más fuerte de TEV fue un mayor número de enfermedades crónicas (>3 enfermedades) ya que tenían 4 veces más probabilidad de desarrollar TEV. Entre los pacientes con linfoma de bajo grado los estadios avanzados y un mayor número de comorbilidades fueron los predictores más fuertes. En pacientes con linfoma de alto grado la edad fue el único predictor significativo de TEV aguda. En nuestro estudio se observó que 40% de los pacientes que desarrollaron trombosis tenían al menos una enfermedad crónica previa, siendo la diabetes mellitus tipo 2 la más común. El único paciente de nuestro estudio con linfoma de bajo grado que presentó trombosis tenía estadio clínico avanzado sin embargo, no tenía historia de enfermedad crónica previa. Tres de los 4 pacientes con trombosis y linfoma agresivo tenían más de 60 años de edad. En los expedientes no se informó sobre el curso clínico que presentaron los pacientes durante y posterior al evento de trombosis.

Antic Darko y colaboradores en su estudio de cohortes *Desarrollo y validación de modelos predictivos multivariantes para eventos tromboembólicos en pacientes con linfoma*, buscaron desarrollar y validar un modelo simple basado en las características clínicas y de laboratorio individuales de los pacientes con linfoma. Encontraron que las variables asociadas de forma independiente al riesgo de tromboembolismo fueron: eventos venosos y/o arteriales previos, compromiso mediastínico, IMC > 30 kg/m², movilidad reducida, localización extranodal, desarrollo de neutropenia y nivel de hemoglobina <100g/L. En nuestro estudio ningún paciente tenía IMC mayor de 30 y sólo un paciente (20%) tenía ECOG alto.

No se informó en los expedientes si algún paciente había tenido antecedente de trombosis.

Estudios previos han demostrado que los pacientes con cáncer tienen un riesgo 4 a 8 veces mayor de morir después de un evento de TEV agudo en comparación con los pacientes sin cáncer. Además, los pacientes con cáncer y trombosis tienen una tasa de supervivencia más baja que aquellos con cáncer sin trombosis. En el estudio de Muslimani A y colaboradores, la tasa de supervivencia a 1 año para los pacientes con TEV y cáncer fue de 12% comparado con 36% en los pacientes con cáncer sin TEV (P 0,001).⁽²⁵⁾ En nuestro estudio no se evaluó la supervivencia posterior a la presentación de trombosis debido a información incompleta en los expedientes.

En el estudio Awareness of Neutropenia in Chemotherapy se observó una asociación entre un recuento plaquetario y leucocitario elevado y la incidencia de ETEV en 3,304 pacientes con cáncer. Debido a la baja incidencia de trombosis no se realizó análisis estadístico para determinar si parámetros bioquímicos al diagnóstico influían en el desarrollo de trombosis.

14. CONCLUSIONES

El linfoma es la neoplasia maligna hematológica más común en todo el mundo, la incidencia reportada de TEV en el linfoma es variable, oscilando entre menos del 5% y el 59.5%, siendo mayor en el linfoma no Hodgkin que en el linfoma de Hodgkin.

La incidencia de TEV es más alta en pacientes con un tipo particular de linfoma, como linfoma primario de sistema nervioso central y linfoma difuso de células grandes B primario de mediastino (linfomas agresivos). Algunos factores identificados que contribuyen al desarrollo de trombosis son: edad avanzada, estadio clínico avanzado, índice de masa corporal >30, enfermedades previas, antecedente de trombosis, inmovilización, hemoglobina <10 gr/dl. El tromboembolismo venoso a menudo ocurre dentro de los primeros seis meses de tratamiento, se ha observado

mayor incidencia de trombosis en pacientes que reciben antraciclinas como parte de tratamiento quimioterapéutico.

No existe una herramienta de evaluación del riesgo TEV validada para la población de pacientes con linfoma. Se necesitan más estudios para desarrollar un modelo predictivo para identificar a los pacientes con linfoma que tienen un alto riesgo de desarrollar trombosis.

15. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Swystun L, Liaw P. The Role of leukocytes in thrombosis. *Blood* 2016;128(6):753-62.
2. Franco A, Corken A, Ware J. Platelets at the interface of thrombosis, inflammation, and cancer. *Blood* 2015;126(5):582-8.
3. Mitrugno A, Tormoen G, Kuhn P, McCarty O. The prothrombotic activity of cancer cells in the circulation. *Blood Rev.* 2016 Jan; 30 (1): 11-9.
4. Mitrugno A, Tormoen G, Kuhn P, McCarty O. Cancer-associated thrombosis: an overview. *Clin Med Insights Oncol.* 2014;8:129-37.
5. Franchini M. Thromboembolic risk in hematological malignancies. *Clin Chem Lab Med.* 2015;53(8):1139-47
6. Ko R, Thornburg C. Venous thromboembolism children with cancer and blood disorders. *Front Pediatr.* 2017;5:12.
7. Cesarman-Maus G, Braggio E, Lome-Maldonado C, Morales-Leyte A, Fonseca R. Absence of tissue factor is characteristic of lymphoid malignancies of both T- and B-cell origin. *Thromb Res.* 2014;133(4):606-9.
8. Colombo R, Gallipoli P, Castelli R. Thrombosis and hemostatic abnormalities in hematological malignancies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2014;14(6):441-50.
9. Lee A, Levine M. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation.* 2003;107(23 Suppl 1):I17-21.
10. Marco P, Marco A. Biomolecular markers in cancer-associated thromboembolism. *Med Clin (Barc).* 2015;144 Suppl 1:21-5.

11. Lee A, Levine M. The thrombophilic state induced by therapeutic agents in the cancer patient. *Semin Thromb Hemost.* 1999;25(2):137-45.
12. Lee A. Epidemiology and management of venous thromboembolism in patients with cancer. *Thromb Res.* 2003 Jun;110(4):167-72.
13. Roininen S, Laine O, Kauppila M, Vesanen M, Rämetsä M, Sinisalo M, et al. A minor role of asparaginase in predisposing to cerebral venous thromboses in adult acutelymphoblastic leukemia patients. *Cancer Med.* 2017 Jun;6(6):1275-1285.
14. Luong NV, Kroll MH, Vu K. Recurrence of venous thromboembolism among adults acute leukemia patients treated at the University of Texas MD Anderson Cancer Center: Incidence and risk factors. *Thromb Res.* 2017 Aug;156:14-19.
15. Sanfilippo K, Wang T, Gage B, Riedell P, Carson K. Incidence of venous thromboembolism in patients with non-Hodgkin lymphoma. *Thromb Res.* 2016;143:86-90.
16. Yokoyama K. Thrombosis in lymphoma patients and in myeloma patients. *Keio J Med.* 2015;64(3):37-43.
17. Yokoyama K. Incidence and risk factors for developing venous thromboembolism in Japanese with diffuse large b-cell lymphoma. *Thromb Res.* 2012; 130 (1): 7-11.
18. Hornemann I, Dahl M, Bøgsted M, Madsen J, Tang M. Incidence of venous thromboembolism in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2016; 57 (12): 2771-2776
19. Santi R, Ceccarelli M, Bernocco E, Monagheddu C, Evangelista A, Valeri F. Khorana score and histotype predicts incidence of early venous thromboembolism in non-Hodgkin lymphomas. *Thromb Haemost.* 2017 Apr; 117 (4): 767-772.
20. Lekovic D, Miljic P, Mihaljevic B. Increased risk of venous thromboembolism in patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Thromb Res.* 2010 Dec;126(6):477-80.

21. Gade IL, Brækkan S, Næss IA, Hansen JB, Rosendaal F, Cannegieter S, Supervad K, Jensvoll H, et.al. Epidemiology of venous thromboembolism in hematological cancers: The Scandinavian Thrombosis and Cancer (STAC) cohort. *Thromb Res.* 2017 Oct;158:157-160.
22. Komrokji RS, Uppal NP, Khorana AA, Lyman GH, Kaplan KL, Fisher RI, et.al. Venous thromboembolism in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2006 Jun;47(6):1029-33.
23. Baron JA, Gridley G, Weiderpass E, Nyrén O, Linet M. Venous thromboembolism and cancer. *Lancet.* 1998 Apr 11;351(9109):1077-80.
24. Shlebak AA, Smith DB. Incidence of objectively diagnosed thromboembolic disease in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy and/or hormonal therapy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1997;39(5):462-6.
25. Antic D, Milic N, Todorovic M, Bila J, Andjelic B, Djurasinovic V, et.al. OC-07 - Decoding risk for thromboembolic events in lymphoma patients. *Thromb Res.* 2016;140 Suppl 1:S171
26. Mahajana A, Wuna T, Chewa H, Whiteb R. Lymphoma and venous thromboembolism: influence on mortality. *Thromb Res.* 2014;133 Suppl 2:S23-8.
27. Falanga A, Marchetti M. Venous thromboembolism in the hematologic malignancies. *J Clin Oncol.* 2009 Oct 10;27(29):4848-57.
28. Antic D, Miltic N, Nikolovski S, Todorovic M, Bila J, Djurdjevic P, et.al. Development and validation of multivariable predictive model for thromboembolic events in lymphoma patients. *Am J Hematol.* 2016 Oct; 91 (10): 1014-9.
29. Muslimani A, Spiro T, Chaudhry A, Taylor H, Daw H. Venous thromboembolism in lymphoma How effectively are we treating patients. *J Clin Oncol.* 32(5):521-523

16. ANEXOS

Anexo 1: Hoja de recolección de datos

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
SERVICIO DE HEMATOLOGÍA

**"Estudio clínico para evaluar la incidencia de trombosis en pacientes con linfoma no
Hodgkin."**

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Expediente:						
Fecha de diagnóstico:						
Sexo:						
Edad:						
Tipo de linfoma:						
Estadio clínico:						
Escala funcional (ECOG):						
Quimioterapia recibida:						
Evento de trombosis?:						
Enfermedades previas:						
Medicamentos:						
Antitrombóticos						
plaquetarios						
Anticoagulantes						
Otros						
Peso:						
Talla:						
DHL:						
Plaquetas:						
Leucocitos:						
Hemoglobina:						
B2 microglobulina:						