

**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

TEMA:

Determinación del tiempo transcurrido desde la admisión hasta el diagnóstico e inicio del tratamiento en pacientes con Linfoma de Hodgkin: impacto en la sobrevida global de la enfermedad. Hospital Solca Guayaquil (enero 2012 – mayo 2017)

AUTOR (ES):

CALERO MONTESDEOCA, ALONSO OSWALDO

DIAZ DONOSO, JEAN PIERRE

**Trabajo de titulación previo a la obtención del título de
MÉDICO**

TUTOR:

DR. HUAMAN GARAICOA FUAD

Guayaquil, Ecuador

2018



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

CERTIFICACIÓN

Certificamos que el presente trabajo de titulación fue realizado en su totalidad por **Calero Montesdeoca, Alonso Oswaldo** como requerimiento para la obtención del título de **Médico**.

TUTOR (A)

f. _____
DR. HUAMAN GARAICOA FUAD

DIRECTOR DE LA CARRERA

f. _____
DR. AGUIRRE MARTINEZ JUAN LUIS, MGS.

Guayaquil, a los 4 días del mes de septiembre del año 2018



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

CERTIFICACIÓN

Certificamos que el presente trabajo de titulación fue realizado en su totalidad por **Díaz Donoso, Jean Pierre** como requerimiento para la obtención del título de **Médico**.

TUTOR (A)

f. _____
DR. HUAMAN GARAICOA FUAD

DIRECTOR DE LA CARRERA

f. _____
DR. AGUIRRE MARTINEZ JUAN LUIS, MGS.

Guayaquil, a los 4 días del mes de septiembre del año 2018



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Yo, **Calero Montesdeoca, Alonso Oswaldo**

DECLARO QUE:

El Trabajo de Titulación, ***Determinación del tiempo transcurrido desde la admisión hasta el diagnóstico e inicio del tratamiento en pacientes con Linfoma de Hodgkin: impacto en la sobrevida global de la enfermedad. Hospital Solca Guayaquil (enero 2012 – mayo 2017)*** previo a la obtención del título de **MÉDICO**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil, a los 4 días del mes de septiembre del año 2018

EL AUTOR

f. _____
Calero Montesdeoca, Alonso Oswaldo



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Yo, **Díaz Donoso, Jean Pierre**

DECLARO QUE:

El Trabajo de Titulación, ***Determinación del tiempo transcurrido desde la admisión hasta el diagnóstico e inicio del tratamiento en pacientes con Linfoma de Hodgkin: impacto en la sobrevida global de la enfermedad. Hospital Solca Guayaquil (enero 2012 – mayo 2017)*** previo a la obtención del título de **MÉDICO**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil, a los 4 días del mes de septiembre del año 2018

EL AUTOR

f. _____
Díaz Donoso, Jean Pierre



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA MEDICINA**

AUTORIZACIÓN

Yo, **Calero Montesdeoca, Alonso Oswaldo**

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación, ***Determinación del tiempo transcurrido desde la admisión hasta el diagnóstico e inicio del tratamiento en pacientes con Linfoma de Hodgkin: impacto en la sobrevida global de la enfermedad. Hospital Solca Guayaquil (enero 2012 – mayo 2017)***, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, a los 4 días del mes de septiembre del año 2018

EL AUTOR:

f. _____
Calero Montesdeoca, Alonso Oswaldo



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA MEDICINA

AUTORIZACIÓN

Yo, **Díaz Donoso, Jean Pierre**

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación, ***Determinación del tiempo transcurrido desde la admisión hasta el diagnóstico e inicio del tratamiento en pacientes con Linfoma de Hodgkin: impacto en la sobrevida global de la enfermedad. Hospital Solca Guayaquil (enero 2012 – mayo 2017)***, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, a los 4 días del mes de septiembre del año 2018

EL AUTOR:

f. _____
Díaz Donoso, Jean Pierre



Urkund Analysis Result

Analysed Document: CALERO - DIAZ CORRECCIONES .docx (D41099517)
Submitted: 9/3/2018 1:18:00 AM
Submitted By: fuadhuamangaraicoa@gmail.com
Significance: 0 %

Sources included in the report:

Instances where selected sources appear:

0

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios por bendecirme, llenarme de salud, bendiciones a lo largo de mi vida y por haberme dado unos maravillosos padres de quienes estoy agradecido infinitamente por el esfuerzo y dedicación que encomendaron a mi formación académica durante estos largos seis años de carrera, por sus consejos, por su apoyo incondicional que día a día me han ido llenando de orgullo y claridad para poder realizar los objetivos que me he propuesto. No tengo duda de que ellos son la razón por la que puedo decir que soy médico.

Alonso Calero Montesdeoca

AGRADECIMIENTO

Al finalizar este trabajo y etapa de mi carrera no puedo estar más agradecido con Dios, con mis padres y hermanos. Un agradecimiento especial para María Soledad Pólit y Antonio Donoso, mis abuelos, el significado de trabajo, sacrificio y amor por la familia que me dejaron lo llevaré siempre conmigo.

Jean Pierre Díaz Donoso

DEDICATORIA

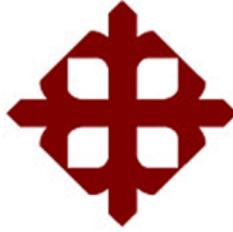
Dedico esta culminación de una etapa tan grande en mi vida y este esfuerzo a mis padres, mi hermano, a quien le deseo el mejor de los éxitos, un futuro prometedor en su carrera y llena de objetivos cumplidos. También lo quiero dedicar a cada persona que integra mi familia, a mis amigos, que estuvieron presentes en momentos importantes de mi vida. Y una dedicatoria muy especial a Paula, que durante estos últimos años de mi carrera ha sido un gran apoyo y nunca ha dejado de estar pendiente de cada paso que realice en la culminación de esta etapa y a quien le tengo un amor muy grande que siempre guardare en mi corazón.

Alonso Calero Montesdeoca

DEDICATORIA

El presente trabajo investigativo lo dedico a mis padres Pedro Fernando y María Lorena, a mis hermanos Pedro Antonio y Luiggi; a mi enamorada María José Ubillús por su cariño y apoyo incondicional durante este largo proceso. Una dedicatoria muy especial de este trabajo y mi carrera a María Soledad Pólit, sé que me has visto crecer como persona y profesional desde arriba, pero nada de esto hubiese sido posible si no fuese por ti, gracias Mamita Sol.

Jean Pierre Díaz Donoso



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

TRIBUNAL DE SUSTENTACIÓN

f. _____
DR. GUIDO MORENO

f. _____
DR. ANDRES ZUÑIGA VERA

f. _____
DR. DIEGO VASQUEZ CEDEÑO

ÍNDICE

RESUMEN	XV
ABSTRACT	XVI
INTRODUCCIÓN	2
DESARROLLO	4
CAPÍTULO I: LINFOMA DE HODGKIN	4
1.1 CONCEPTO Y EPIDEMIOLOGÍA	4
1.2 FACTORES DE RIESGO	5
1.3 CLASIFICACIÓN	6
1.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS	8
1.5 DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN	9
1.6 TRATAMIENTO	10
CAPÍTULO II: ADMINISTRACIÓN DE PROCESOS ONCOLÓGICOS	13
OBJETIVOS	16
OBJETIVOS GENERALES	16
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
HIPÓTESIS	17
METODOLOGÍA	18
PROCEDIMIENTO PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS	19
PROCESAMIENTO DE LOS DATOS	19
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	20
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	20
RESULTADOS	21
CONCLUSIONES	29
RECOMENDACIONES	30
ANEXOS	31
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32

RESUMEN

Introducción: Los linfomas son neoplasias del sistema linfohematopoyético que afecta los ganglios linfáticos, médula ósea, bazo, amígdalas, timo, etc. En términos generales se clasifican en dos grandes grupos: Linfoma Hodgkin (LH) y no Hodgkin (LNH). La biopsia de un ganglio linfático afectado o muestra del tumor es la única forma de hacer diagnóstico definitivo de linfoma, sumado a una buena historia clínica y experiencia del patólogo en determinar el subtipo de linfoma de un paciente específico. Las dos armas del tratamiento son la radioterapia y la quimioterapia. **Materiales y Métodos:** estudio de cohorte retrospectivo, observacional y analítico. Los datos utilizados fueron obtenidos a partir de un registro que contiene a los pacientes con el diagnóstico histopatológico realizado/confirmado en el Departamento de Patología de SOLCA Guayaquil desde enero del 2012 hasta mayo del 2017. **Resultados:** Fueron reclutados un total de 125 pacientes, la media del tiempo de diagnóstico definitivo fue de 43 días tomando como aceptable 21 días para determinarlo. El tiempo óptimo desde la consulta que dan el diagnóstico hasta el inicio de tratamiento es de 21 días y la mediana fue de 49 días. **Conclusiones:** En el presente estudio no se pudo encontrar suficiente evidencia para relacionar el diagnóstico precoz y tratamiento oportuno con la sobrevida del paciente con Linfoma de Hodgkin. El diagnóstico en pacientes pediátricos en comparación con los adultos fue más rápido, aunque no tuvo impacto con la sobrevida.

Palabras Claves: Linfoma de Hodgkin, estadiaje, biopsia, tiempo de diagnóstico, subtipo de Linfoma de Hodgkin, tratamiento

ABSTRACT

Introduction: Lymphomas are the neoplasms of the lymphohematopoietic system that affect the lymph nodes, bone marrow, spleen, tonsils, thymus, etc. In general terms, they are classified into two main groups: Hodgkin lymphoma (LH) and non-Hodgkin lymphoma (NHL). Biopsy of an affected lymph node or tumor sample is the only way to make a definitive diagnosis of lymphoma, added to a good clinical history and experience of the pathologist in determining the subtype of lymphoma of a specific patient. The two arms of treatment for radiotherapy and chemotherapy. **Materials and Methods:** retrospective, observational and analytical cohort study. Data were obtained from a registry containing patients with histopathological diagnosis performed / confirmed in the Department of Pathology of SOLCA Guayaquil from January 2012 to May 2017. **Results:** A total of 125 patients were recruited, the average time definitive diagnosis of 43 days receiving an optimal 21 days to determine. The optimal time from the first examination with the doctor that the diagnosis until the start of treatment was 21 days and the median of 49 days. **Conclusions:** In the present study, there was no evidence between the early diagnosis and timely treatment with the survival and prognosis of the patient with Hodgkin Lymphoma. The diagnosis in pediatric patients compared to adults was faster, although it had no impact on survival.

Keywords: Hodgkin's lymphoma, staging, biopsy, time of diagnosis, subtype of Hodgkin lymphoma, treatment

INTRODUCCIÓN

Los linfomas son neoplasias del sistema linfohematopoyético que afecta los ganglios linfáticos, médula ósea, bazo, amígdalas, timo, etc. Se desarrollan como consecuencia de la expansión clonal de la línea linfocítica B o T y más raro de las células Natural Killer (NK). De acuerdo con el Instituto nacional de Cáncer en Estados Unidos, en el 2015 se calcularon 80.900 casos nuevos y 20.940 defunciones. De estos casos 9.050 correspondieron a LH, de los cuales se produjeron 1150 muertes y 71.850 correspondieron a linfoma no Hodgkin (LNH) con 19.790 defunciones. Los linfomas con relación al mundo y países de Latinoamérica ocupan el puesto número 14 en hombres y 12 en mujeres según a la Agencia Internacional de Registro de Cáncer. Para Ecuador la tasa de mortalidad en el 2012 fue de 107.9 por 100000 habitantes. En términos generales se clasifican en dos grandes grupos: Linfoma Hodgkin (LH) y no Hodgkin (LNH). El linfoma de Hodgkin (LH) se caracteriza histológicamente por la presencia de células neoplásicas con una morfología variada, denominadas células de Reed-Sternberg.

En el linfoma no Hodgkin (LNH) encontramos diferentes tipos y se caracteriza por la transformación maligna de las células linfocíticas, con morfología, inmunofenotipo, genética y clínica diferente. Los linfomas difusos de células B grandes (30–40%) son los más comunes, seguidos de linfoma folicular (22%). La biopsia de un ganglio linfático afectado o muestra del tumor es la única forma de hacer diagnóstico definitivo de linfoma, sumado a una buena historia clínica y experiencia del patólogo en determinar el subtipo de linfoma de un paciente específico.

Las manifestaciones clínicas del linfoma están determinadas por el lugar en el que se presente la enfermedad. La estadificación de ANN-ARBOR se diseñó para la estadificación del linfoma de Hodgkin la cual muestra una supervivencia de acuerdo con el estadio clínico del paciente. En la cual se ha determinado cuatro etapas y estas dependerán del número de regiones afectadas y su localización y se los subclasificará en categorías A y B según la presencia o no de síntomas sistémicos. En casi todos los pacientes con enfermedad de Hodgkin y en dos tercios de los casos de LNH, existe un aumento indoloro del

tamaño de los ganglios, que por lo general sobrepasan los 2cm. El tercio restante se ubica en sitios extra ganglionares como el cerebro o el estómago, pero prácticamente cualquier tejido u órgano puede verse afectado. En ocasiones, un paciente puede presentar síntomas sistémicos, denominados “Síntomas B”, los cuales son: pérdida de peso (más del 10% de peso en un período de seis meses), sudoración nocturna y fiebre mayor a 38 °C; esta sintomatología tiene como propósito pronosticar la severidad de la enfermedad, es decir, mientras tenga alguno o varios de los “síntomas B”, el linfoma probablemente sea más grave.

En cuanto al tratamiento, el más común consiste en radioterapia del área afectada más quimioterapia. La radioterapia va dirigida a las masas tumorales evidentes y la quimioterapia para destruir las células circulantes del linfoma. También se puede realizarse sin radioterapia a pacientes con sintomatología muy marcada, como fiebre extendida, fiebre, sudoración excesiva y pérdida de peso. La quimioterapia consiste en cuatro fármacos combinados y hay diferentes combinaciones que se administraran dependiendo del caso. Se encuentra el ABVD, BEACOPP, Stanford.

Se define a diagnóstico presuntivo como el tiempo que transcurre desde la primera consulta por sospecha clínica de Linfoma de Hodgkin hasta el resultado de la biopsia del ganglio linfático. El tiempo aceptable para dar un diagnóstico presuntivo de linfoma de Hodgkin es de catorce días. Por otro lado el diagnóstico definitivo se lo determina por el estudio de inmunohistoquímica, el tiempo aceptable es de siete días posterior al resultado del diagnóstico presuntivo. Por último el tiempo aceptable desde el diagnóstico definitivo hasta el inicio del tratamiento es de 21 días.

DESARROLLO

CAPÍTULO I: LINFOMA DE HODGKIN

1.1 CONCEPTO Y EPIDEMIOLOGÍA

Los linfomas son neoplasias del sistema linfohematopoyético que afecta los ganglios linfáticos, médula ósea, bazo, amígdalas, timo. ⁽¹⁾ Los linfocitos de origen B que se encuentran en los nódulos linfáticos crecen y se multiplican incontrolablemente y afectan a los ganglios linfáticos. En términos generales se clasifican en dos grandes grupos: Linfoma Hodgkin (LH) y no Hodgkin (LNH). El linfoma de Hodgkin (LH) se caracteriza histológicamente por la presencia de células neoplásicas con una morfología variada, denominadas células de Reed-Sternberg. ⁽²⁾ El Linfoma Hodgkin se describe por primera vez en 1832 cuando el patólogo británico Thomas Hodgkin detallo en una autopsia una serie de casos donde encontró linfadenopatías junto con alargamiento del bazo. Característicamente, las células malignas desarrollan una minoría del tumor y están rodeadas por una reacción inflamatoria comprendiendo a los linfocitos, eosinófilos, neutrófilos, histiocitos y las células plasmáticas. ⁽³⁾ El Linfoma Hodgkin se caracteriza por la presencia células de origen B multinucleadas gigantes conocidas como células de Reed-Sternberg. El Linfoma Hodgkin es conocido por ser una de las tantas patologías malignas en las cuales es muy efectivo la terapia combinada de quimioterapia, o en algunos casos el uso de radiación. ⁽⁴⁾ La OMS reconoce dos grupos grandes en la enfermedad de Hodgkin como anteriormente se la conocía, dentro de su clasificación, el Linfoma Hodgkin Clásico, este subdividiéndose en subtipos: esclerosis nodular, celularidad mixta, rico en linfocitos y con depleción de linfocitos, los cuales, por ser parte del Linfoma Hodgkin Clásico, presentan células de Reed-Sternberg con inmunofenotipo similar. El segundo grupo grande dentro de la clasificación es el Linfoma Hodgkin de predominio linfocítico, donde las células de Reed-Sternberg tienen un inmunofenotipo de células B característico, distinto del de los subtipos de Linfoma Hodgkin Clásico. ⁽⁵⁾

En Estados Unidos el Linfoma Hodgkin es una patología maligna poco común, con cifras de 7000 – 7500 nuevos casos diagnosticados anualmente. La

mayoría de los casos que se presentan son de etapa temprana de la enfermedad lo que ayuda mucho para el pronóstico favorable. La enfermedad se desarrolla más en países no desarrollados económicamente al contrario donde en países de primer mundo la incidencia de la enfermedad es baja, donde el tipo de esclerosis nodular es la presentación más frecuente de la enfermedad.⁽⁶⁾ En nuestro país la incidencia detalla que es una neoplasia poco común, con la característica de que es una enfermedad bimodal presentándose en nuestro medio en alrededor del 8% de todos los linfomas, con una prevalencia entre los 20 y 24 años y luego a los 60 años; donde son mucho más frecuentes los hombres que padecen de la enfermedad.⁽⁷⁾ Se ha calculado que la incidencia aumenta a un 3% por cada año. En Ecuador la tasa de mortalidad de esta enfermedad recopilada en el año 2012 fue de 107,9 por cada 100,000 habitantes; de acuerdo con registros de la OMS. ⁽⁴⁾ En nuestro país las tasas más altas de los pacientes con Linfoma Hodgkin se encuentran en Quito con una incidencia de 8,9 por cada 100.000 hombres y en Loja con 6.7 por cada 100.000 mujeres.

1.2 FACTORES DE RIESGO

Se ha detectado una relación muy importante en el desarrollo del Linfoma de Hodgkin, el factor infeccioso juega un papel muy importante; el virus de Epstein Barr ha sido detectado en las terceras partes de paciente que sufren de Linfoma Hodgkin que no presentaron algún tipo de inmunodeficiencia conocida. Por otro lado, se han encontrado pacientes que han sido afectados por el virus de la mononucleosis infecciosa donde este ha sido un factor alto para el desarrollo de virus de Epstein Barr asociado a Linfoma de Hodgkin.⁽⁶⁾ El virus de Epstein Barr ha sido relacionado mucho más en casos de Linfoma Hodgkin Clásico y ausente en Linfoma Hodgkin de Predominio Linfocítico; sin embargo, el virus de Epstein Barr ha sido mucho mayor documentado en los tipos clásicos de Celularidad Mixta y de Depleción Linfocítica pero raramente en el subtipo de Esclerosis Nodular. El riesgo de obtener la enfermedad aumenta del 5-10% en pacientes que son VIH positivos. ⁽⁴⁾

Todavía no se conoce exactamente cuál es el factor causal del desarrollo de Linfoma Hodgkin, pero se han demostrado en estudios donde hay factores asociados al incremento en el riesgo de obtener la enfermedad; como la exposición a infecciones virales, la inmunosupresión anormal en respuesta a las infecciones virales tiene un papel muy importante en la patogénesis de la enfermedad. Uno de estos es el Virus es el de Epstein Barr, donde en algunos estudios serológicos y epidemiológicos se han encontrado y detectado en tumores. ⁽⁵⁾ Las células neoplásicas del Linfoma Hodgkin Clásico están asociadas a un crecimiento inflamatorio en conjunto con linfocitos, eosinófilos, neutrófilos, histiocitos y células plasmáticas en proporciones variadas. Hay estudios que han demostrado que las células B comprometidas en el Linfoma Hodgkin clásico y el Linfoma Hodgkin de predominio linfocitario han desarrollado mutaciones somáticas en una región variable de inmunoglobulinas.

1.3 CLASIFICACIÓN

Al linfoma de Hodgkin se lo puede dividir en dos grandes grupos: el linfoma de Hodgkin clásico y el linfoma de Hodgkin con predominio linfocítico nodular. El 95% de los casos de los pacientes diagnosticados de LH tienen el subtipo clásico. El LH clásico tiene subtipos: esclerosis nodular, celularidad mixta, depleción linfocítica y linfocitario, dependiendo de esto se empleará el diagnóstico. ⁽⁸⁾

El LH esclerosis nodular es el subtipo más común, representa alrededor de 60-70 por ciento de los casos de LH. Es más común que se presente en pacientes adultos jóvenes de 15-34 años., en la cual los ganglios afectados son aquellos que están localizados en región cervical, supraclavicular y mediastino. En el microscopio se visualiza la presencia de tejido fibroso entre las células de Hodgkin, este tejido se cicatriza y a veces se puede presentar anomalías persistentes después del tratamiento. En la mayoría de los casos este subtipo puede ser benigno que está formado por tejido cicatricial también

llamado fibrosis residual, que persisten después de que haya eliminado las células de la enfermedad. Este subtipo de LH clásico tiene altas tasas de curación. ⁽⁹⁾

El LH celularidad mixta, seguido por la esclerosis nodular es el segundo más común. Se presenta en el 25 por ciento de los pacientes aproximadamente y por lo general en pacientes mayores, entre 55 y 74 años y en niños de 0-14 años, y personas inmunodeprimidas, tales como SIDA. Se asocia con estadios III Y IV de la clasificación de Lugano, con mayor afectación de estructuras linfoides intraabdominales. Es más agresivo que la esclerosis nodular, pero con las mismas probabilidades de remisión.

El LH depleción linfocítica es menos común y se presenta en alrededor del 4 por ciento de los pacientes, por lo general en pacientes mayores de edad y en infectados por VIH. Generalmente indica una enfermedad extendida con pronóstico desfavorable y muchas veces mal diagnosticada porque se la confunde con linfoma no Hodgkin.

LH linfocitario, también denominado rico en linfocitos, es similar al subtipo de predominio linfocítico nodular cuando se lo examina en el microscopio, pero se lo descarta por las características clínicas de HL clásico. ⁽¹⁰⁾

LH con predominio linfocítico nodular (NLPHL) es el segundo tipo de LH, se presenta en alrededor del 5 por ciento de los pacientes. Las células en el NLPHL conocidas como células linfocíticas e histológicas o células en palomitas de maíz, son diferentes de las células B clásicas de Reed-Sternberg. Los pacientes por lo general no presentan síntomas y se los diagnostica con una enfermedad muy limitada. Es más común en pacientes de sexo masculino y jóvenes. Por lo general es indolente, de progresión lenta y se asocia con una supervivencia a largo plazo. El 80 por ciento de los pacientes están en estadios iniciales en el momento del diagnóstico y el 90 por ciento hacen remisiones completas después del tratamiento, Sin embargo, hay un riesgo del 3 por ciento de que este subtipo se transforme en linfoma no Hodgkin. El tratamiento difiere un poco con relación a los otros subtipos de LH. ⁽¹¹⁾

1.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación de los síntomas depende del sitio de localización, la historia natural del linfoma y presencia o ausencia de síntomas B. Los síntomas B se denomina síntomas sistémicos característicos en pacientes con linfoma de Hodgkin como no los no Hodgkin, entre las manifestaciones tenemos: pérdida de peso más de 10 por ciento sin causa aparente en los últimos seis meses, sudoración nocturna, fiebre mayor a 38 grados por tres días. Los linfomas indolentes por lo general presentan solo linfadenopatía periférica y crecen y decrecen con el tiempo y por lo general son asintomáticos, excepto los que causan compresión y la sintomatología dependerá de lugar donde se encuentre el linfoma. Por otro lado, los linfomas agresivos son de rápido crecimiento y rápidamente pueden llegar a ser muy sintomáticos. ⁽¹²⁾

El signo más común de LH en las primeras etapas de la enfermedad es la inflamación indolora de uno o más ganglios linfáticos. La mayoría de los pacientes con LH tienen ganglios linfáticos afectados en la parte superior del cuerpo, alrededor de las orejas, mandíbula, amígdalas y las adenoides, en la parte anterior y posterior del cuello, por encima y debajo de la clavícula, en las axilas, cerca del codo, en el pecho, en el abdomen, pelvis e ingle. El bazo tiene muchas acumulaciones de linfocitos que pueden volverse malignos, proliferar y provocar agrandamiento del bazo, el tejido linfático asociado con los intestinos también puede ser un lugar de desarrollo de linfoma. ⁽¹⁰⁾

La sintomatología de LH está caracterizada por fiebre, fatiga persistente, tos persistente y dificultad para respirar si es que la localización del linfoma es en el pecho, sudoración generalizada especialmente en la noche, pérdida de peso, aumento de tamaño del bazo. Un síntoma poco común pero específico es el dolor en los ganglios linfáticos después de bebe alcohol. ⁽⁶⁾

1.5 DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

Una historia clínica completa combinada con exámenes complementarios ya sean serológicas, imagenológicas y demás, son necesarias para llegar al diagnóstico de LH. En la historia clínica descartar los antecedentes familiares de linfoma. En cuanto a la clínica es importante conocer si hay o no presencia de síntomas B, además preguntar el tiempo desde que iniciaron los síntomas ya que podemos empezar a sospechar cuando hay adenopatías indoloras persistentes en cualquier sitio mayor a un centímetro, que no responde a tratamiento antiinflamatorio o antibióticos y persista más de 30 días. Ante la sospecha se debe solicitar un gama de exámenes de laboratorio, entre los que tenemos la biometría hemática, VSG, función renal, función hepática, marcadores tumorales, e imagenológicos, radiografía de tórax, ultrasonido de cuello, abdomen y pelvis, tomografía computarizada, punción aspiración por aguja fina (PAAF) luego de todos estos estudios la biopsia es el que determinara el diagnóstico y el estudio de inmunohistoquímica ayudara para identificar los anticuerpos específicos y el tipo de LH.⁽⁶⁾

Las pruebas de imágenes es una de las primeras pruebas que se ordenen, cuando los antecedentes médicos de un paciente sumado a los resultados del examen físico sugieran un posible diagnóstico de LH. Las pruebas de imagenología pueden mostrar el agrandamiento de ganglios linfáticos en cualquier parte del cuerpo al igual que las masas tumorales y junto con la sintomatología ayudará a estadificar al paciente mediante la clasificación de Lugano que utiliza como base la antigua clasificación de Ann Arbor.⁽¹³⁾ Cada etapa se divide en categorías A y B: B para aquellos que presenten síntomas sistémicos definitorios y A para aquellos que no presenten síntomas.

El diagnóstico definitivo de la LH es anatomopatológico y debe realizarse con las técnicas habituales y con el inmunofenotipo para clasificar las distintas formas histopatológicas.⁽¹³⁾ Se lo puede diferenciar del LNH por la presencia de células de Reed- Sternberg presentes en LH.⁽¹¹⁾ Se requiere de una biopsia de un ganglio linfático afectado o de otra zona en que haya un tumor para confirmar el diagnóstico de HL. Por lo general la PAAF del ganglio linfático no

es suficiente para realizar diagnóstico, por lo tanto, se extirpa quirúrgicamente todo o parte del ganglio linfático, para que el patólogo tenga suficiente tejido para dar con un diagnóstico concluyente. La inmunofenotipificación se la realiza para distinguir el LH y su clasificación del otro tipo de linfoma o de otras enfermedades no cancerosas.

En la estadificación los médicos usan el examen físico sumado a pruebas de imagenología para determinar la extensión de la enfermedad. La estadificación ofrece información importante para la planificación del tratamiento. El sistema de estadificación que se usa en LH es el Sistema Modificado de Estadificación de Ann Arbor. Las pruebas de imágenes que se utilizaran para la estadificación son la radiografía de tórax, tomografía computarizada de tórax, abdomen y pelvis, resonancia magnética, y tomografía por emisión de positrones. El examen físico y las pruebas de imagen permitirán evaluar la ubicación y distribución del agrandamiento de ganglios linfáticos, también si es que hay otros órganos afectados además de los ganglios linfáticos y si existen masas de tumor muy grandes en una u otra zona. (Ver tabla 1).

1.6 TRATAMIENTO

Los avances en el tratamiento en la enfermedad de Hodgkin han aumentado la esperanza de vida en un gran porcentaje, con una toxicidad cada vez menor en la radioterapia y la quimioterapia. Además, una reducción en la mortalidad ya que las indicaciones de laparotomía son muy limitadas. El tratamiento se basa en la radioterapia y la quimioterapia.

La radioterapia representó la primera posibilidad de curación de la enfermedad de Hodgkin en sus formas localizadas. La aplicación de la radioterapia se realiza en zonas afectadas y adyacentes. La quimioterapia está representada por un grupo de fármacos que usándolos en conjunto se puede lograr la erradicación del linfoma. Tenemos el MOPP (mecloretamina, vincristina, procarbazona, prednisona), el cual se dejó de usar este protocolo al haberse suprimido la mecloretamina. Otro protocolo y el más utilizado como

primera línea es ABVD, (adriamicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina). Los protocolos NOVP (mitoxantrona, vincristina, vinblastina, prednisona) y VBM (vinblastina, bleomicina, metotrexato) son tratamientos que se han utilizado en estadios iniciales asociados a la radioterapia, y han demostrado ser eficaces y poco tóxicos. En estadios avanzados se utiliza el protocolo BEACOPP (sulfato de bleomicina, fosfato de etopósido, Adriamicina, ciclofosfamida, sulfato de vincristina clorhidrato de procarbazona y prednisona).⁽¹⁴⁾

El tratamiento en estadios localizados se lo clasifica en dos grupos, favorable y desfavorable, relacionados a la presencia o no de factores pronósticos adversos, dentro de los cuales encontramos: masa mediastínica mayor a un tercio del diámetro torácico, edad mayor a 50 años, VSG mayor a 40 o 50 sin síntomas B o mayor a 30 con síntomas B, enfermedad extra ganglionar, más de 3 o 4 áreas ganglionares, e histología diferente a predominio linfocítico o esclerosis nodular.

El tratamiento según las recomendaciones basadas en la Guía del Grupo GELTALMO, es que en estadios localizados con pronóstico favorable se recomienda el tratamiento con 2 ciclos de ABVD seguidos de radioterapia, o 4 – 6 ciclos sin radioterapia. En los estadios localizados con pronóstico desfavorable se recomienda el tratamiento combinado de ABVD por 4 ciclos seguido de radioterapia. El tratamiento en estadios avanzados incluye pacientes que estén en los estadios clínicos III y IV, se administrara 6-8 ciclos de ABVD, 6 ciclos de BEACOOPP.⁽¹⁵⁾

El tratamiento de rescate se realizará en pacientes no hayan respondido al tratamiento inicial, recaída o resistencia al tratamiento inicial. Tenemos como tratamiento de rescate al trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, combinaciones de fármacos sin resistencia cruzada como el platino y la citarabina, recientemente han aprobado el uso del anticuerpo monoclonal conjugado brentuximab vedotin.⁽¹⁶⁾

El tratamiento en los niños será el mismo que los adultos. Sin embargo, debido a los diferentes efectos adversos como trastornos del crecimiento por la

irradiación de los huesos y alteraciones tiroideas, los niños deben tratarse con quimioterapia tipo ABVD que produce menos efectos adversos y radioterapia con menos dosis y campos más reducidos y siempre evitar la laparotomía con esplenectomía ya que puede facilitar sepsis graves.

CAPÍTULO II: ADMINISTRACIÓN DE PROCESOS ONCOLÓGICOS

Dentro de los procesos administrativos que engloban la parte de procedimientos usados como herramientas para el diagnóstico de patologías, en este caso, enfermedades oncohematológicas hay que tener en cuenta que son varios métodos diagnósticos que ayudan a poder obtener un diagnóstico veraz y definitivo para empezar un tratamiento adecuado y pronto. Todo empieza desde un buen interrogatorio y examen físico, los linfomas son conocidos como tumores sólidos por la presencia de las inflamaciones de los ganglios que se pueden presentar durante el examen físico, un buen examen físico juega un papel muy importante dentro del proceso diagnóstico de la enfermedad. El desarrollo de una buena historia clínica junto con antecedentes y un juego de preguntas además de exámenes complementarios nos pueden llevar a un diagnóstico eficaz y preciso para un Linfoma Hodgkin.

Los criterios de sospecha para un Linfoma Hodgkin entran en conjunto de exámenes tanto de presunción como de diagnóstico confirmatorio, luego de un exhaustivo examen físico, se tendrá que realizar una biopsia, en su mayoría, la biopsia de un ganglio linfático inflamado es la más fidedigna y más que todo la más de fácil acceso para una biopsia.

Un examen patológico como la biopsia da el diagnóstico en su mayoría de porcentaje certera, pero el estudio de patología tiene que ir de la mano con el estudio inmunohistoquímico para poder dar una veracidad al resultado y al diagnóstico; la biopsia por si sola nos puede ayudar a llegar al diagnóstico para poder empezar el tratamiento. La aparición de la inmunohistoquímica se puede decir que cambio el panorama durante el estudio de patologías malignas. La inmunohistoquímica se basa en utilización de anticuerpos que son específicos para la detección de antígenos proteicos en tejidos que se encuentran fijados en formalina y embebidos en parafina⁽¹⁷⁾. Esta interacción entre el antígeno y el anticuerpo nos permite visualizar a través del microscopio por la actividad enzimática y el uso de cromógenos que dan lugar

a una señal de color rojo, la cual es la fosfatasa alcalina o puede ser marrón también, como la peroxidasa. Una de la principal ventaja, sino es la más importante de la inmunohistoquímica sobre las técnicas moleculares es la visualización de la morfología del tejido, y permite conocer la información de la expresión del tumor, además de su localización subcelular, ya sea esta en membranosa, citoplásmica o nuclear.

La estadificación juega un papel muy importante para el pronóstico de la enfermedad, el uso de la tomografía axial computarizada es el usado a elección para clasificar el Linfoma Hodgkin, la clasificación de Ann Harbor. Una vez que se hayan realizado los estudios analíticos que nos permiten conocer con qué tipo de enfermedad nos estamos enfrentando, la TAC nos permite saber la extensión de la enfermedad y según esto podemos clasificar al Linfoma Hodgkin y saber el pronóstico de la enfermedad. Podemos evaluar lo siguiente dentro de una TAC ^(17,18):

- Numero de áreas de ganglios linfáticos afectados por el linfoma
- Ubicación de los ganglios linfáticos que se encuentren afectados.
- Diseminación de la enfermedad a medula ósea, bazo u órganos no linfáticos

Desde el momento que se toma la muestra del ganglio linfático para la biopsia, esta toma un proceso para que el resultado esté listo. Una vez que la muestra del ganglio es extraída, ese mismo día se envía la muestra a patología para poder agregarlo con formol durante un día para que pueda estar listo para el cortado de segmentos para la macroscópica y este proceso dura 24 horas; luego el procesamiento de inclusión de parafina, el corte del tejido por placas para que llegue a manos del patólogo, que todo esto dura 3 días, y al final ya estaría listo para que el patólogo revise las placas de los cortes y de el diagnostico, complementado días, esto sería lo ideal. El área de patología del hospital de SOLCA consta solo con 5 anatomopatólogos por lo que se determinó un margen de error de una semana más, para que el tiempo aceptable de entrega de resultados sea de 14 días.

Durante todo este proceso del resultado de la biopsia, se realiza la tomografía

axial computarizada para poder dar el estadio del tipo de Linfoma Hodgkin, por lo general se realiza la tomografía cuando ya hay sospecha de Linfoma, así poder conocer la expansión de la inflamación de los ganglios, que desde el momento que se hace la tomografía hasta que este el resultado, lleva un tiempo de demora de 2 a 3 días aproximadamente.

El resultado de biopsia no determina el diagnóstico definitivo. El diagnóstico definitivo lo da el estudio de inmunohistoquímica que se lo utiliza para poder conocer e identificar los anticuerpos específicos del Linfoma y determinar el subtipo. Este estudio dura aproximadamente 7 días, determinando que el tiempo aceptable del diagnóstico definitivo debe ser dado en 21 días.

Una vez ya determinado el diagnóstico definitivo, se cita a una segunda consulta para comunicar los resultados al paciente y comenzar con el tratamiento adecuado. En esta instancia hay otro tiempo aceptable, para comenzar la administración del tratamiento que es de 14 días, con un margen de error de 7 días por diferentes situaciones en las que el paciente no pudo acudir a la cita médica, teniendo como un tiempo aceptable desde la consulta diagnóstica hasta el empleo del tratamiento de 21 días. Es decir, desde la primera consulta hasta el inicio del tratamiento definimos como aceptable un total de 42 días.

OBJETIVOS

OBJETIVOS GENERALES

1. Determinación del tiempo transcurrido desde la sospecha clínica y diagnóstico hasta el tratamiento en pacientes con Linfoma de Hodgkin: impacto en la sobrevida global. Hospital Solca Guayaquil (enero 2012 – mayo 2017).

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar el periodo de tiempo entre la sospecha clínica y el diagnóstico definitivo de Linfoma de Hodgkin.
- Determinar el periodo de tiempo entre el diagnóstico definitivo de Linfoma de Hodgkin y el inicio del tratamiento.
- Comparar en que grupo etario es más precoz el diagnóstico de linfoma de Hodgkin
- Determinar la sobrevida global en los pacientes con linfoma de Hodgkin.

HIPÓTESIS

Los pacientes que son diagnosticados en corto plazo y que tengan un pronto inicio de tratamiento tendrán mayor sobrevida global de la enfermedad comparado con los pacientes que tienen diagnóstico y tratamiento tardío.

METODOLOGÍA

El presente trabajo es un estudio de cohorte retrospectivo, observacional y analítico. Los datos utilizados fueron obtenidos a partir de un registro que contiene a los pacientes con el diagnóstico histopatológico realizado/confirmado en el Departamento de Patología de SOLCA Guayaquil desde enero del 2012 hasta mayo del 2017.

El tiempo de investigación fue de 3 meses, en un período comprendido entre el 1 de diciembre hasta el 28 de febrero del 2018

Lugares en donde se realizó la investigación:

- Sociedad de lucha contra el cáncer de Guayaquil (SOLCA), ubicado en el norte de la ciudad de Guayaquil

Se revisó las historias clínicas electrónicas de todos los pacientes que constan en el sistema del hospital con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin durante el periodo estudiado. De estos, se incluyó solo a los pacientes cuyo diagnóstico principal era de Linfoma de Hodgkin mediante histopatología del departamento de patología de SOLCA de Guayaquil. Se excluyó a los pacientes que reciban tratamiento en otra casa de salud y que hayan abandonado el tratamiento y no tengan seguimiento por parte del centro de salud.

Se recolectaron los datos y se clasificaron de acuerdo con las variables que se analizaron en el este estudio:

- Edad: edad biológica, variable cuantitativa.
- Sexo: condición orgánica que distingue a hombres de mujeres, variable cualitativa.
- Estadiaje de linfoma: define ubicación, tamaño y diseminación del linfoma, cualitativa.
- Subtipo de linfoma: tipo según estudio microscópico, cualitativo.
- Tiempo de diagnóstico: período de tiempo en el que se diagnosticó finalmente el linfoma, cuantitativo.

- Tiempo de tratamiento: periodo de tiempo en el que se trató la enfermedad, cuantitativo.
- Remisión: desaparición de la enfermedad, cualitativo.
- Sobrevida global: número de pacientes vivos al término del período de observación, con enfermedad o sin ella.
- Fuera de tiempo: tiempo que engloba a los pacientes diagnosticados fuera del tiempo aceptable, cuantitativo.
- Dentro de tiempo: tiempo que engloba a los pacientes diagnosticados dentro el tiempo aceptable, cuantitativo.

PROCEDIMIENTO PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS

Se revisó un total de 267 historias clínicas, se comenzó con una base de datos de 195 pacientes entre los años 2014 a 2017, solo 75 pacientes cumplieron los criterios de inclusión, por lo que se decidió extender el tiempo de investigación de enero del 2012 a mayo del 2017 completando 125 pacientes.

Para la obtención de los datos se revisó las historias clínicas de los pacientes que constan en la base de datos del área de estadística del hospital de SOLCA de Guayaquil con el diagnóstico principal era de Linfoma de Hodgkin.

PROCESAMIENTO DE LOS DATOS

Los datos obtenidos se anotarán en una matriz de Microsoft Excel 2016 para su organización y luego se procederá a utilizar el programa estadístico IBM® SPSS para ser analizados.

Se obtuvieron los resultados del valor P mediante un análisis comparativo cualitativo utilizando la Chi² de Pearson realizando tablas de contingencia 2x2, del mismo modo se utilizó el grafico de Kaplan Meier para evaluar la sobrevida global de los pacientes estudiados en este estudio.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico de linfoma Hodgkin (enero de 2012 a mayo del 2017)
- Diagnóstico histopatológico realizado/confirmado en el Departamento de Patología de SOLCA Guayaquil
- Pacientes que reciban tratamiento dentro de la casa de salud SOLCA.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que reciban tratamiento en otra casa de salud
- Pacientes que abandonen tratamiento o seguimiento

RESULTADOS

Se reclutaron un total de 125 pacientes para el estudio con edades comprendidas desde los 9 hasta los 96 años siendo la media de 35 años. El 22 % eran menores de edad y el 78% eran mayores de edad (Gráfico 1). De las personas en estudio la mitad son de sexo masculino y la otra mitad sexo femenino.

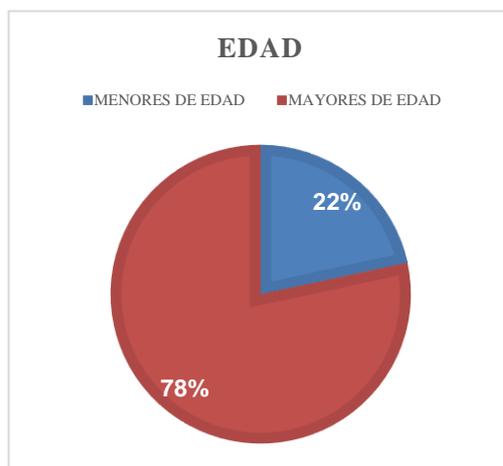


Gráfico 1. Porcentaje de población según edad. Autores: Díaz Donoso Jean Pierre, Calero Montesdeoca Alonso Oswaldo

El subtipo de linfoma más común dentro de los pacientes en estudio fue esclerosis nodular con un 69%. En segundo lugar, el subtipo celularidad mixta con el 22%, los subtipos depleción linfocítica y rica en linfocitos no fueron diagnosticadas dentro de la institución. En tercero más común fue subtipo de predominio linfocítico con el 9%. (Gráfico 2)

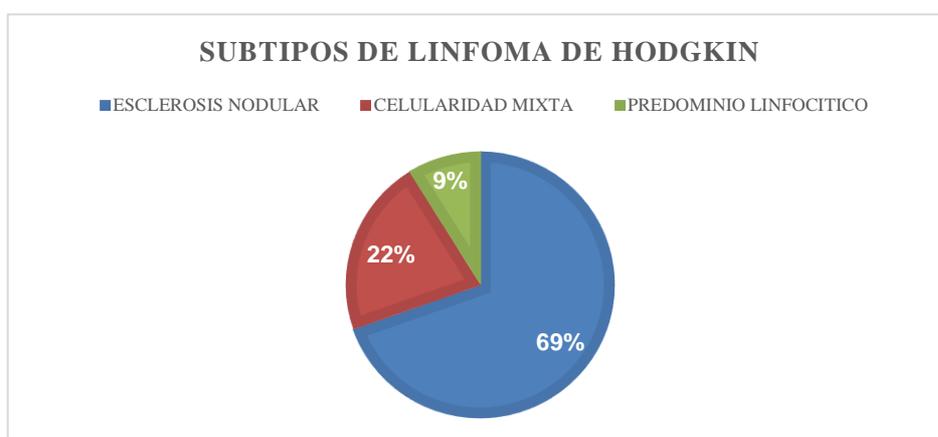


Gráfico 2. Subtipos de linfoma de Hodgkin. Autores: Díaz Donoso Jean Pierre, Calero Montesdeoca Alonso Oswaldo

La media del tiempo de diagnóstico preliminar fue de 28 días (5-225 días) siendo aceptable 14 días para determinarlo, el 26% lo diagnosticaron dentro del tiempo (DT) y el 74% fuera de tiempo (FT) (Gráfico 3). La media del tiempo de diagnóstico definitivo fue de 43 días (10-544 días), siendo aceptable 21 días para determinarlo en el cual el 18% pertenecen al grupo DT y el 82% restante al grupo FT (Gráfico 4). De los pacientes con diagnóstico definitivo que fueron diagnosticados dentro de tiempo el 78% siguen con vida, y el 13% dejaron de seguir con la atención brindada por el centro de salud y 9% falleció. Los pacientes que fueron diagnosticados fuera de tiempo el 60% siguen con vida, el 27% fallecieron y el 13% restante se desconoce su estatus. (Gráfico 5). Al comparar el estatus final de los pacientes diagnosticados a tiempo con los fuera de tiempo no encontramos una diferencia significativa ($P= 0,15$).

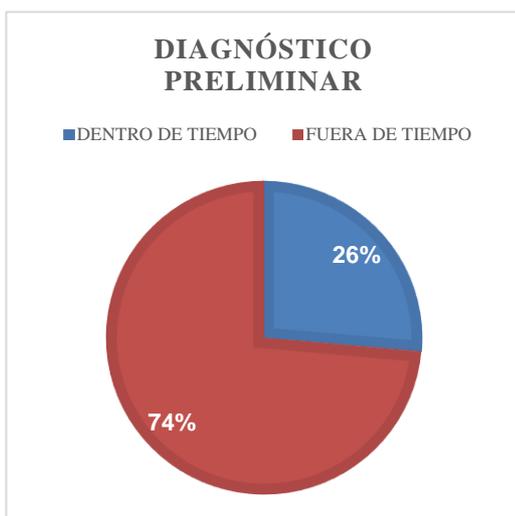


Gráfico 3. Diagnóstico preliminar. Porcentaje de pacientes que fueron diagnosticados DT vs FT. Autores: Díaz Donoso Jean Pierre, Calero Montesdeoca Alonso Oswaldo

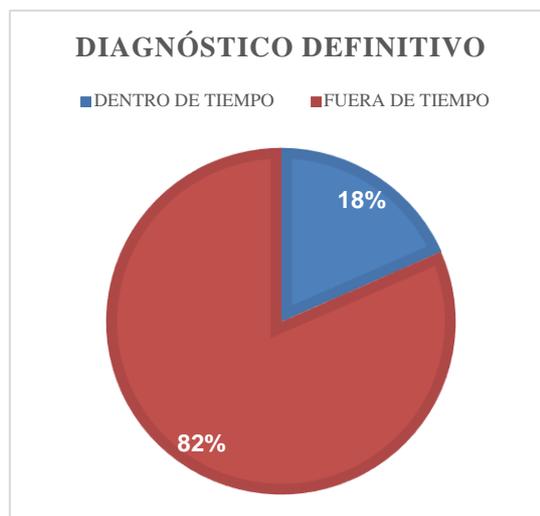


Gráfico 4. Diagnóstico definitivo. Porcentaje de pacientes que fueron diagnosticados DT vs FT. Autores: Díaz Donoso Jean Pierre, Calero



Gráfico 5. Estatus final de los pacientes diagnosticados DT vs FT. Autores: Díaz Donoso Jean Pierre, Calero Montesdeoca Alonso Oswaldo

La remisión de los pacientes del grupo DT fue del 65% y el 35% restante recayeron en la enfermedad. Por otro lado, la remisión de los pacientes diagnosticados FT fue del 62% y el 38% recayeron (Gráfico 6). Al comparar la remisión de los pacientes diagnosticados DT y FT no hubo una diferencia significativa. (P= 0.76)

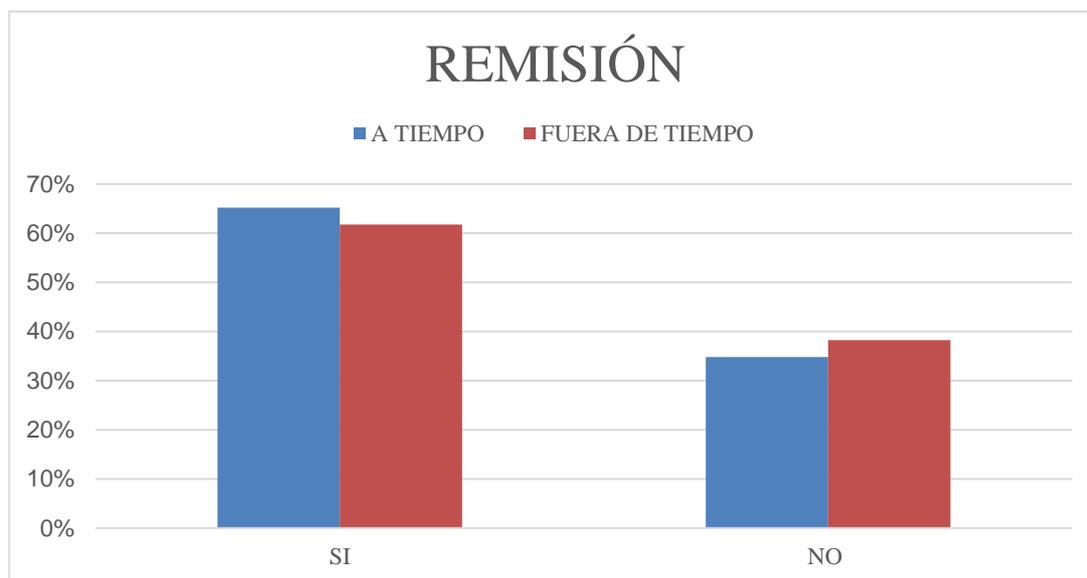


Gráfico 6. Remisión de los pacientes diagnosticados DT vs FT. Autores: Díaz Donoso Jean Pierre, Calero Montesdeoca Alonso Oswaldo

El tiempo adecuado desde la consulta que dan el diagnóstico hasta el inicio de tratamiento es de 21 días y en nuestro estudio la media fue de 35 días (0-517 días). El 60% de los pacientes que se le administró el tratamiento pertenecieron al grupo DT y mientras que el grupo restante (FT) fue el 40% (Gráfico 7). En cuanto a las líneas de tratamiento el 65% utilizó una línea de tratamiento y el 35% restante utilizó más de una línea (Gráfico 8). En el grupo DT el 62,5% recibió una línea de tratamiento, mientras que el 66,2% perteneció al grupo FT. Ahora, es verdad que en el grupo DT el 37.5% usa al menos una segunda línea de tratamiento, mientras que en el FT sólo un 33.8% la usan. Esto puede ocurrir por dos motivos: 1) los FT mueren antes y por eso no consiguen una segunda línea de tratamiento. 2) los DT reciben una segunda línea en el 37.5%, pero luego de eso tienen remisión, mientras que los FT (33,8%) reciben más de una línea (seguramente no sólo la segunda sino hasta una 3era línea de tratamiento) debido a no remisión (Gráfico 9). Al

comparar si el número de líneas de tratamiento fueron administradas DT y FT, no hubo diferencia significativa ($P= 0,96$).

El tiempo adecuado desde la primera consulta hasta el inicio del tratamiento es de 42 días, con una media en nuestro estudio de 85 días (5-564 días). De los cuales el 38% pertenecieron al grupo DT y el 62% restante al grupo FT. (Gráfico 10)



Gráfico 7. Tiempo de inicio de tratamiento desde la segunda consulta. Autores: Díaz Donoso Jean Pierre, Calero Montesdeoca Alonso Oswaldo

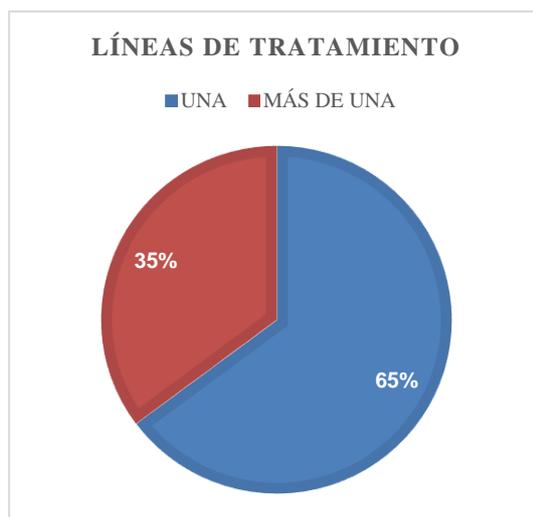


Gráfico 8. Número de líneas de tratamiento. Autores: Díaz Donoso Jean Pierre, Calero Montesdeoca Alonso Oswaldo

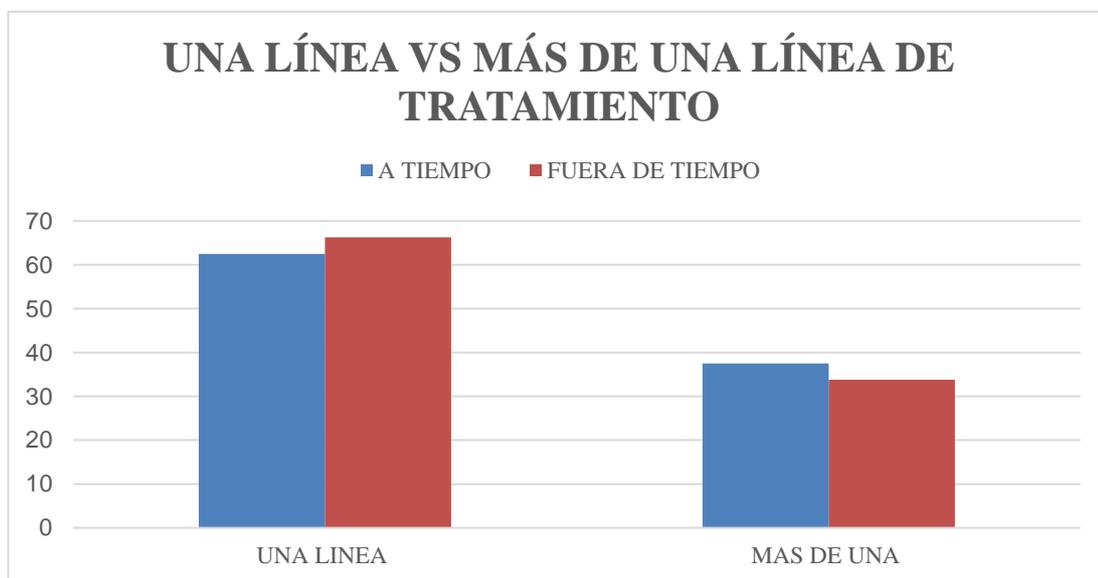
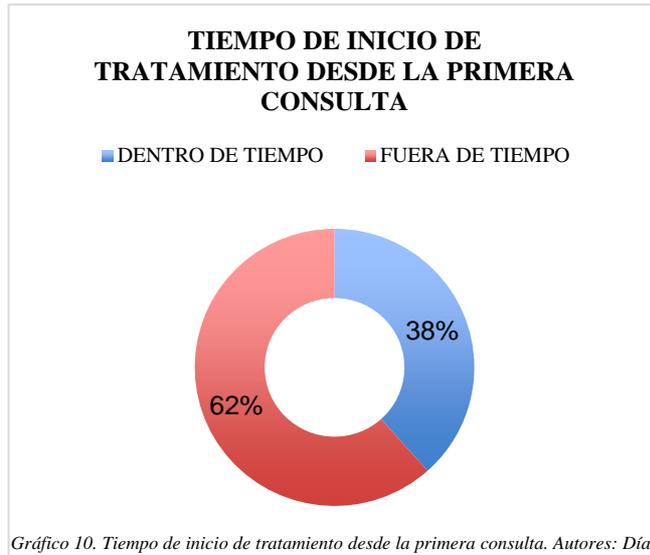


Gráfico 9. Tiempo de inicio de tratamiento de una línea de tratamiento vs más de una línea, DT vs FT. Autores: Díaz Donoso Jean Pierre, Calero Montesdeoca Alonso Oswaldo



De los adultos diagnosticados el 12% pertenece al grupo DT, mientras que el 88% al grupo FT. De los pacientes pediátricos el 61% fue diagnosticado FT mientras que el 39% se los diagnosticaron DT (Gráfico 11). Al comparar el tiempo de diagnóstico entre pacientes adultos y pediátricos si hubo diferencia significativa ($P= 0.00076$)

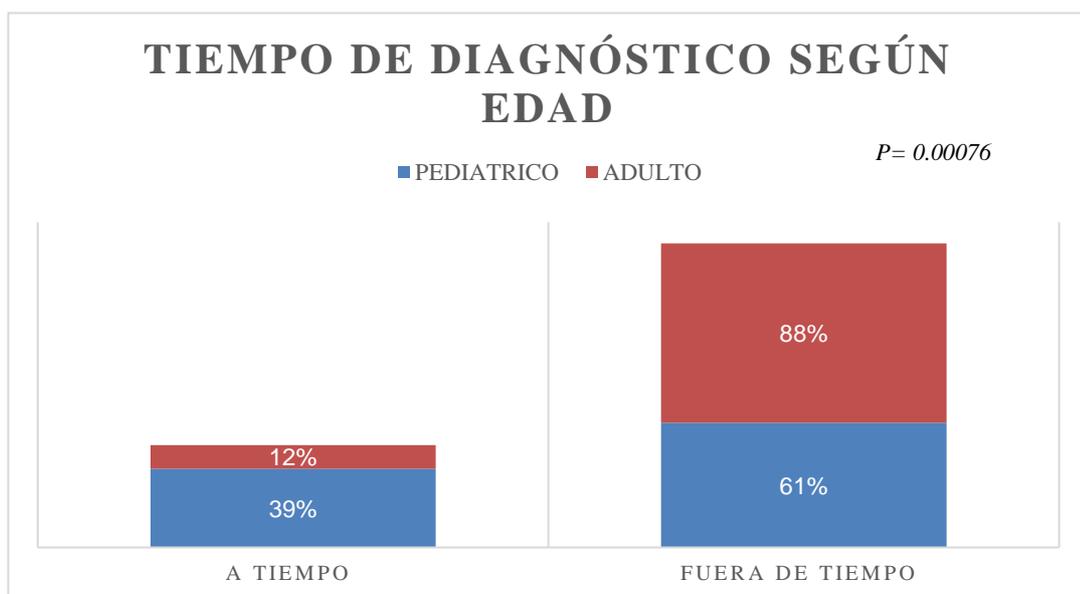


Gráfico 11. Pacientes pediátricos vs adultos diagnosticados dentro y fuera del tiempo. Autores: Díaz Donoso Jean Pierre, Calero Montesdeoca Alonso Oswaldo

En cuanto a la sobrevida global el 62% fue diagnosticado e iniciados en el tratamiento (TT) FT con una media de supervivencia de 30 meses (4-75 meses); mientras que el 38% restante (DT) tuvieron una media de supervivencia de 27 meses (2-72 meses). La mortalidad fue mayor (19 vs. 11) en los pacientes diagnosticados FT frente a los DT, en los primeros 40 meses del seguimiento. Si bien no hubo una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la supervivencia de ambos grupos, es interesante que después de 40 meses, ya no hubo defunciones en los pacientes del grupo DT, a diferencia de los FT que continuaron los fallecimientos. (Gráfico 12).

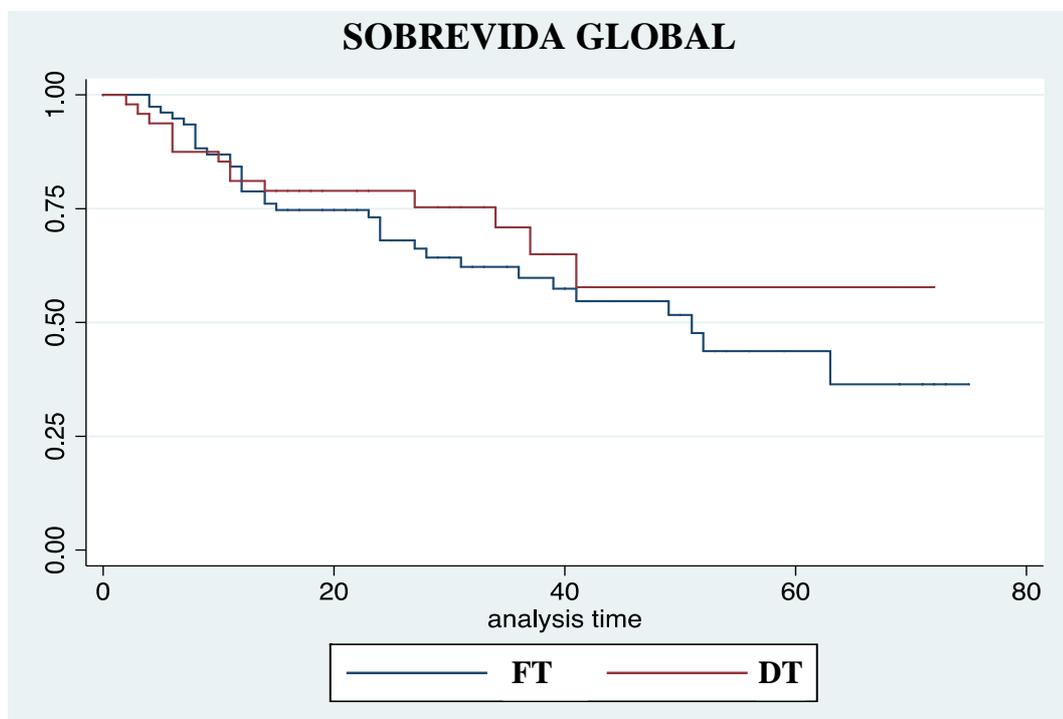


Gráfico 12. TT de los pacientes DT vs FT Autores: Díaz Donoso Jean Pierre, Calero Montesdeoca Alonso Oswaldo

DISCUSIÓN

El diagnóstico precoz para el tratamiento oportuno va de la mano hacia una mejora en la sobrevida del paciente, pero no en todos los tipos de cáncer. En el estudio de Neal compara varios tipos de cáncer y demostró que hay una asociación entre los tiempos cortos de diagnóstico y sobrevida en cáncer de mama, colorrectal, cabeza y cuello, testículo y melanoma.⁽¹⁹⁾ Nuestro estudio obtuvo resultados interesantes acerca de la relación entre el diagnóstico - tratamiento precoz y sobrevida del paciente. Se demostró que tanto en pacientes diagnosticados fuera y dentro de tiempo no hubo significancia en la remisión y supervivencia y en cuanto al tratamiento oportuno, no hubo significancia en la utilización de una o varias líneas de tratamiento. Llama la atención que el diagnóstico en pacientes pediátricos en comparación con los adultos fue más rápido, aunque no tuvo impacto con la sobrevida. En el estudio británico, al igual que el nuestro, demostró que no hubo asociación entre el tiempo de diagnóstico y el impacto en la sobrevida y pronóstico de Linfoma de Hodgkin,⁽¹⁹⁾ con la única diferencia de que en mencionado estudio la población fue de tres. En un grupo determinado de personas el diagnóstico fue temprano ya que es probable que los síntomas de un linfoma más avanzado se presenten de manera diferente y se diagnostique más rápidamente.

Comparando con la literatura mundial, no hay un punto de corte específico que determine el tiempo ideal para diagnóstico y tratamiento de linfoma de Hodgkin, pero la CWT Standards in Scotland describe tiempos ideales para cáncer en general. Determina que el tiempo ideal desde la primera consulta hasta el inicio del tratamiento es de treinta y un días⁽²⁰⁾, once días menos a los tiempos que maneja la parte de patología y clínica de SOLCA. En la investigación de Howell et al. Se estimó que alrededor de 3500 muertes que ocurren dentro de los primeros cinco años con diagnóstico de neoplasias hematológicas pueden ser evitadas si se logra conseguir un diagnóstico inmediato. Este estudio también comparó los intervalos de tiempo de inicio de síntomas y diagnóstico entre leucemia y linfoma, dando como resultado intervalos más largos en los pacientes con diagnóstico de Linfoma.

En comparación con otros tipos de cáncer, el camino para el diagnóstico y tratamiento de neoplasias hematológicas pueden verse comprometidas por diversos factores que podrían no ser evaluadas, retrasando el diagnóstico e inicio del tratamiento. Dentro de las causas que comprometen el diagnóstico temprano encontramos la presencia de síntomas inespecíficos que predisponen a múltiples consultas primarias antes de ser evaluados por un médico especialista. ⁽²¹⁾ Otro factor, el desarrollo biológico del cáncer ya que su forma de presentación, morfología y agresividad es indescifrable en cada persona. Otra causa, la diversidad de tipos de cáncer hematológicos predispone a que el diagnóstico no siempre sea el correcto y por lo tanto el tratamiento no será el adecuado, esto quiere decir, que, al momento de llegar al diagnóstico final, el cuerpo no responderá de la misma manera hacia el tratamiento. Los factores de carácter administrativos podemos dividirlos en factores intrínsecos y extrínsecos. Los factores intrínsecos denominamos a los que provoquen retraso por parte del centro de salud: descomposición de equipos, falta de reactivos, falta de personal, etc. Los factores extrínsecos son los que ocasionen retrasos por parte del paciente en donde encontramos la situación económica del paciente, si consta con un seguro de salud y el tipo, lugar de residencia, la disponibilidad del tiempo del paciente para acudir puntual a su cita programada.

Aunque en nuestra investigación estadísticamente no influyó el diagnóstico y tratamiento precoz en la sobrevida, es razonable que acelerar el diagnóstico evite que el paciente evolucione a etapas tardías y mejore la calidad de vida. Recomendamos que los médicos continúen con el proceso de acelerar el diagnóstico sintomático en los diferentes tipos de cáncer. Esto puede lograrse comenzando con un alto índice de sospecha, uso de métodos diagnósticos y vías rápidas para la evaluación.

CONCLUSIONES

Esta investigación es el primer estudio que se hace en busca de la mejoría de calidad de atención en la salud en el Ecuador. En el presente estudio no se pudo encontrar suficiente evidencia para relacionar el diagnóstico precoz y tratamiento oportuno con la sobrevida global del paciente con Linfoma de Hodgkin. El diagnóstico en pacientes pediátricos en comparación con los adultos fue más rápido, aunque no tuvo impacto con sobrevida. Aunque nuestro estudio no demostró estadísticamente lo que esperábamos, un diagnóstico precoz con un tratamiento oportuno ayudará al paciente con una mejoría clínica evitando que llegue a etapas tardías de la enfermedad.

RECOMENDACIONES

Creemos prudente que el tiempo aceptable de diagnóstico definitivo e inicio de tratamiento en SOLCA disminuya y se utilice como guía los tiempos de CWT Standards in Scotland para realizar una nueva investigación. Como pioneros de este tipo de estudio en Ecuador, recomendamos la necesidad de más investigaciones de alta calidad acerca de tiempos y factores que intervienen en la demora del diagnóstico de los diferentes tipos de linfoma y leucemias para confirmar o desconfirmar la asociación entre el tiempo y los resultados clínicos.

ANEXOS

Tabla 1: Clasificación de Lugano

ESTADIO	CARACTERÍSTICA
Etapa I	Cualquiera de los siguientes significa que el linfoma de Hodgkin se encuentra en etapa I: <ul style="list-style-type: none">• El linfoma de Hodgkin se encuentra solamente en un área de ganglio linfático o un órgano linfático, tal como el timo (I).• El cáncer se encuentra solamente en una parte de un órgano que está fuera del sistema linfático (IE).
Etapa II	Cualquiera de los siguientes significa que el linfoma de Hodgkin se encuentra en etapa II: <ul style="list-style-type: none">• El linfoma de Hodgkin se encuentra en dos o más áreas de ganglios linfáticos del mismo lado (superior o inferior) del diafragma (el músculo delgado debajo de los pulmones que separa el tórax y el abdomen [II]).• El cáncer se propaga localmente desde un área de ganglio linfático a un órgano adyacente (IIE).
Etapa III	Cualquiera de los siguientes significa que el linfoma de Hodgkin se encuentra en etapa III: <ul style="list-style-type: none">• El linfoma de Hodgkin se encuentra en áreas de ganglios linfáticos a ambos lados (superior e inferior) del diafragma (III).• El linfoma de Hodgkin se encuentra en los ganglios linfáticos que están por encima del diafragma, y en el bazo.
Etapa IV	El linfoma de Hodgkin se ha propagado ampliamente a por lo menos un órgano fuera del sistema linfático, como el hígado, la médula ósea, o los pulmones.

Tomado y modificado de: American Cancer Society; 2014⁽¹³⁾

La clasificación de Lugano utiliza como base la antigua clasificación de Ann Arbor. Cada etapa se divide en categorías A y B: B para aquellos que presenten síntomas sistémicos definitorios y A para aquellos que no presenten síntomas.

TABLA 2. Recolección de datos

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

	DENTRO DE TIEMPO (N)	FUERA DE TIEMPO (N)	DENTRO DE TIEMPO (%)	FUERA DE TIEMPO (%)	P
DIAGNOSTICO PRELIMINAR	33	92	26	74	
EDAD					0,00057
MAYORES DE EDAD	28	66	30	70	
MENORES DE EDAD	20	11	65	35	
ESTATUS					NS
VIVO	34	45	70	58	
MUERTO	7	23	15	30	
DESCONOCIDO	7	9	15	12	
REMISION					NS
SI	29	49	60	64	
NO	19	28	40	36	
TRATAMIENTO:					NS
UNA LINEA	30	51	63	66	
MAS DE UNA LINEA	18	26	38	34	
DIAGNOSTICO DEFINITIVO	23	102	18	82	
EDAD					0,00076
MAYORES DE EDAD	11	83	12	88	
MENORES DE EDAD	12	19	39	61	
ESTATUS					NS
VIVO	18	61	78	60	
MUERTO	2	28	9	27	
DESCONOCIDO	3	13	13	13	
REMISION					NS
SI	15	63	65	62	
NO	8	39	35	38	
TRATAMIENTO					NS
UNA LINEA	15	66	19	81	
MAS DE UNA LINEA	8	36	18	82	
1ERA CONSULTA - INICIO DEL TRATAMIENTO	48	77	38	62	
2DA CONSULTA- INICIO DEL TRATAMIENTO	75	50	60	40	

- Mejía Freire S, Molina Calderón A, Duque Proaño G, Arias Maldonado F. Estudio descriptivo: características clínicas, demográficas e

- histopatológicas de pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin. Revista Médica del Hospital José Carrasco Arteaga. 2015;7(3):230-235.
2. Monteiro T, Arnaud M, Monteiro J, Costa M, Vasconcelos P. Linfoma de Hodgkin: aspectos epidemiológicos e subtipos diagnosticados en un hospital de referencia no Estado do Pará, Brasil. Revista Pan-Amazônica de Saúde. 2016;7(1):27-31.
 3. Ansell S. Hodgkin lymphoma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. American Journal of Hematology. 2016;91(4):434-442.
 4. Rodgers G, Young N. The Bethesda handbook of clinical hematology. 3rd ed. Senior Executive Editor; 2014.
 5. Gobbi P, Ferreri A, Ponzoni M, Levis A. Hodgkin lymphoma. Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2013;85(2):216-237.
 6. Ministerio de Salud Pública. Linfoma Hodgkin en adultos: Guía Práctica Clínica (GPC) Primera edición Quito: Dirección Nacional de Normalización; 2017. Disponible en: <http://salud.gob.ec>
 7. Ansell S. Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment. Mayo Clinic Proceedings. 2015;90(11):1574-1583.
 8. Hillman R, Ault K, Leporrier M, Rinder H. HEMATOLOGY IN CLINICAL PRACTICE. 5th ed. LANGE.
 9. Romo Martínez J, Díaz Rosales J, Allen Cuaron M. Enfermedad de Hodgkin variedad esclerosis nodular, hallazgo clínico: Presentación atípica de un caso [Internet]. Rcientificas.uninorte.edu.co. 2004 [cited 23 February 2018]. Available from: <http://rcientificas.uninorte.edu.co/index.php/salud/article/viewArticle/4161/5627>
 10. De Gennaro L. Linfoma de Hodgkin [Internet]. Leukemia and Lymphoma society. 2014 [cited 23 February 2018]. Available from: https://www.lls.org/sites/default/files/file_assets/sp_hodgkinlymphoma.pdf
 11. LONGO, FAUCI, KASPER, HAUSE, JAMESON, LOSCALZO. Harrison principios de medicina interna. 18th ed. Mc Graw Hill

12. Guerra A, Reboloso E, González A, Rubio B, Nava A. Linfoma no Hodgkin. Conceptos Generales. El Residente [Internet]. 2013 [cited 3 October 2017];(1):23-24. Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/residente/rr-2013/rr131d.pdf>
13. Cheson B, Fisher R, Barrington S, Cavalli F, Schwartz L, Zucca E et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(27):3059-3067.
14. Hanbhag S, Ambinder R. Hodgkin lymphoma: A review and update on recent progress. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2017;68(2):116-132.
15. Barrigón C. Treatment of Hodgkin's lymphoma patients. *SAH* [Internet]. 2016 [cited 31 July 2018] ;(20):118-123. Available from: <http://www.sah.org.ar/revista/numeros/16%20vol%2020%20ext%20202016.pdf>
16. Brice P. Enfermedad o linfoma de Hodgkin. *EMC - Tratado de Medicina*. 2012;16(1):1-5.
17. Libro Blanco de la Anatomía Patológica en España. 5ta edicio. 2017. 28 p.
18. Degennaro L. Linfoma de Hodgkin. *Leuk Lymphoma Soc*. 2014;12–13
19. Neal R, Tharmanathan P, France B, Din N, Cotton S, Fallon-Ferguson J et al. Is increased time to diagnosis and treatment in symptomatic cancer associated with poorer outcomes? Systematic review. *British Journal of Cancer*. 2015;112(S1): S92-S107.
20. Robison S, Doherty V. Clinical Review of Cancer Waiting Times (CWT) Standards in Scotland [Internet]. *Gov.scot*. 2018 [cited 6 August 2018]. Available from: <https://www.gov.scot/Publications /2018/05/4685/4>
21. Howell DA, Smith AG, Jack A, Patmore R, Macleod U, Mironska E, et al. Time-to-diagnosis and symptoms of myeloma , lymphomas and leukaemias : a report from the Haematological Malignancy Research Network. *BMC Hematol*. 2013;2–5.



DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **Díaz Donoso Jean Pierre**, con C.C: # **0931482962** autor/a del trabajo de titulación: **Determinación del tiempo transcurrido desde la admisión hasta el diagnóstico e inicio del tratamiento en pacientes con Linfoma de Hodgkin: impacto en la sobrevida global de la enfermedad. Hospital Solca Guayaquil (enero 2012 – mayo 2017)**, previo a la obtención del título de **Médico** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, 4 de septiembre de 2018

f. _____
Nombre: **Díaz Donoso, Jean Pierre**
C.C: **0931482962**



Presidencia
de la República
del Ecuador



Plan Nacional
de Ciencia, Tecnología,
Innovación y Saberes



SENESCYT
Secretaría Nacional de Educación Superior,
Ciencia, Tecnología e Innovación

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **Calero Montesdeoca Alonso Oswaldo**, con C.C: # **0930340260** autor/a del trabajo de titulación: **Determinación del tiempo transcurrido desde la admisión hasta el diagnóstico e inicio del tratamiento en pacientes con Linfoma de Hodgkin: impacto en la sobrevida global de la enfermedad. Hospital Solca Guayaquil (enero 2012 – mayo 2017)**, previo a la obtención del título de **Médico** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, 4 de septiembre de 2018

F. _____

Nombre: **Calero Montesdeoca, Alonso Oswaldo**
C.C: **0930340260**



REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN

TEMA Y SUBTEMA:	Determinación del tiempo transcurrido desde la admisión hasta el diagnóstico e inicio del tratamiento en pacientes con Linfoma de Hodgkin: impacto en la sobrevida global de la enfermedad. Hospital Solca Guayaquil (enero 2012 – mayo 2017)		
AUTOR(ES)	Díaz Donoso, Jean Pierre Calero Montesdeoca, Alonso Oswaldo		
REVISOR(ES)/TUTOR(ES)	Huaman Garaicoa, Fuad		
INSTITUCIÓN:	Universidad Católica de Santiago de Guayaquil		
FACULTAD:	Facultad de Ciencias Médicas		
CARRERA:	Medicina		
TÍTULO OBTENIDO:	Médico		
FECHA DE PUBLICACIÓN:	4 de septiembre de 2018	No. DE PÁGINAS:	48
ÁREAS TEMÁTICAS:	Oncología, Hematología, Medicina Interna		
PALABRAS CLAVES/KEYWORDS:	Linfoma de Hodgkin, estadiaje, biopsia, tiempo de diagnóstico, subtipo de Linfoma de Hodgkin, tratamiento		
RESUMEN/ABSTRACT:	<p>Los linfomas son neoplasias del sistema linfohematopoyético que afecta los ganglios linfáticos, médula ósea, bazo, amígdalas, timo, etc. En términos generales se clasifican en dos grandes grupos: Linfoma Hodgkin (LH) y no Hodgkin (LNH). La biopsia de un ganglio linfático afectado o muestra del tumor es la única forma de hacer diagnóstico definitivo de linfoma, sumado a una buena historia clínica y experiencia del patólogo en determinar el subtipo de linfoma de un paciente específico. Las dos armas del tratamiento son la radioterapia y la quimioterapia. Materiales y Métodos: estudio de cohorte retrospectivo, observacional y analítico. Los datos utilizados fueron obtenidos a partir de un registro que contiene a los pacientes con el diagnóstico histopatológico realizado/confirmado en el Departamento de Patología de SOLCA Guayaquil desde enero del 2012 hasta mayo del 2017. Resultados: Fueron reclutados un total de 125 pacientes, La media del tiempo de diagnóstico definitivo fue de 43 días tomando como aceptable 21 días para determinarlo. El tiempo óptimo desde la consulta que dan el diagnóstico hasta el inicio de tratamiento es de 21 días y la mediana fue de 49 días. Conclusiones: En el presente estudio no se pudo encontrar suficiente evidencia para relacionar el diagnóstico precoz y tratamiento oportuno con la sobrevida del paciente con Linfoma de Hodgkin. El diagnóstico en pacientes pediátricos en comparación con los adultos fue más rápido, aunque no tuvo impacto con la sobrevida.</p>		
ADJUNTO PDF:	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	
CONTACTO CON AUTOR/ES:	Teléfono: +593-990744864 +593- 985313351	E-mail: jpdiazdonoso@gmail.com alonsocalerom@hotmail.com	
CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN (COORDINADOR DEL PROCESO UTE):	Nombre: Vásquez Cedeño, Diego Antonio Teléfono: +593- 982742221 E-mail: diego.vasquez@cu.ucsg.edu.ec		
SECCIÓN PARA USO DE BIBLIOTECA			
Nº. DE REGISTRO (en base a datos):			
Nº. DE CLASIFICACIÓN:			
DIRECCIÓN URL (tesis en la web):			