



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS DE LINFOMAS
EN PACIENTES MENORES Y MAYORES DE 65 AÑOS
HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA
2019-2020**

PRESENTADA POR
YINNO PAHOLO CUSTODIO HERNÁNDEZ

ASESOR
DR. RICARDO CARREÑO ESCOBEDO

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA
MÉDICA**

**LIMA – PERÚ
2019**



**Reconocimiento
CC BY**

El autor permite a otros distribuir, mezclar, ajustar y construir a partir de esta obra, incluso con fines comerciales, siempre que sea reconocida la autoría de la creación original.

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS DE LINFOMAS
EN PACIENTES MENORES Y MAYORES DE 65 AÑOS
HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA
2019-2020**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA MÉDICA**

**PRESENTADO POR
YINNO PAHOLO CUSTODIO HERNÁNDEZ**

**ASESOR
DR. RICARDO CARREÑO ESCOBEDO**

**LIMA, PERÚ
2019**

ÍNDICE

	Págs.
Portada	i
Índice	ii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.1 Descripción del problema	1
1.2 Formulación del problema	3
1.3 Objetivos	3
1.4 Justificación	4
1.5 Viabilidad y factibilidad	4
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	5
2.1 Antecedentes	5
2.2 Bases teóricas	7
2.3 Definición de términos básicos	11
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	13
3.1 Formulación de la hipótesis	13
3.2 Variables y su operacionalización	13
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	15
4.1 Tipos y diseño	15
4.2 Diseño muestral	15
4.3 Técnicas y procedimientos de recolección de datos	16
4.4 Procesamiento y análisis de datos	16
4.5 Aspectos éticos	17

CRONOGRAMA	18
PRESUPUESTO	19
FUENTES DE INFORMACIÓN	20
ANEXOS	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumento de recolección de datos	

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción del problema

Los linfomas son neoplasias malignas frecuentes en el mundo. Los datos del Globocan 2018 reportan 509 590 nuevos casos y 248 724 muertes por linfoma no Hodgkin; y 79 990 nuevos casos y 26 167 muertes por linfoma de Hodgkin ¹.

En el Perú, el número de nuevos casos en el año 2018, fue de 3685 (3357 de linfomas no Hodgkin y 328 de Hodgkin) y el número de muertes fue de 1440 (1335 de no Hodgkin y 105 de Hodgkin); que los ubica en quinto lugar en frecuencia de cáncer, por debajo de las neoplasias de próstata, mama, estómago y cérvix ². La incidencia anual se ha incrementado en los últimos años, según los datos reportados por el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) ³.

En el país, existe una proporción similar entre hombres y mujeres, y un rango de edad de presentación muy amplio, con un promedio de 50 años. Además, el linfoma de células B grandes difuso representa el 40% de los linfomas no Hodgkin (LNH) y un 60-65% de los LNH de células B, según los datos epidemiológicos de los hospitales Cayetano Heredia y Arzobispo Loayza, respectivamente ^{4,5}.

El Servicio de Oncología Médica del Hospital Nacional Arzobispo Loayza registra un promedio de 3562 pacientes atendidos por año de todos los posibles diagnósticos oncológicos, de los cuales 338 son nuevos. Se estudió 121 con linfomas no Hodgkin entre el 2005-2009 y 156 en el período 2012-2016 para dos trabajos descriptivos ^{5,6}.

Existe gran flujo de pacientes con la sospecha o diagnóstico confirmatorio de linfoma proveniente de diferentes ciudades del país además de Lima metropolitana, ya sea en la emergencia, hospitalización o consultorios del Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Acuden de diferentes grupos de edad que entre otros factores definirán el pronóstico de vida del paciente. La presentación clínica, los

subtipos histológicos, el tratamiento y el pronóstico varían según la edad. Los pacientes jóvenes reciben tratamientos intensos y con fines curativos mientras que los pacientes ancianos tienen terapias menos intensas y con fines paliativos.

El 45.7% de pacientes con linfomas no Hodgkin son <65 años y el resto (54.3%) son >65 años (llamados elderly). Estos últimos necesitan modificación de tratamiento con terapias menos tóxicas y son más frecuentemente diagnosticados con linfoma linfoplasmocítico/linfocítico, linfoma de células B grandes difuso y linfoma de células T periférico ⁷. La presentación clínica y parámetros pronósticos son similares a los pacientes jóvenes. Sin embargo, la tasa de respuesta es usualmente menor en pacientes elderly comparado con los más jóvenes. Múltiples factores complican el tratamiento como el pobre estatus performance, las comorbilidades (especialmente disminución de la función cardíaca y renal), uso de múltiples medicaciones ⁸.

Surge la necesidad de identificar las características de presentación clínica y variantes histológicas que nos ayuden a orientar el tratamiento y pronóstico según los grupos de edad y valorar la intención de las terapias que se brinden. Existen trabajos a nivel mundial que identifican características propias de los pacientes ancianos. Sin embargo, en Perú estos son escasos.

En el Hospital Loayza, aún no existe una clara distinción de manejo según grupo de edad sumado a las alternativas de tratamiento. Además de valorar la edad conviene resaltar la fragilidad de dichos pacientes para comunicar las intenciones del tratamiento a la familia con lo que se mantenga una adecuada comunicación y expectativas.

Además, ocurre que no se definen claramente los grupos de pacientes; por ejemplo, en los más jóvenes –en quienes se tiene intención curativa- no se dispone de los tratamientos intensos, lo que trae como consecuencia que hay una alta tasa de recurrencia; y, en los ancianos, ocurre lo contrario, reciben terapias

que son muy tóxicas y, por tanto, surgen muchas complicaciones infecciosas que –en muchos casos- los lleva a la muerte.

Por lo expuesto, se hace importante realizar un trabajo de investigación que describa las principales características clínicas y hallazgos de patología que diferencien a los pacientes menores y mayores de 65 años con lo que definiremos tratamiento a utilizar, respuesta a los mismos y el pronóstico respectivo.

1.2 Formulación del problema

¿Cuáles son las diferencias entre las características clínicas y patológicas de linfomas en pacientes menores y mayores de 65 años del Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el período 2019-2020?

1.3 Objetivos

Objetivo general

Determinar las diferencias entre las características clínicas y patológicas de linfomas en pacientes menores y mayores de 65 años del Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el período 2019-2020.

Objetivos específicos

Establecer las características clínicas y patológicas de los linfomas en pacientes menores de 65 años.

Precisar las características clínicas y patológicas de linfomas en pacientes mayores de 65 años.

1.4 Justificación

En primer lugar, se curará a más pacientes jóvenes con tratamientos intensos y se evitará complicaciones y muertes en los ancianos, incrementando la sobrevida y mejorando la calidad de vida.

Debido al número de nuevos casos con diagnóstico de linfoma y de la necesidad de diagnóstico, tratamiento y cuidados especializados que precisan estos pacientes, surge la principal justificación para establecer las características distintivas de estos dos grandes grupos de pacientes (menores y mayores de 65 años) del Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Al establecer estas características más frecuentes supondría un avance en el manejo de estos pacientes con la consiguiente mejora en el pronóstico y aumento en el número de beneficiados.

El estudio beneficiará a más de 150 nuevos pacientes por año³ y podrá contribuir a disminuir las complicaciones, así como menos días de hospitalización y mejora en el trabajo multidisciplinario de las especialidades involucradas en el tratamiento de los linfomas.

1.5 Viabilidad y factibilidad

El estudio es viable, pues se cuenta con la participación de la Dirección del Hospital y de la Jefatura del Servicio de Oncología. Es factible, porque se cuenta con recursos materiales disponibles gracias al programa de manejo del cáncer y con los profesionales capacitados para el desarrollo del trabajo de investigación, además de tener una población de estudio accesible.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

Khan et al., en el 2019, en Estados Unidos, presenta las consideraciones a tener en cuenta al momento de tratar a pacientes *elderly*. Hace uso de herramientas para una correcta valoración geriátrica integral. En caso se trate de un paciente adecuado para el tratamiento se utilizará inmunoterapia. De no ser el caso, debido a la extrema sensibilidad a toxicidad, se beneficiará de agentes nuevos bajo ensayos clínicos debido a que ellos son más tolerables ⁹.

Purnamasidhi et al, en el 2019 en Indonesia, estudiaron de forma retrospectiva a 25 pacientes entre los 61 a 76 años con linfoma no Hodgkin bajo el uso del IPI. El linfoma de células B grandes difuso fue el más común (68%). Los niveles de DHL (Lactato Deshidrogenasa) fueron altos en 48.4%. Se obtuvo una buena respuesta en 72.2%. Los pacientes sin respuesta al tratamiento tuvieron niveles significativamente más altos de DHL ¹⁰.

Hajder et al., en el 2012 en Serbia, estudió las características biológicas y clínicas de pacientes con linfomas no Hodgkin en menores y mayores de 65 años con el fin de valorar la influencia de la edad en la elección del tratamiento. El estudio retrospectivo evaluó 193 pacientes, de los cuales 111 (68%) fueron <65 años y 82 (42%) ≥65 años. Analizó como parámetros la edad, género, estadio clínico, el índice pronóstico internacional (IPI), tipo histológico, presencia de síntomas B, localización de la enfermedad, presencia de masa Bulky, estatus performance Karnofsky, comorbilidades, conteo sanguíneo, función renal y hepática y DHL. Los pacientes ancianos tuvieron más frecuencia de linfomas indolentes, IPI 3 y 4, presencia de comorbilidades y menor presencia de masa Bulky. El 29% de pacientes ≥65 años tuvieron respuesta completa al tratamiento a diferencia del 71% en <65 años. Las causas más frecuentes de muerte fueron la progresión de enfermedad (86% para pacientes jóvenes y 71% en ancianos). Pacientes ancianos

fallecieron más frecuentemente por comorbilidades comparados a los más jóvenes y tuvieron más complicaciones por el tratamiento (8.1 y 47%). La sobrevida global fue más corta en pacientes ancianos: linfomas indolentes (36 vs. 17 meses), agresivos (22 vs. 20 meses) y altamente agresivos (14 vs. 1 mes). Con lo que se concluyó que los pacientes ancianos con linfomas no Hodgkin tienen una respuesta al tratamiento y sobrevida pobres y deben ser manejados con las debidas medidas de soporte ¹¹.

Beltrán et al., en el 2011 en Perú, presentó mediante serie de casos una entidad incluida en la clasificación de los tumores linfoides de la OMS conocida como linfoma de células B grandes difuso VEB positivo del anciano. Se identificó a 199 casos de linfoma de células B grandes difuso entre los años 2002 y 2009 en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en Lima, Perú, de los cuales 28 correspondieron al subtipo VEB positivo del anciano. Con una media de edad de 75 años, los síntomas B estuvieron presentes en 43%, enfermedad avanzada en 50%, IPI > 2 en 57%; 68% fueron fenotipo no centro germinal. Las tasas de respuesta completa al R-CHOP y CHOP fueron 63% y 33%, respectivamente. La mediana de sobrevida global fue de 5 meses. La edad ≥70 años, conteo de linfocitos <1000, y estadio clínico avanzado estuvieron asociados con peor sobrevida global. Concluyendo que esta entidad es clínicamente agresiva con una corta sobrevida global, estadio avanzado, IPI alto y fenotipo no centro germinal ¹².

Eugenio, en Perú en el 2017, se encargó de describir las manifestaciones clínicas, patológicas, de terapia y de pronóstico en linfomas no Hodgkin del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, del año 2012 al 2016. Se incluyeron 156 pacientes (varones 51%, edad promedio 62 años). Los signos y síntomas que más se encontraron fueron la baja de peso, el dolor en abdomen y adenopatías. El subtipo más frecuente fue el difuso de células grandes B, seguido del folicular. La terapia más utilizada fue la biológica más la quimioterapia (RCHOP). La sobrevida global fue del 43-51% en cinco años ⁶.

Alegría et al., en Perú, describieron los signos y síntomas que con más frecuencia se encuentran en pacientes con linfomas No Hodgkin del Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el 2009. No obstante, en la actualidad, el Servicio de Oncología de este hospital presenta un incremento en los reportes de la entidad, lo que necesitaría contar con más personal entrenado para su diagnóstico y con la consiguiente mejora del manejo de los linfomas ⁵.

El Hospital Nacional Arzobispo Loayza cuenta con casos reportados de linfomas que ha modo de publicaciones en revistas indexadas han involucrado a los Servicios de Anatomía Patológica, Infectología, Gastroenterología y Oncología, con lo que se demuestra la importancia de la multidisciplina así como la frecuencia de esta entidad y lo variado de las presentaciones tanto en ganglios, infección por VIH, piel, vagina ¹³⁻¹⁷.

En Perú, el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins cuenta con una unidad de estudio de linfomas con gran reconocimiento a nivel nacional e internacional, pues tiene publicaciones aceptadas por revistas indexadas tales como Leukemia o Blood ¹⁸. Recientemente se ha publicado un trabajo allí realizado (Epstein-Barr virus as prognostic factor in de novo nodal diffuse large B-cell lymphoma). Primero, se reporta que en la población peruana, de todos los linfomas no Hodgkin, hasta un 15% de ellos están asociados al virus Epstein-Barr ¹⁹. Comparado con casuísticas de otros países, es la serie mundial más alta encontrada ²⁰.

2.2 Bases teóricas

Los pasos para el diagnóstico de linfomas son historia clínica y examen físico que buscan adenopatías, ECOG, síntomas B, antecedentes de importancia, biopsia con inmunohistoquímica de ganglio o masa, hemograma completo, perfil renal, perfil hepático, serología, TEM cuello, tórax, abdomen y pelvis; biopsia de médula ósea ²¹⁻²².

Según refieren los datos de cáncer en Reino Unido, el 64% de casos registrados de linfomas no Hodgkin son avanzados al diagnóstico, siendo esto poco favorable para su sobrevida ²³.

El linfoma de Hodgkin es el más común de los linfomas del mundo occidental. Tiene una distribución bimodal, con un primer pico entre los 15 a 35 años y el segundo en mayores de 55 años ²⁴. Se clasifican en dos grupos histológicos: el de predominio linfocítico nodular y el clásico. Este último a su vez se divide en cuatro subtipos, esclerosis nodular más frecuente en mujeres jóvenes, celularidad mixta más frecuente en inmunodeficiencia por VIH, rico en linfocitos más frecuente en varones ancianos y depleción linfocitaria ²⁵. Tienen un alto porcentaje de curación por encima de 80% con la terapia inicial. Sin embargo, no todos los pacientes son curados, especialmente los ancianos ²⁶. El relapso o refractariedad es una condición en la cual el estándar de tratamiento consiste en quimioterapia de rescate seguido por trasplante autólogo en pacientes quimiosensibles. Este tratamiento se da con intención curativa. Algunos pacientes no son elegibles para trasplante, especialmente los ancianos ²⁷.

Los linfomas son una importante complicación de infección por VIH. Los linfomas más comúnmente asociados a VIH son el linfoma de células B grandes difuso, el cual incluye el linfoma primario del sistema nervioso central, y el linfoma de Burkitt, mientras el linfoma primario efusional, el linfoma plasmablastico y el linfoma de Hodgkin clásico son menos frecuentes ²⁸. En linfomas de Hodgkin clásico se encuentra una prevalencia de 3.8% de pacientes infectados más en hombres de entre 40 a 59 años ²⁹. En los Estados Unidos, el linfoma de Hodgkin clásico sigue al linfoma no Hodgkin, sarcoma de Kaposi, cáncer de pulmón y cáncer anal como el quinto tumor más común en el escenario de VIH ³⁰. El linfoma plasmablastico además de su fuerte asociación con la infección por VIH puede ser también reportado en otras causas de inmunodeficiencia tales como inmunosupresión iatrogénica en el contexto de trasplante de órganos sólidos o en pacientes ancianos ³¹.

El linfoma no Hodgkin tiene una incidencia que se incrementa con la edad, la mayor por encima de los 65 años, excepto en linfomas de Burkitt y linfoblástico, propio de población joven. El linfoma de células B grandes difuso constituye más del 30% de los linfomas no Hodgkin a su vez tiene mayor frecuencia en población geriátrica. Dentro de los factores pronósticos dependientes son la edad y el estatus performance. El índice pronóstico internacional IPI incluye la edad, el estadio, DHL, el estado funcional y sitios extranodales. Además, existe un IPI modificado para menores de 60 años. Más del 50% de pacientes ancianos con linfoma no Hodgkin de células B grandes difuso pueden ser curados con inmunoterapia moderna. Estos pacientes necesitan particular atención en cuanto a la intensidad del tratamiento además de la profilaxis antiinfecciosa y soporte de factores de crecimiento ³².

El linfoma folicular es un tipo de linfoma no Hodgkin de células B. Es el linfoma no Hodgkin indolente más común. Considerado incurable con quimioterapia estándar. El pronóstico puede ser estimado basado en los hallazgos clínicos y laboratoriales. El FLIPI es el índice pronóstico internacional de linfoma folicular que cuenta con cinco importantes factores: sitios extranodales, DHL elevada, edad mayor de 60 años, estadio III o IV y hemoglobina menor de 12g/dL ³³.

Los linfomas no Hodgkin de células B extranodales de la zona marginal de tejido linfoide asociado a mucosas (MALT) son inducidos por inflamación crónica. Existe asociación de diferentes agentes infecciosos con linfomas MALT en varios sitios anatómicos, de los que se pueden considerar al *Helicobacter pylori* para el linfoma MALT gástrico, *Chlamydia psittaci* en linfoma de zona marginal de anexo ocular, *Borrelia burgdorferi* en linfoma de la zona marginal cutánea, *Campylobacter jejuni* en la enfermedad inmunoproliferativa de intestino delgado, *Achromobacter xylosoxidans* en linfoma MALT pulmonar ³⁴.

El linfoma de células del manto es una forma agresiva de linfoma no Hodgkin que generalmente afecta a ancianos y posee uno de los peores pronósticos de todos

los linfomas. Se utiliza terapias intensas en pacientes jóvenes además de trasplante autólogo mientras que en ancianos se prefieren esquemas menos intensos no siendo candidatos a trasplante ³⁵.

Existe una nueva categoría de linfomas separados del linfoma no Hodgkin de células B grandes difuso (LNHCBGD), llamada linfomas de células B de alto grado con translocaciones que comprometen los genes *myc* y *bcl-2* o *bcl-6*. Son referidos como linfomas doble hit o triple hit. Y se les debe diferenciar del doble o el triple expresor determinados por inmunohistoquímica. Tienen pobre pronóstico cuando son tratados con inmunoterapia estándar y poseen un riesgo incrementado de compromiso de sistema nervioso central y progresión ³⁶.

El linfoma de Burkitt es un linfoma no Hodgkin de células B agresivo asociado con translocaciones que comprometen el gen *myc*. En pacientes jóvenes la prontitud en la administración de esquemas de agentes de inmunoterapia intensas está asociada con resultados favorables. La supervivencia es inferior en pacientes ancianos. La profilaxis al sistema nervioso central, la prevención y tratamiento del síndrome de lisis tumoral y el manejo de complicaciones infecciosas por inmunosupresión son decisivos ³⁷.

Los linfomas de células T periféricos son un grupo heterogéneo que generalmente está asociado con pobre pronóstico. Los más comunes son el linfoma de células T periféricas no especificado, el linfoma T angioinmunoblástico y el linfoma anaplásico de células grandes ³⁸; este puede ser ALK+ con una mediana de edad de 30 años que tiene un pronóstico más favorable y ALK- con una mediana de edad de 55 años ³⁹.

Los linfomas de células T/NK son malignidades agresivas que muestran predilección por poblaciones asiáticas y sudamericanas. Ocurren comúnmente en región nasal y aerodigestiva superior. Ocasionalmente en piel, glándulas salivales, testículos y tracto gastrointestinal ⁴⁰.

Las complicaciones pueden estar asociadas al tratamiento como neutropenia febril, náuseas y vómitos, neuropatía secundaria a los alcaloides de la vinca, miocardiopatía por antraciclinas y en raras ocasiones cistitis hemorrágica por ciclofosfamida ⁴¹. También pueden estar asociadas a la enfermedad como linfedema por adenopatía pélvica, hidronefrosis por adenopatía retroperitoneal, obstrucción de las vías respiratorias por adenopatía paratraqueal, obstrucción o perforación intestinal, síndrome de vena cava superior, nefropatía entre otras ⁴²⁻⁴³.

2.3 Definición de términos básicos ^{44,45}

Linfoma: Término general de diversas neoplasias del tejido linfoide. Son neoplasias malignas de los linfocitos B, T y T/NK. Por lo general, compromete ganglios linfáticos, pero también órganos extraganglionares como piel, pulmón, hígado, cerebro, tejido gastrointestinal.

Elderly: Paciente mayor de 65 años con necesidad de modificación del tratamiento.

Diagnóstico: Determinación de la naturaleza de una enfermedad o estado, o la distinción de una enfermedad o estado de otra. La evaluación puede hacerse por medio del examen físico, pruebas de laboratorio o similares. Pueden usarse programas automatizados para mejorar el proceso de toma de decisiones.

Biopsia: Extirpación y examen patológico de especímenes del cuerpo vivo.

Estadaje: Es el estudio de extensión y se refiere a aquellos exámenes necesarios para identificar el compromiso de órganos y carga tumoral.

Complicación: Reacción adversa debido a la evolución de la enfermedad o producto del tratamiento instaurado.

Sobrevida: Periodo desde el diagnóstico o la administración del tratamiento hasta el último control o la muerte del paciente.

Quimioterapia: Tratamiento citotóxico que destruye células neoplásicas y benignas, conlleva a reacciones adversas por compromiso de células en replicación.

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de la hipótesis

La investigación no cuenta con hipótesis por ser un trabajo descriptivo.

3.2 Variables y su operacionalización

Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías y sus valores	Medio de verificación
Características clínicas	Manifestaciones objetivas evidenciadas en el examen físico	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> - Temperatura >38.3°C - Sudoración nocturna - Pérdida de peso del 10% en 6 meses - Adenopatías - Masa palpable - Dolor abdominal - Hiporexia - Lesiones en piel - Hepatomegalia - Esplenomegalia - Disfagia - Dificultad respiratoria - Prurito 	Nominal	Presencia Ausencia	Historia clínica
Características patológicas	Clasificación de neoplasias linfoides OMS 2016	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> - Linfoma de Hodgkin - Linfoma No Hodgkin B bajo grado - Linfoma No Hodgkin B alto grado - Linfoma No Hodgkin T 	Nominal	Linfoma de Hodgkin Linfoma no Hodgkin	Historia clínica
Estadio clínico	Clasificación según Lugano 2017	Cualitativa	Estadio I Estadio II Estadio III Estadio IV	Ordinal	Enfermedad temprana Enfermedad avanzada	Historia clínica

Identificación de complicaciones	Paciente que desarrolla un evento adverso relacionado con la enfermedad o con el tratamiento.	Cualitativa	-Neutropenia febril -Anemia -Cuadro obstructivo retroperitoneal -Cuadro obstructivo de vía aérea -Síndrome de lisis tumoral -Toxicidad cardíaca -Toxicidad pulmonar	Nominal	CTCAE - Grado I evento adverso leve: 1 - Grado II evento adverso moderado: 2 - Grado III evento adverso grave: 3 - Grado IV Evento adverso con riesgo de mortalidad o discapacidad: 4 Ejm.: Anemia Grado I: Hb de 10g/dL a más Grado II: Hb de 8 a 10 Grado III: Hb de 6.5 a 8 Grado IV: menor de 6.5	Historia clínica
Sobrevida de los pacientes	Periodo desde el diagnostico hasta la muerte del paciente.	cuantitativa	Meses transcurridos	Ordinal	Vivo Muerto	Historia clínica
Edad	Tiempo desde el inicio de la vida al diagnóstico de linfoma	Cuantitativa	Años cumplidos	Razón	Menores de 65 años Mayores de 65 años	Historia clínica

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Tipos y diseño

Investigación de enfoque cuantitativo; según su finalidad, aplicada; según su alcance, descriptivo; según su fuente de datos, documental; según el alcance, analítico; según el número de mediciones, transversal; según el momento de la recolección de datos, retrospectivo.

4.2 Diseño muestral

Población universo

Pacientes con diagnóstico de linfomas ingresados en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza desde el 1 de setiembre 2019 al 31 de agosto 2020.

Población de estudio

Pacientes con diagnóstico de linfomas ingresados en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza que acepten diagnóstico, tratamiento y seguimiento, atendidos por consultorio externo (304 pacientes anuales).

Tamaño de la muestra

Pacientes nuevos y continuadores con linfomas atendidos por año: 170 para consultorio externo. El cálculo de la muestra se obtuvo con un margen de error del 5% y un grado de confianza del 95%, con un p valor de 0.5.

Muestreo

No probabilístico. Se seleccionará 170 pacientes. Se recolectará data los días lunes a viernes entre los meses de setiembre 2019 y agosto 2020 hasta completar la muestra.

Criterios de selección

Inclusión

Paciente:

- ingresado con diagnóstico de linfoma por biopsia del HNAL,
- de 18 a 90 años
- con estadiaje completo
- quien autoriza tratamiento en Hospital.

Criterios de exclusión

Paciente:

- sin exámenes completos para estadiaje en linfomas (biopsia y tomografía)
- sin inmunohistoquímica en la biopsia de linfomas
- menor de 18 y mayor de 90 años

4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos

Instrumentos de recolección y medición de variables

La recopilación de la información se realizará mediante la revisión de historias clínicas de pacientes con linfoma del 1 de setiembre 2019 al 31 de agosto 2020. Los resultados serán colectados a través de una ficha electrónica diseñada en el programa CDC Epi Info mobile previamente validado. La copia de seguridad se realizará con el programa Access, como base de datos.

4.4 Procesamiento y análisis de datos

Se hará uso de tablas y gráficos estadísticos para las variables en estudio. De acuerdo al procesamiento de datos, se desarrollarán cuadros comparativos.

Se realizará análisis univariado de las variables características clínicas y patológicas, identificación de complicaciones y sobrevida de los pacientes.

Se ejecutará análisis descriptivo con estadísticos de medida central y de dispersión.

Se presentarán las siguientes tablas:

Tabla 1. Características clínicas y patológicas de linfomas en menores de 65 años.

Tabla 2. Características clínicas y patológicas de linfomas en mayores de 65 años.

Tabla 3. Tasa de complicaciones en pacientes con linfomas menores de 65 años.

Tabla 4. Tasa de complicaciones en pacientes con linfomas mayores de 65 años.

Tabla 5. Mortalidad en los pacientes con linfomas menores de 65 años.

Tabla 6. Mortalidad en los pacientes con linfomas mayores de 65 años.

4.5 Aspectos éticos

El estudio será realizado a partir de fuentes secundarias por lo cual no se tendrá contacto directo con los pacientes y no se pedirá consentimiento informado al paciente, pero sí se solicitará aprobación por parte del hospital para el uso de la información. En la presentación de resultados no se considerará los nombres de los pacientes.

CRONOGRAMA

Pasos	2019 - 2020											
	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto
Redacción final del proyecto de investigación	X											
Aprobación del proyecto de investigación		X										
Recolección de datos			X	X								
Procesamiento y análisis de datos					X							
Elaboración del informe						X	X					
Correcciones del trabajo de investigación								X	X			
Aprobación del trabajo de investigación										X		
Publicación del artículo científico											X	X

PRESUPUESTO

Concepto	Monto estimado (soles)
Material de escritorio	250.00
Soporte especializado	500.00
Transcripción	500.00
Impresiones	400.00
Logística	300.00
Refrigerio y movilidad	500.00
Total	2450.00

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2018 Nov; 68(6): 394-424.
2. Global Cancer Observatory [Internet]. Lyon: IARC; 2018 [citado 22 jul 2019]. Recuperado a partir de:
<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/604-peru-fact-sheets.pdf>
3. INEN: Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas [Internet]. Lima: INEN; 2017 [citado 22 jul 2019]. Recuperado a partir de::
https://portal.inen.sld.pe/wp-content/uploads/2019/04/INEN-CASOS-NUEVOS-2000-2017_VF.pdf
4. Padilla Valdez Juan José, Ulloa Pérez Victor, Venegas Ojeda Diego. Características epidemiológicas, clínicas y patológicas de los linfomas en el Hospital Nacional Cayetano Heredia del año 1998 al 2008. *Acta méd. peruana* [Internet]. 2011 Ene [citado 22 jul 2019]; 28(1): 12-18. Recuperado a partir de: <http://www.scielo.org.pe/pdf/amp/v28n1/a03v28n1.pdf>
5. Alegría E, Grados J, Rodríguez D. Características clínicas de los linfomas no Hodgkin en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza. *Sociedad Peruana de Medicina Interna* [Internet]. 2012 [citado 22 jul 2019]; 25:1-5. Recuperado a partir de:
http://www.medicinainterna.org.pe/revista/revista_25_1_2012/rev_spmi_2012_1_trabajo_original_4.pdf
6. Eugenio S. Clínica, epidemiología, inmunohistoquímica, tratamiento y pronóstico de los linfomas No Hodgkin en pacientes del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima, 2012-2016 [tesis]. Lima: UNMSM;2017. 59 p.
7. Coiffier B. Non-Hodgkin's lymphomas in elderly patients. In: Canellos G, Lister T (Eds): *The lymphomas*. Philadelphia: W.B. Saunders Co, 1998.
8. Thieblemont C, Coiffier B. Lymphoma in Older Patients. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1916-1923.

9. Khan Y, Brem EA. Considerations for the Treatment of Diffuse Large B Cell Lymphoma in the Elderly. *Curr Hematol Malig Rep*. 2019 Aug; 14(4):228-238.
10. Purnamasidhi CAW, Suega K, Bakta IM. Association between Lactate Dehydrogenase Levels to the Response of Non-Hodgkin Lymphoma in Elderly Patients Who Treated with First-Line Chemotherapy in Sanglah General Hospital. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019 Jun 30;7(12):1984-1986.
11. Hajder J, Marisavljevic D, et al. Biological and clinical features of non-Hodgkin's lymphoma in the elderly. *J BUON*. 2012 Oct-Dec;17(4):753-60.
12. Beltran B, Castillo J, et al. EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly: a case series from Peru. *Am J Hematol*. 2011 Aug;86(8):663-7.
13. Rivera-Castillo MP, Quispe-Pineda D, Lucchetti AJ. Letter to the editors regarding the paper: Prognostic factors in HIV-positive patients with non-Hodgkin lymphoma: A Peruvian experience. *Infect Agent Cancer*. 2018 Dec 11; 13:39.
14. Lebas E, Chian C, Nikkels-Tassoudji N, et al. Pachyderma in Primary Cutaneous NK and T-Cell Lymphoma and Leukemia Cutis. *Case Rep Dermatol*. 2017 Sep 11;9(3):151-157.
15. Kirwan DE, Ugarte-Gil C, Gilman RH, et al. Histological Examination in Obtaining a Diagnosis in Patients with Lymphadenopathy in Lima, Peru. The Lymph Node Tuberculosis Lntb Working Group. *Am J Trop Med Hyg*. 2017 Oct;97(4):1271-76.
16. Garavito Rentería J, Araujo Banchón WJ, Quesada Ríos MP, et al. Gastric non-Hodgkin lymphoma associated with heavy metal exposures. *Rev Gastroenterol Peru*. 2012 Oct-Dec;32(4):418-22.
17. Contreras-Chavez P, Aliaga R, Samee M, et al. Primary Vaginal Non-Hodgkin Lymphoma. *Cureus*. 2018 Dec 11;10(12): e3713.
18. Connuestroperu.com [Internet]. Lima: Con Nuestro Perú; 2009 [citado 22 jul 2019]. Recuperado a partir de: <https://www.connuestroperu.com/actualidad/entrevistas/8528-el-rebagliati->

se-convierte-en-referente-internacional-sobre-investigacion-cientifica-en-linfomas

19. Morales D, Beltran B, De Mendoza FH, et al. Epstein-Barr virus as a prognostic factor in de novo nodal diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2010 Jan;51(1):66-72.
20. Castillo JJ, Beltran BE, Miranda RN, et al. EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified: 2018 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2018 Jul;93(7):953-962.
21. Dias Xavier F, Blumm F. Linfomas Nao Hodgkin: Linfoma Difuso de Grandes Células B e Linfoma Folicular. En: Santos M, editor. *Diretrizes Oncológicas 2*. Sao Paulo: Doctor Press; 2019. p. 453-74.
22. Zelenetz A, Jaffe E, Advani R, et al. Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphomas. En: Amin M, editor. *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th edition. Chicago: Springer; 2017. p. 937-68.
23. Londoncancer.org [Internet]. London: London Cancer; 2019 [citado 22 jul 2019]. Recuperado a partir de: <http://www.londoncancer.org/media/73348/2013-08-03-london-cancer-lymphoma-guidelines.pdf>
24. Gobbi P, Ferreri A, et al. Hodgkin lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. Elsevier Ireland Ltd. 2013; 85 (2): 216-37.
25. Fend F. Classical Hodgkin lymphoma and its differential diagnoses. *Diagnostic Histopathol*. Elsevier Ltd. 2015; 21 (10): 400-7.
26. Johnson P, McKenzie H. How I treat advanced classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2015;125(11):1717-1723.
27. Kuruvilla J, Keating A, Crump M. How I treat relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2011;117(16):4208-4217.
28. Dunleavy K, Wilson W. How I treat HIV-associated lymphoma. *Blood*. 2012; 119 (14): 3245-3255.
29. Shiels M, Koritzinsky E, et al. Prevalence of HIV infection among U.S. Hodgkin lymphoma cases. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014 Feb; 23 (2): 274-81.

30. Uldrick T, Little R. How I treat classical Hodgkin lymphoma in patients infected with human immunodeficiency virus. *Blood*. 2015; 125 (8): 1226-1235.
31. Castillo J, Bibas M, Miranda R. The biology and treatment of plasmablastic lymphoma. *Blood*. 2015; 125 (15): 2323-2330.
32. Pfreundschuh M. How I treat elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2010; 116 (24): 5103-5110.
33. Kahl B, Yang D. Follicular lymphoma: evolving therapeutic strategies. *Blood*. 2016; 127 (17): 2055-2063.
34. Zucca E, Bertoni F. The spectrum of MALT lymphoma at different sites: biological and therapeutic relevance. *Blood*. 2016; 127 (17): 2082-2092.
35. Campo E, Rule S. Mantle cell lymphoma: evolving management strategies. *Blood*. 2015; 125 (1): 48-55.
36. Friedberg J. How I treat double-hit lymphoma. *Blood*. 2017; 130 (5): 590-596.
37. Jacobson C, LaCasce A. How I treat Burkitt lymphoma in adults. *Blood*. 2014; 124 (19): 2913-2920.
38. Moskowitz A, Lunning M, Horwitz S. How I treat the peripheral T-cell lymphomas. *Blood*. 2014; 123 (17): 2636-2644.
39. Hapgood G, Savage K. The biology and management of systemic anaplastic large cell lymphoma. *Blood*. 2015; 126 (1): 17-25.
40. Tse E, Kwong Y. How I treat NK/T-cell lymphomas. *Blood*. 2013; 121 (25): 4997-5005.
41. Wagner-Johnston N. Linfoma No Hodgkin. En: Govindan R, Morgensztern, editores. *Manual Washington de Oncología*. Philadelphia: Wolters Kluwer;2016. p. 256-66.
42. Nakamura S et al. Primary CD30-positive Diffuse Large B-cell Lymphoma in the Superior Vena Cava. *Intern Med*. 2017;56(15):2043-47.
43. Gangireddy M, Shrimanker I, Nookala VK, et al. Spontaneous Tumor Lysis Syndrome in Diffuse Large B-cell Lymphoma: Early Diagnosis and Management. *Cureus*. 2019 May 16;11(5): e4679.

- 44.** Descriptores en Ciencias de la Salud: DeCS [Internet]. ed. 2017. Sao Paulo (SP): BIREME / OPS / OMS. 2017 [actualizado 04 Jun 2019; citado 22 jul 2019]. Disponible en: <http://decs.bvs.br/cgi-bin/wxis1660.exe/decsserver/>
- 45.** Cheson BD, Alliance ALaLG, Group ECO, Consortium EMCL, Foundation IL, Research EOf, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: The Lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014 Sep 20;2(27): p. 3059-68.

ANEXOS

Anexo 1. Matriz de consistencia

Título	Pregunta de investigación	Objetivos	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
<p>CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS DE LINFOMAS EN PACIENTES MENORES Y MAYORES DE 65 AÑOS HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA</p>	<p>¿Cuáles son las diferencias entre las características clínicas y patológicas de linfomas en pacientes menores y mayores de 65 años del Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el período 2019-2020?</p>	<p>Objetivo general Determinar las diferencias entre las características clínicas y patológicas de linfomas en pacientes menores y mayores de 65 años del Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el período 2019-2020.</p> <p>Objetivos específicos</p> <p>Establecer las características clínicas y patológicas de los linfomas en pacientes menores de 65 años.</p> <p>Precisar las características clínicas y patológicas de linfomas en pacientes mayores de 65 años.</p>	<p>Investigación de enfoque cuantitativo; según su finalidad, aplicada; según su alcance, descriptivo; según su fuente de datos, documental; según el alcance, analítico; según el número de mediciones, transversal; según el momento de la recolección de datos, retrospectivo.</p>	<p>Pacientes con diagnóstico de linfomas ingresados en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza que acepten diagnóstico, tratamiento y seguimiento, atendidos por consultorio externo (304 pacientes anuales). Se hará uso de tablas y gráficos estadísticos para las variables en estudio. De acuerdo al procesamiento de datos, se desarrollarán cuadros comparativos. Se realizará análisis univariado de las variables características clínicas y patológicas, identificación de complicaciones y sobrevida de los pacientes. Se ejecutará análisis descriptivo con estadísticos de medida central y de dispersión.</p>	<p>La recopilación de la información se realizará mediante la revisión de historias clínicas de pacientes con linfoma del 1 de setiembre 2019 al 31 de agosto 2020. Los resultados serán colectados a través de una ficha electrónica diseñada en el programa CDC Epi Info mobile previamente validado. La copia de seguridad se realizará con el programa Access, como base de datos.</p>

Anexo 2. Instrumento de recolección de datos

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Historia clínica: _____

Filiación

Edad: _____

Sexo: F / M

Lugar de Nacimiento Distrito

Provincia

Departamento

Lugar de Procedencia Distrito

Provincia

Departamento

Manifestaciones clínicas

- Temperatura >38.3°C ()
- Sudoración nocturna ()
- Pérdida de peso del 10% en 6 meses ()
- Adenopatías ()
- Masa palpable ()
- Dolor abdominal ()
- Hiporexia ()
- Lesiones en piel ()
- Hepatomegalia ()
- Esplenomegalia ()
- Disfagia ()
- Dificultad respiratoria ()
- Prurito ()

Tipo celular de Linfoma:

- Linfoma de Hodgkin
- Linfoma No Hodgkin B bajo grado
- Linfoma No Hodgkin B alto grado
- Linfoma No Hodgkin T

Suptipo histopatológico específico:

Estadio clínico (Clasificación de Ann Arbor):

1. Un grupo ganglionar ()
2. Dos o más grupos ganglionares ()
3. Grupos ganglionares a ambos lados del diafragma ()
4. Compromiso diseminado extranodular ()

Evolución: Vivo / Fallecido (sobrevivida en meses)

Pronóstico: (Índice pronóstico internacional: IPI)

0. Edad mayor o igual de 60 años ()
1. Estadio III – IV ()
2. DHL elevada ()
3. Más de 1 sitio extranodal ()
4. ECOG mayor o igual de 2 ()

Complicaciones

- Neutropenia febril
- Anemia
- Cuadro obstructivo retroperitoneal
- Cuadro obstructivo de vía aérea
- Síndrome de lisis tumoral
- Toxicidad cardíaca
- Toxicidad pulmonar