

República Dominicana
Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña
Facultad de Ciencias de la Salud
Escuela de Medicina
Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier

**FRECUENCIA DE DEFICIT DE VITAMINA D EN PACIENTES CON LINFOMA
QUE ASISTEN AL DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGIA DEL HOSPITAL
SALVADOR BIENVENIDO GAUTIER NOVIEMBRE 2017 MAYO 2018**



Tesis de pos grado para optar por el título de especialista en:
HEMATOLOGÍA CLÍNICA

Sustentante:

Dra. Arleni Altagracia Castillo

Asesores:

Dra. Claridania Rodríguez Berroa

Dra. Deniss Díaz Tavares.

Los conceptos expuestos en la presente tesis, son de la entera responsabilidad del sustentante de la misma

Distrito Nacional: 2018

RESUMEN

Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo, para determinar la frecuencia de déficit de Vitamina D en pacientes con linfoma que asisten al departamento de hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier. Noviembre 2017 Mayo 2018. El 58.8 por ciento de los pacientes eran mayores de 45 años, el 52.9 por ciento de los pacientes con linfoma eran del sexo femenino, el 64.7 por ciento de los pacientes con linfoma eran empleados, el 88.2 por ciento de los pacientes con linfoma correspondieron un hábito tóxico de café, el 64.7 por ciento de los pacientes con linfoma eran de unión libre, el 35.3 por ciento de los pacientes con linfoma según su comorbilidad fue HTA, el 41.2 por ciento de los pacientes con linfoma según los tipos fue linfoma difuso de grandes células, el 58.8 por ciento de los pacientes con linfoma su tiempo de diagnóstico fue menor <5, el 76.5 por ciento de los pacientes con linfoma si tuvieron régimen alimenticio, el 52.9 por ciento de los pacientes con linfoma según su nivel sérico de vitamina D al momento del diagnóstico fue de <20ng/ml, el 47.1 por ciento de los pacientes con linfoma según su nivel sérico de vitamina D actual fue de <30 ng/ml.

Palabras clave: frecuencia, déficit de vitamina d, linfoma, hematología.

ABSTRACT

A descriptive, prospective study was conducted to determine the frequency of Vitamin D deficiency in patients with lymphoma who attended the hematology department of the Hospital Bienvenido Gautier. November 2017 May 2018. 58.8 percent of the patients were older than 45 years, 52.9 percent of the patients with lymphoma were female, 64.7 percent of the patients with lymphoma were employed, 88.2 percent of the Patients with lymphoma correspond to a hospital in Mexico, 64.7 percent of patients with lymphoma are free-binding, 35.3 percent of patients with lymphoma according to their comorbidity was HBP, 41.2 percent of patients with lymphoma according to the types were diffuse lymphoma of large cells, 58.8 percent of patients with lymphoma their time of diagnosis was less than 5, 76.5 percent of patients with diet, 52.9 percent of patients with lymphoma according to their level serum vitamin D at the time of diagnosis was <20 ng / ml, 47.1 percent of patients with lymphoma according to their current serum vitamin D level was <30 ng / ml.

Key words: frequency, vitamin D deficit, lymphoma, hematology.

CONTENIDO

I. Introducción.....	1
I.1. Antecedentes.....	4
I.2. Justificación.....	8
II. Planteamiento del problema.....	10
III. Objetivos.....	12
III.1. General.....	12
III.2. Específicos.....	12
IV. Marco teórico.....	13
IV.1. Neoplasias.....	13
IV.1.1. Concepto.....	13
IV.1.1.1. Tumor Benigno.....	13
IV.1.1.2. Tumor Maligno.	14
IV.1.2. Tejidos linfoides: estructura y función.....	14
IV.1.3. Generalidades de los Linfomas.....	15
IV.1.4. Clasificación de los linfomas.....	16
IV.1.4.1. Clasificación OMS de los linfomas.....	17
IV.1.4.1.1. Neoplasias de células B maduras.	17
IV.1.4.1.2. Neoplasias de células T maduras.....	18
IV.1.5. Los linfomas no Hodgkin (LNH).....	19
IV.1.6. Epidemiología linfoma no hodgkin (LNH).....	19
IV.1.7. Patogenia.	20
IV.1.8. Estatificación.....	21
IV.1.8.1. Clasificación de estadios de Ann Arbor.....	22
IV.1.8.2. Clasificación de Musshoff.....	22
IV.1.8.3. Manifestaciones clínicas de los LNH.....	23
IV.1.9. Diagnóstico.....	23
IV.1.10. Factores pronósticos.	25
IV.1.10.1. Factores pronósticos dependientes del tumor.....	25
IV.1.10.2. Características biológicas.	25
IV.1.10.3. Factores pronósticos dependientes del paciente.....	26

V.1.11. Tratamiento.....	26
V.1.11.1. Linfomas de baja malignidad.....	27
V.1.12. Linfoma de Burkitt(BL).....	28
V.1.12.1. Epidemiología.....	28
V.1.12.2. Etiología.....	28
V.1.12.3. Características clínicas.....	29
V.1.12.4. Morfología.....	29
V.1.13. Linfomas T periféricos.....	30
V.1.14. Pronóstico y tratamiento.....	31
V.1.15. Linfoma difuso de células grandes.....	31
V.1.16. Linfomas agresivos.....	33
V.1.16.1. Evolución y pronóstico.....	34
V.1.17. Déficit de vitamina B12.....	35
V.1.17.1. Estructura, fuentes y recomendaciones de ingesta.....	35
V.1.17.2. Metabolismo y funciones de la vitamina B12.....	35
V. Operacionalización de las variables.....	37
VI. Diseño metodológico.....	40
VI.1. Tipo de estudio.....	40
VI.2. Demarcación geográfica.....	40
VI.3. Universo.....	40
VI.4. Muestra.....	41
VI.5. Criterios de inclusión.....	41
VI.6. Criterios de exclusión.....	41
VI.7. Instrumento de recolección de los datos.....	41
VI.8. Procedimiento.....	41
VI.9. Tabulación.....	42
VI.10. Análisis.....	42
VI.11. Aspectos éticos.....	42
VII. Resultados.....	43
VIII.....	54
Discusión.....	

IX. Conclusiones.....	55
X. Recomendaciones.....	56
XI. Referencias.....	57
XII. Anexos.....	64
XII.1. Cronograma.....	64
XII. Instrumento de recolección de datos.....	65
XII.3. Costos y recursos.....	66
XII.4. Evaluación.....	67

RESUMEN

Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo, para determinar la frecuencia de déficit de Vitamina D en pacientes con linfoma que asisten al departamento de hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier. Noviembre 2017 Mayo 2018. El 58.8 por ciento de los pacientes eran mayores de 45 años, el 52.9 por ciento de los pacientes con linfoma eran del sexo femenino, el 64.7 por ciento de los pacientes con linfoma eran empleados, el 88.2 por ciento de los pacientes con linfoma correspondieron un hábito tóxico de café, el 64.7 por ciento de los pacientes con linfoma eran de unión libre, el 35.3 por ciento de los pacientes con linfoma según su comorbilidad fue HTA, el 41.2 por ciento de los pacientes con linfoma según los tipos fue linfoma difuso de grandes células, el 58.8 por ciento de los pacientes con linfoma su tiempo de diagnóstico fue menor <5, el 76.5 por ciento de los pacientes con linfoma si tuvieron régimen alimenticio, el 52.9 por ciento de los pacientes con linfoma según su nivel sérico de vitamina D al momento del diagnóstico fue de <20ng/ml, el 47.1 por ciento de los pacientes con linfoma según su nivel sérico de vitamina D actual fue de <30 ng/ml.

Palabras clave: frecuencia, déficit de vitamina d, linfoma, hematología.

ABSTRACT

A descriptive, prospective study was conducted to determine the frequency of Vitamin D deficiency in patients with lymphoma who attended the hematology department of the Hospital Bienvenido Gautier. November 2017 May 2018. 58.8 percent of the patients were older than 45 years, 52.9 percent of the patients with lymphoma were female, 64.7 percent of the patients with lymphoma were employed, 88.2 percent of the Patients with lymphoma correspond to a hospital in Mexico, 64.7 percent of patients with lymphoma are free-binding, 35.3 percent of patients with lymphoma according to their comorbidity was HBP, 41.2 percent of patients with lymphoma according to the types were diffuse lymphoma of large cells, 58.8 percent of patients with lymphoma their time of diagnosis was less than 5, 76.5 percent of patients with diet, 52.9 percent of patients with lymphoma according to their level serum vitamin D at the time of diagnosis was <20 ng / ml, 47.1 percent of patients with lymphoma according to their current serum vitamin D level was <30 ng / ml.

Key words: frequency, vitamin D deficit, lymphoma, hematology.

I. INTRODUCCIÓN.

La vitamina D es una hormona esteroidea liposoluble que participa en gran cantidad de procesos metabólicos ampliamente descritos en la literatura, como lo son la absorción de calcio y fosfato a nivel intestinal, la regulación de la calcemia, la mineralización ósea, entre otros.¹

Estudios recientes han revelado el importante papel que desempeña esta vitamina en otros sistemas, ya que se ha evidenciado que está involucrada en la función del páncreas y músculo liso; actúa como protectora e inmunomoduladora en patologías como la hipertensión arterial, cáncer, osteoartritis, esclerosis múltiple, diabetes mellitus y enfermedades infecciosas; adicionalmente, participa en procesos autocrinos, paracrinos, endocrinos, de proliferación, diferenciación y vías de señalización celular, asociadas al calcio y especies reactivas de oxígeno.²

Así mismo, se ha reportado que la vitamina D cumple varias acciones en el sistema inmune, pues está implicada en el aumento de la producción de linfocitos y en la disminución de la producción de citoquinas proinflamatorias, mejorando la quimiotaxis y la actividad fagocítica, además de modular la maduración de las células dendríticas.³

En el déficit de vitamina D, la matriz ósea recién formada no se mineraliza adecuadamente y se producen enfermedades óseas. Recientemente, se ha observado un incremento significativo en la prevalencia del déficit de vitamina D tanto en adolescentes como en adultos y, sobre todo, en ancianos.⁴

La vitamina D puede ser sintetizada en la piel después de exponerse a la luz solar y es entonces metabolizada en el hígado y riñón a la metabólicamente forma activa llamada 1,25-dihidroxitamina D. A través de la unión al receptor de la vitamina D (RVD), la 1,25-dihidroxitamina D puede regular la expresión de cientos de genes involucrados en funciones del esqueleto y otras funciones biológicas.⁴

Debido a este papel, la falta de vitamina D ha sido durante mucho tiempo que es un factor de riesgo importante para la osteoporosis, especialmente en las personas mayores cuya piel es menos eficiente en convertir la luz solar en vitamina D. Sin embargo, investigaciones recientes han encontrado que muchas

personas sufren de la deficiencia, y los investigadores están buscando activamente a si los niveles bajos de vitamina D promueve la mala salud en general.⁵

En los últimos años se han observado un aumento de la prevalencia del déficit de vitamina D que se ha extendido a distintos grupos de edad y diferentes regiones. En nuestro país se estima en un 60 por ciento en la población adulta y cercana al 80 por ciento en la población anciana y en los fracturados de cadera.⁵

La deficiencia de vitamina D es frecuente entre los pacientes con cáncer y se ha asociado con un mal pronóstico en varias neoplasias sólidas, así como en las hematológicas”, Thomas Luft, médico principal y profesor asociado de medicina interna en el Hospital Universitario de Heidelberg en Alemania. y sus colegas describieron: “A pesar de que varios estudios más pequeños sugieren que es probable que niveles insuficientes de vitamina D perjudiquen a los pacientes sometidos a trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (HSCT, por sus siglas en inglés), los datos sobre la relevancia pronóstica de los niveles de vitamina D pretrasplante y su impacto en los parámetros de resultado clínico son escasos.⁶

Los pacientes con deficiencia de vitamina D tenían peor supervivencia general y mayor riesgo de recaída. Este riesgo de recaída aumentó para aquellos con enfermedades mieloides pero no para aquellos con enfermedades linfáticas. Los investigadores observaron que la deficiencia de vitamina D podría ser un marcador sustituto de una deficiencia más general de micronutrientes que refleja el estado general de salud.⁶

Los investigadores examinaron los niveles de vitamina D en pacientes con linfoma debido a la observación, entresacado de mapas de mortalidad estadounidenses emitidos por el Instituto Nacional del Cáncer, que tanto las tasas de incidencia y mortalidad por este cáncer aumentan más al norte, una persona vive en Estados Unidos, donde la luz solar se limita en invierno. Además, algunos estudios recientes han concluido que la deficiencia de vitamina D se asocia con pobres resultados en otros tipos de cáncer, incluyendo cáncer de mama, de colon y de cabeza y cuello. Este es el primer estudio en examinar los resultados linfoma.

El desarrollo del sistema linfático es un proceso altamente regulado; caracterizado por la diversa expresión de proteínas de membrana e intracitoplasmáticas, rearrreglos genéticos de los receptores de antígenos, hipermutaciones somáticas. La desregulación en cualquiera de estos procesos puede resultar en inmunodeficiencia, autoinmunidad o malignidad.⁷

El LF representa el 20 por ciento de los casos de LNH, lo que lo hace el segundo más frecuente (después del LDCGB). La incidencia en Europa es de 2.18 casos por cada 100, 000 habitantes por año. Se presenta de forma más frecuente en los adultos mayores, con una edad media de presentación a los 60 años; es discretamente más frecuente en mujeres.⁸

La utilidad de medir VitD y tratar el déficit en pacientes con Linfomas es aún controversial, dado que el impacto en sobrevida es aún desconocido. No obstante, la evidencia actual es consistente, con fundamento fisiopatológico demostrado y con un efecto que es “tumor independiente”. Tanto en los Linfomas, como en muchos otros tipos de cáncer, los niveles bajos de VitD impactan negativamente en la sobrevida de los pacientes y, más aún, la escasa evidencia sugiere que el tratamiento de bajo costo y administración simple vía oral es beneficioso para corregir el mal pronóstico y potencialmente mejorar resultados.

En suma, en ausencia de terapias sofisticadas y de alto impacto, que hagan irrelevante a la Vitamina D, parece lógico medir y tratar el déficit de VitD universalmente a los pacientes con linfomas y quizás a todos los pacientes con cáncer. Ojalá que algo mejor llegue y desplace a la Vit D a los anales de la historia de la medicina, tal como pasó con los Sanatorios de Tuberculosis. Mientras tanto, usémosla.⁹

I.1. Antecedentes.

M. Drake *et al*, (2010)¹⁰, en el primer estudio realizado sobre linfomas fue dirigido por la Clínica Mayo. Se estudiaron 983 pacientes con diferentes formas de Linfoma no Hodgkin, tanto B como T. Al diagnóstico, el 44 por ciento de los pacientes tenía niveles <25 ng/mL, lo que empeoraba al completar el tratamiento (51%). El efecto de los niveles de Vit D fue significativo para el subgrupo de pacientes con Linfoma Difuso de Células Grandes B (LDCGB) y Linfomas de estirpe T (LNH-T). En ambos casos, tener niveles bajos al diagnóstico aumentó al doble el riesgo de recaída y muerte.

Pfreundschuh, Michael., *et al*, (2014)¹¹, evaluaron el efecto de los niveles de Vit D, exclusivamente en pacientes con LDCGB, usando muestras de más de 300 pacientes reclutados para los estudios randomizados RICOVER-60 y RICOVER-noRTh sobre los niveles bajos de VitD, al diagnóstico se asoció a un mayor riesgo de recaída y muerte. Resultados los pacientes RICOVER-60 con VDD (≤ 8 ng / ml) y los niveles de vitamina D más de 8 ng / ml tratados con rituximab tuvieron supervivencia sin complicaciones (SSC) a 3 años de 59 y 79 por ciento y supervivencia general a 3 años (OS) de 70 y 82 por ciento, respectivamente. Estas diferencias fueron significativas en un análisis multivariable que ajusta los factores de riesgo del Índice pronóstico internacional con una razón de riesgo (FC) de 2.1, para la SSC y 1.9 para la SG. La SSC no fue significativamente diferente en pacientes con niveles de vitamina D ≤ 8 o más de 8 ng / ml (HR, 1.2; P = 388) tratados sin rituximab. Esto se confirmó en un conjunto de validación independiente de 63 pacientes RICOVER-noRTh. La RMCC aumentó significativamente en siete de siete individuos con VDD después de la sustitución y la normalización de sus niveles de vitamina D. El RCCC sugiere que la sustitución de vitamina D mejora la eficacia del rituximab, lo que debe confirmarse en ensayos prospectivos adecuadamente diseñados que aborden la VDD y la sustitución no sólo en DLBCL, sino también en tumores malignos tratados con otros de acción es la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos

KellyJennifer L., *et al*, (2015)¹², realizaron un estudio con el objetivo de demostrar la asociación entre un alto nivel de vitamina D y un mejor pronóstico del linfoma donde se evaluó el impacto de la vitamina D pretratamiento en el resultado del linfoma folicular (LF). Los participantes de SWOG fueron pacientes no tratados previamente con FL inscritos en ensayos clínicos SWOG que incluyeron quimioterapia CHOP más un anticuerpo anti-CD20 (rituximab o yodo-131 tositumomab) entre 1998 y 2008. Resultados después de una mediana de seguimiento de 5,4 años, las razones de PFS ajustadas y riesgo de supervivencia global para la cohorte SWOG fueron 1,97 (IC 95%, 1,10 a 3,53) y 4,16 (IC 95%, 1,66 a 10,44), respectivamente, para quienes tenían deficiencia de vitamina D (<20 ng / ml, 15% de cohorte). Después de una mediana de seguimiento de 6.6 años, las razones de PFS ajustadas y riesgo de supervivencia global para la cohorte LYSA fueron 1.50 (IC 95%, 0.93 a 2.42) y 1.92 (IC 95%, 0.72 a 5.13), respectivamente, para aquellos que tenían deficiencia de vitamina D (<10 ng / ml, 25% de cohorte). Aunque no se alcanzó significación estadística en la cohorte LYSA, las estimaciones consistentes de la asociación entre bajos niveles de vitamina D y resultados FL en dos cohortes independientes sugieren que la vitamina D en suero podría ser el primer factor potencialmente modificable asociado con la supervivencia de FL. Se necesita más investigación para determinar los efectos de la administración de suplementos de vitamina D en este entorno clínico.

Shanafelt, Tait D., *et al*, (2011)¹³, Evaluaron la relación de los niveles séricos de 25 (OH) D con el tiempo hasta el tratamiento (TTT) y la supervivencia general (OS) en pacientes con CLL recién diagnosticados que participan en un estudio prospectivo de cohorte (cohorte de descubrimiento) y una cohorte separada de pacientes no tratados previamente participando en un estudio observacional (cohorte de confirmación). De 390 pacientes con CLL en la cohorte de descubrimiento, 119 (30.5%) fueron 25 (OH) D insuficientes. Después de una mediana de seguimiento de 3 años, TTT (hazard ratio [HR] = 1.66; P = .005) y OS (HR = 2.39; P = .01) fueron más cortos para 25 (OH) D-pacientes insuficientes. En la cohorte de validación, 61 de 153 pacientes (39.9%) fueron 25 (OH) D

insuficientes. Después de una mediana de seguimiento de 9.9 años, la TTT (HR = 1.59, P = .05) y la SG (HR 1.63; P = .06) fueron nuevamente más cortas para los pacientes con insuficiencia de 25 (OH) D. En el análisis agrupado multivariable de pacientes en ambas cohortes ajustando por edad, sexo, estadio Rai, estado de CD38, estado de ZAP-70, estado de mutación del gen de la cadena pesada de inmunoglobulina (IGHV), estado de CD49d y anomalías citogenéticas evaluadas mediante hibridación fluorescente in situ con interfase. La insuficiencia de 25 (OH) D siguió siendo un predictor independiente de TTT (HR = 1,47; p = 0,008), aunque la asociación con la SG no fue significativa (HR = 1,47; p = 0,07). La insuficiencia de vitamina D se asocia con TTT y SG inferiores en pacientes con LLC. Si la normalización de los niveles de vitamina D en pacientes con CLL deficiente mejoraría los resultados de las pruebas clínicas

Florenzano, P. et al (2016)¹⁴, realizaron un estudio donde se evaluó la prevalencia de déficit de VitD en pacientes con Linfomas. Se estudiaron 90 pacientes sometidos a trasplante hematopoyético por distintas causas, incluyendo Linfomas. La mediana de VitD fue de 12 ng/mL y el 96 por ciento de los pacientes tuvo niveles insuficientes <30 ng/mL. Además, el 45 por ciento de los pacientes tuvo hiperparatiroidismo secundario y 11 por ciento baja densidad mineral ósea. Aunque el trasplante per se tiene implicancias distintas a la de los pacientes recientemente diagnosticados, el concepto es que nuestros pacientes (probablemente reflejando a nuestra población general) tienen una gran carencia de VitD, que probablemente impacta silenciosamente en la probabilidad de recaída, sobrevida y tasas de complicaciones

En un estudio realizado por Drake, Matthew T, y cols (2010)¹⁵, se probó la hipótesis de que los niveles circulantes de 25-hidroxivitamina D [25 (OH) D] son predictivos de la supervivencia sin complicaciones (SSC) y la supervivencia general (SG) en una cohorte prospectiva de 983 pacientes con LNH recién diagnosticados. Estos niveles se midieron por cromatografía de tándem líquido espectrometría de masas. Resultados la edad promedio en el momento del diagnóstico fue de 62 años (rango, 19 a 94 años); El 44 por ciento de los pacientes tenían niveles insuficientes de 25 (OH) D (<25 ng / ml) dentro de los 120 días del

diagnóstico. La mediana de seguimiento fue de 34.8 meses; Ocurrieron 404 eventos y 193 muertes (168 de linfoma). Después de ajustar factores de pronóstico conocidos y tratamiento, 25 (OH) D pacientes insuficientes con linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) tuvieron una SSC inferior (índice de riesgo [HR], 1,41; IC del 95%, 0,98 a 2,04) y SG (HR, 1,99; IC del 95%, 1,27 a 3,13); 25 (OH) D pacientes insuficientes con linfoma de células T también tenían una SSC inferior (HR, 1,94, IC 95%, 1,04 a 3,61) y OS (HR, 2,38, IC 95%, 1,04 a 5,41). No hubo asociaciones con EFS para los otros subtipos de NHL. Entre los pacientes con DLBCL y linfoma de células T, mayor 1,25 (OH) \geq Los niveles de D se asociaron con una mejor SSC y SG, lo que sugiere que cualquier actividad supuesta de tumor 1- α -hidroxilasa no explica las asociaciones de 25 (OH) D. La insuficiencia de 25 (OH) D se asoció con una SSC y una SG inferiores en el DLBCL y el linfoma de células T. Si la normalización de los niveles de vitamina D en estos pacientes mejora los resultados requerirá pruebas en ensayos futuros.

Un estudio realizado por Seyedalipour, Fatere y cols (2017)¹⁶, donde se respaldó el papel preventivo y terapéutico de la vitamina D (vitamina D) para diferentes tipos de cáncer, en la leucemia mieloide aguda (LMA). Por lo tanto, examinaron si los niveles séricos de calcidiol (25 (OH) D) en el momento de la terapia de inducción tenían algún impacto en la respuesta y la recaída en pacientes con AML. En las muestras de sangre se recogieron de 65 pacientes en los días 0 y 28 ° de tratamiento para evaluar la concentración en suero de 25 (OH) D y sus efectos en el logro de remisión completa (CR), la tasa de recaída y la longitud de la hospitalización. Resultados de los 65 pacientes que se incluyeron en el estudio, 38 eran varones (58.5%) y 27 eran mujeres (41.5%). La mediana de edad en el momento del tratamiento fue de 37 años (rango 15-68). 6% de los participantes tenían más de 60 años. Con respecto a los niveles de 25 (OH) D, el 81.5% de los pacientes con AML eran deficientes (niveles <20 ng / ml). Hubo una diferencia significativa en CR entre pacientes con niveles suficientes y deficientes de 25 (OH) D. Los pacientes deficientes tenían una mayor duración de hospitalización que aquellos con niveles suficientes. Además, los pacientes con deficiencia de vitamina D tenían niveles séricos de ALP más altos. El nivel medio

de 25 (OH) D en el tratamiento de día 28^o en nuestro estudio fue significativamente inferior al valor de referencia. La deficiencia de niveles séricos de 25 (OH) D fue altamente prevalente entre los pacientes con LMA iraní. Además, niveles más altos de Vit D en pacientes con LMA se asociaron con un mejor resultado en estos pacientes.

I.2. Justificación.

El déficit de vitamina B12 es un problema de salud pública relativamente común, siendo en su mayoría déficits subclínicos sin sintomatología clínica aparente. Así mismo, en los últimos años, el déficit de vitamina D se ha asociado con diferentes patologías. El estatus vitamínico de estos pacientes se controla mediante medición de los niveles de vitamina B12 y folato, así como de vitamina D, con el objetivo de detectar niveles subóptimos y evitar complicaciones mayores.¹⁷

La falta de verdaderos rangos de referencia está provocando un falso aumento de déficits en la población de riesgo. Además de conocer las características y limitaciones de los métodos utilizados, los valores de referencia o valores límites asociados deben estar periódicamente revisados y ajustados a la población que abarca.¹⁷

El déficit de Vitamina B12 es frecuente, especialmente en pacientes y muchas veces no se asocia a manifestaciones clínicas evidentes. En nuestro medio existen pocos estudios de prevalencia sobre este déficit vitamínico tanto a nivel ambulatorio, como hospitalario.

Estos pacientes presentan una mayor tendencia a padecer infecciones, siendo éstas una de las principales causas de morbi-mortalidad, debido a la inmunodepresión que padecen. Por tanto, debemos tener en cuenta la evolución de la misma y el tratamiento recibido. La neutropenia es la forma de inmunodeficiencia más común en pacientes con cáncer hematológico, debido a que los neutrófilos son el principal mecanismo de defensa contra la infección, debemos valorar la intensidad y duración de la misma.

En la actualidad, hay diversas investigaciones sobre el papel que ejerce la vitamina D en relación con el riesgo de padecer o no ciertas enfermedades, siendo necesaria la realización de un estudio que trate de recopilar y sintetizar toda esta información.

El Linfoma es la cuarta neoplasia maligna más frecuente, suponen una enfermedad muy heterogénea incluso dentro del mismo subtipo histológico, además constituyen un grupo muy heterogéneo de entidades derivadas de linfocitos post-tímicos, que presentan una gran variabilidad clínica, morfológica, inmunofenotípica, citogenética y molecular. Ante los cambios habidos en la clasificación de los LNH, y con la aportación de las técnicas de inmunohistoquímica, nos planteamos la reclasificación de los LNH según los criterios actuales y su relación con factores pronósticos clínicos y biológicos, y su relevancia clínica desafortunadamente debido a la baja incidencia de esta neoplasia muchos de estos factores no se encuentran del todo determinados.

Tomando en consideración la presentación relativamente frecuente de la enfermedad, fundamentalmente en pacientes entre la cuarta y quinta décadas de la vida, y analizando que la evolución y el tratamiento dependen del diagnóstico rápido y eficaz, se decide la realización de esta investigación, con el objetivo de caracterizar algunas variables clínico-epidemiológicas de los linfomas, en los pacientes adultos diagnosticados.¹⁸

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Las enfermedades hematológicas se producen por la transformación neoplásica de las células derivadas de la médula ósea. La gran complejidad en la diferenciación celular del sistema linfático y hematopoyético es reflejo de la diversidad de tumores. Existen más de 50 subtipos reconocidos de enfermedades hematopoyéticas que muestran un amplio rango de presentaciones clínicas, de ahí que los sistemas de clasificación en estas entidades sean esenciales para el manejo de esta complejidad.¹⁹

Se denominan linfomas a un grupo heterogéneo de tumores del sistema inmune que aparecen en ganglios linfáticos y/o tejidos linfáticos del parénquima de los órganos. Se clasifican en dos grupos: Linfomas Hodgkin (LH) y No-Hodgkin (LNH) con grandes diferencias clínicas y terapéuticas. Los LH se manifiestan inicialmente en un 90 por ciento en ganglios linfáticos; se acepta que su origen es monofocal y posteriormente se diseminan por vía linfática, sin embargo se pueden diseminar por contigüidad o por vía hematógena a cualquier órgano, principalmente a hígado, pulmón y médula ósea.²⁰

Aun cuando las enfermedades hemato-oncológicas no ocupan los primeros lugares en morbilidad y mortalidad generales tienen gran importancia, debido a que algunas presentan elevada incidencia y mortalidad en población infantil o adulta joven.

En un estudio realizado por la Sociedad de Salud de Panamá sobre la epidemiología de neoplasias malignas a nivel mundial, nos revela la frecuencia de Leucemias y Linfomas en distintos países, así tenemos: en países orientales tales como Australia con 37.5 por ciento para Leucemias y 8.9 por ciento para Linfomas, China con 30.4 por ciento para Leucemias y 23.9 por ciento para Linfomas, Inglaterra con 29.4 por ciento para Leucemias y 8.7 por ciento para Linfomas, Japón con 42.6 por ciento para Leucemias y 6.8 por ciento para Linfomas; entre los países Americanos, EEUU con 30.7 por ciento para Leucemias y 13.1 por ciento para Linfomas, México con 34.1 por ciento para Leucemias y 19.5 por ciento para Linfomas, en Argentina con 30.5 por ciento para Leucemias y 18.6 por ciento para Linfomas.²¹

En 2003, hubo aproximadamente 10.500 casos de nuevos diagnosticados en los Estados Unidos. Los linfomas afectan predominantemente a los ancianos, con una edad media de diagnóstico entre la séptima y octava década, siendo poco frecuentes en personas menores de 50 años, entre los cuales la incidencia anual se estima en 0.5 por 100.000 individuos; esto contrasta con la estimación anual de incidencia de 7.1 a 15 y mayor de 20 para las personas entre las edades de 60 a 69 años y más de 70 años, respectivamente, siendo poco frecuentes en la población pediátrica.²¹

En Cuba, se informan más de 20 mil nuevos casos de cáncer anualmente, de los cuales, los LH representaron el 1.2 por ciento en el año 2009, y los LNH el 3.6 por ciento, mientras que en el 2010 significaron el 0.3 y 0.8 por ciento, respectivamente. Desde el punto de vista práctico, en este grupo de tumores, no solo es imprescindible un diagnóstico preciso, también es de vital importancia determinar la existencia o no de síntomas generales y precisar la extensión de la enfermedad (estadiación) para aplicar un tratamiento racional.²¹

El tratamiento induce una remisión clínica y citogenética, que se acompaña de altas tasas de independencia transfusional de glóbulos rojos y mejoría en la calidad de vida.²²

En los últimos años, el empleo de técnicas citogenéticas y moleculares ha permitido explicar la patogénesis de estos trastornos por la detección de rearrreglos moleculares y mutaciones que promueven constitutivamente la actividad cinasa en la tirosina de las proteínas de las vías de señalización intracelular, confiriéndole una ventaja proliferativa y de supervivencia al clon neoplásico. Para conocer este resultado nos hacemos la siguiente pregunta ¿Cuál es la frecuencia de déficit de Vitamina B 12 en pacientes con linfoma que asisten al departamento de hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier
Noviembre 2017 Mayo 2018?

III. OBJETIVOS.

III.1. General.

1. Determinar la frecuencia de déficit de Vitamina B 12 en pacientes con linfoma que asisten al departamento de hematología del Hospital Salvador
Bienvenido Gautier Noviembre 2017 Mayo 2018

III.2. Específicos.

1. Determinar las características sociodemográficas en los pacientes con linfoma y con frecuencia de deficiencia de vitamina B12.
2. Enunciar las comorbilidades que padece cada paciente al momento de diagnosticar esta patología.
3. Identificar las variantes de linfoma que padece.
4. Determinar el estado clínico y los síntomas de la enfermedad.
5. Enunciar el estadio clínico del grado del linfoma.
6. Especificar el tiempo del diagnóstico
7. Determinar los regímenes de tratamiento
8. Conocer el régimen alimenticio al que está sometido
9. Determinar el nivel sérico de vitamina B2 al momento del diagnóstico
10. Indicar la evolución del paciente.

IV. MARCO TEÓRICO.

IV.1. Neoplasias

IV.1.1. Concepto.

Los tumores o neoplasias son proliferaciones anormales de los tejidos que se inician de manera aparentemente espontánea (no se conoce la causa de la mayoría de ellos), de crecimiento progresivo, sin capacidad de llegar a un límite definido, carente de finalidad y regulado por leyes propias mas o menos independiente del organismo. Este es un aumento anormal y sin control (anarquía celular) de un tejido, cuyo crecimiento excede y no está coordinado con el crecimiento de los tejidos normales y continúa creciendo tras el cese de los estímulos que lo provocaron.

La neoplasia es la proliferación anormal de las células de un tejido. Los individuos afectados por una primera neoplasia maligna tienen un mayor riesgo de desarrollar una segunda, Las Segundas Neoplasias han aumentado a nivel mundial ya que la supervivencia a 5 años de los pacientes, en los Estados Unidos (EU) se reporta que ha aumentado de 1976 cuando era de 50 a 66 por ciento en el 2002 en población adulta, y aproximadamente de 59 por ciento a 10 años.²³

Las neoplasias provienen del crecimiento incontrolado de una línea celular (mutación de una célula que implique la proliferación incontrolada). Es un desorden genético y puede que sea heredable.²³

IV.1.1.1. Tumor Benigno.

En general no producen ningún daño significativo a pesar que su proliferación está fuera de control pero las células anormales permanecen agrupadas en una masa única, encapsuladas y cuya curación es posible mediante la extracción de dicho tumor en la mayoría de los casos. Se caracterizan por ser normalmente de crecimiento lento, encapsulados y por no sufrir metástasis, crecen por expansión y suelen tener un riego sanguíneo adecuado. Las cifras mitóticas son pequeñas y las células están bien diferenciadas; una vez extraídas completamente no vuelven a desarrollarse.²³

IV.1.1.2. Tumor Maligno.

También llamado cáncer o canceroso. Estas células son capaces de invadir tejidos vecinos y esta capacidad invasora implica la capacidad de liberarse de las células vecinas, entrar en el torrente sanguíneo y/o en los vasos linfáticos invadir tejidos lejanos y formar tumores malignos secundarios o metástasis. Estos crecen rápidamente, infiltran los tejidos circundantes y normalmente sufren metástasis.

Las cifras mitóticas son importantes, el riego sanguíneo suele ser adecuado pero el rápido crecimiento puede hacer que se produzca un cuadro necrótico. Son progresivos y suelen producir la muerte del huésped. Para diferenciar los tipos de neoplasias, es necesario tener conocimiento de las características de las células que los producen.²⁴

IV.1.2. Tejidos linfoides: estructura y función.

Los tejidos linfoides son el lugar donde las células inmunes residen, proliferan y se diferencian hacia células inmunocompetentes. En base a su función y a estadio de maduración de las células linfoides que lo constituyen, los tejidos linfoides se dividen en dos grupos principales: los tejidos linfoides centrales o primarios y los tejidos linfoides periféricos o secundarios. Los tejidos linfoides centrales o primarios son la médula ósea y el timo.²⁵

En ellos se encuentran las células linfoides precursoras y tiene lugar el proceso de diferenciación independiente de antígeno. En la médula ósea se generan los linfocitos inmaduros B y T, y se produce el primer proceso de diferenciación de las células B: el reordenamiento de los segmentos V (variable), D (diversity) y J (joining) de los genes de las inmunoglobulinas (IG). Los linfocitos inmaduros T generados en la médula ósea viajan al timo, el órgano linfóide primario en el que estos linfocitos sufren los primeros procesos de diferenciación con el reordenamiento del gen del receptor de la célula T (TCR). Los tejidos periféricos o secundarios son los ganglios linfáticos, el bazo, y el tejido linfóide asociado a mucosas (MALT).²⁵

En ellos, las células linfoides B y T se enfrentarán a los antígenos y tendrá lugar la diferenciación dependiente de antígeno. El ganglio linfático, así como el resto de órganos linfoides secundarios, se organizan alrededor de una estructura princeps que es el folículo linfoide. Las células linfoides B naive, procedentes de la médula ósea, junto con células presentadoras de antígenos (las células foliculares dendríticas o FDC) forman los folículos linfoides primarios, que carecen de centro germinal.

Cuando estas células linfoides reconocen un antígeno y son estimuladas por éste, se produce su expansión dando lugar a los folículos linfoides secundarios, que se componen de dentro a fuera por el centro germinal, el manto y la zona marginal. En el centro germinal se pueden identificar dos áreas bien diferenciadas desde el punto de vista morfológico y funcional: la zona clara y la zona oscura. En la zona oscura las células predominantes son los centroblastos, unos linfocitos B de tamaño intermedio grande, con uno o varios nucléolos cercanos a la membrana nuclear.²⁵

Los centroblastos proliferan con gran rapidez en la zona oscura del folículo linfoide, y durante este proceso de proliferación sufren un gran número de mutaciones en la región V del gen de las IGs, lo que se conoce como "hipermutación somática". Mediante este proceso de hipermutación, las células linfoides consiguen aumentar la variabilidad de las IGs producidas, de forma que algunas tendrán mayor afinidad por el antígeno, mientras que otras tendrán menor afinidad. Las neoplasias de células linfoides reflejan en buena medida los diferentes estadios de maduración de las células linfoides B normales, tanto desde el punto de vista morfológico como inmunofenotípico.²⁵

IV.1.3. Generalidades de los Linfomas.

El desarrollo del sistema linfático es un proceso altamente regulado; caracterizado por la diversa expresión de proteínas de membrana e intracitoplasmáticas, rearrreglos genéticos de los receptores de antígenos,

hipermutaciones somáticas. La disregulación en cualquiera de estos procesos puede resultar en inmunodeficiencia, autoinmunidad o malignidad.²⁶

El linfoma no Hodgkin (LNH) se refiere a aquellas enfermedades malignas del sistema linfático, a excepción del linfoma Hodgkin.

Los linfomas de Hodgkin y los linfomas no Hodgkin (LNH) son las neoplasias malignas derivadas de los componentes celulares del sistema inmune y, en particular de los linfocitos y de sus precursores. Constituye un grupo heterogéneo formado por más de 50 enfermedades, con amplias diferencias clínico biológicas, pronósticas y terapéuticas, por lo que resulta difícil unificarlas.²⁶

Los Linfomas no Hodgkin se definen como un grupo de tumores sólidos malignos del tejido linfoide en su mayoría derivados de las células B progenitoras, las células T progenitoras, las células B maduras o las células T maduras.

El Linfoma de Hodgkin es un cáncer del tejido linfático. Este tejido se encuentra en los ganglios linfáticos, el bazo, el hígado, la médula ósea y otros sitios.²⁷

El linfoma folicular (LF) es el segundo subtipo más frecuente de linfoma no Hodgkin; representa aproximadamente el 20 por ciento de los nuevos casos. Deriva del centro germinal (células B) y mantiene el perfil de expresión genética de esta etapa de maduración. Las células expresan CD19, CD20, CD22 e inmunoglobulinas de superficie, así como CD10, aproximadamente el 60 por ciento. Se caracteriza por presentar la traslocación cromosómica 14;18 (t14;18), lo que contribuye a la sobre-expresión de la proteína antiapoptótica Bcl22 .

El linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) es una neoplasia de células linfoides B grandes con un núcleo de tamaño normal o 2 veces mayor que el núcleo de un linfocito normal, con un patrón de crecimiento difuso.²⁷

IV.1.4. Clasificación de los linfomas.

Las neoplasias de células linfoides se pueden presentar clínicamente en forma de leucemia (expresión en sangre periférica), de linfoma en forma de masa tumoral, ganglionar o extra ganglionar o de ambos a la vez. La Organización Mundial de la Salud (OMS), en su clasificación más reciente de 2008, divide las neoplasias linfoides en neoplasias de células linfoides

precursoras, de linfocitos maduros B, ToNK, linfoma de Hodgkin y enfermedades linfoproliferativas asociadas a inmunodeficiencia. De entre los linfomas de linfocitos maduros B, se reconocen varias entidades especialmente agresivas, con sus variantes y subtipos correspondientes.²⁷

IV.1.4.1. Clasificación OMS de los linfomas.

IV.1.4.1.1. Neoplasias de células B maduras.

1. Leucemia linfocítica crónica/Linfoma de linfocitos pequeños
2. Leucemia prolinfocítica de células B
3. Linfoma de la zona marginal, esplénico
4. Leucemia de células peludas o tricoleucemia
5. Leucemia/Linfoma esplénico no clasificable. Incluye el Linfoma de células B pequeñas, difuso, de la pulpa roja y la Leucemia de células peludas variante o tricoleucemia variante
6. Linfoma linfoplasmocítico / Macroglobulinemia de Waldenstrom
7. Enfermedades de cadenas pesadas
8. Mieloma de células plasmáticas
9. Plasmocitoma óseo o extraóseo solitario
10. Linfoma de la zona marginal extraganglionar, de tejido linfoide asociado a mucosa (MALT)
11. Linfoma de la zona marginal, ganglionar
12. Linfoma Folicular grados I, II, IIIA y IIIB
13. Linfoma de células del manto
14. Linfoma difuso de células grandes B (LDCGB), no especificado de otro modo. Variantes: Linfoma de células B rico en células T/histiocitos; LDCGB asociado con inflamación crónica; LDCGB primario del sistema nervioso central (SNC); LDCGB virus Epstein Barr (VEB) positivo; del anciano; LDCGB primario cutáneo, de la pierna
15. Otros LDCGB: Granulomatosis linfomatoide; linfoma de células grandes mediastínico primario (tímico); LDCGB intravascular (angiotrópico), LDCGB ALK-1+; LDCGB plasmablastico; LDCGB primario de efusiones; LDCGB

derivado de enfermedad de Castleman multicéntrica asociada a virus herpes humano tipo 8

16. Linfoma de Burkitt.
17. Linfoma de células B, no clasificable, con características intermedias entre LDCGB y linfoma de Burkitt. Antiguos “Burkitt-like”
18. Linfoma de células B no clasificable, con características intermedias entre LDCGB y linfoma de Hodgkin clásico. También conocidos con Linfomas de la zona gris, linfoma anaplásico de célula grande “Hodgkin-like”

IV.1.4.1.2. Neoplasias de células T maduras.

1. Leucemia prolinfocítica de células T.
2. Leucemia de células T de linfocitos grandes granulares.
3. Trastornos linfoproliferativos crónicos de células NK.
4. Leucemia agresiva de células NK.
5. Enfermedad linfoproliferativa sistémica de células T de la infancia VEB positiva.
6. Leucemia / Linfoma de células T del adulto.
7. Linfoma de células T/NK extraganglionar, tipo nasal.
8. Linfoma de células T asociado a enteropatía.
9. Linfoma de células T hepatoesplénico 4.
10. Linfoma de células T similar a paniculitis subcutánea.
11. Micosis fungoide.
12. Síndrome de Sezary.
13. Trastornos linfoproliferativos de células T primarios cutáneos CD30+. Incluye la papulomatosis linfomatoide y el linfoma anaplásico de células grandes primario cutáneo.
14. Linfoma de células T citotóxico, CD8 positivo, epidermotrópico agresivo, primario cutáneo.
15. Linfoma de células T gamma/delta, primario cutáneo
16. Linfoma de células T CD4 positivo de linfocitos pequeños/medianos, primario cutáneo.

17. Linfoma de células T periféricas, no especificado de otro modo.
18. Linfoma de células T angioinmunoblástico.
19. Linfoma anaplásico de células grandes, ALK positivo.
20. Linfoma anaplásico de células grandes, ALK negativo.²⁷

IV.1.5. Los linfomas no Hodgkin (LNH).

Son neoplasias malignas de los componentes celulares del sistema inmune y sus precursores. Al ser considerados como grupo, estos tumores presentan muchos rasgos en común, sin embargo, también reflejan la diversidad de las células normales de las que provienen, mostrando un amplio abanico de características clínicas y biológicas diferenciadas. Bajo el término de LNH se agrupa un conjunto de entidades nosológicas ciertamente heterogéneo; quizá no exista otra enfermedad neoplásica con un espectro tan amplio de comportamientos clínicos y biológicos.²⁸

El término de LNH comprende un conjunto de enfermedades que comparten un origen común con el sistema linfóide, con unas características patogénicas similares y que tienen, a pesar de una historia natural diversa, similitudes en el planteamiento de su estudio clínico y en su orientación terapéutica básica, en la que jugará un papel fundamental el uso de la quimioterapia.²⁸

IV.1.6. Epidemiología linfoma no hodgkin (LNH).

La tasa de incidencia de LNH más alta del mundo es la de EEUU. Los LNH constituyen el 8º tumor en incidencia y el 6º en mortalidad por cáncer. La mortalidad por linfomas y otras neoplasias linfoides (incluida la enfermedad de Hodgkin y el mieloma múltiple) se ha incrementado en un 17.3 por ciento desde 1970 a 1993, a pesar de la disminución de mortalidad de la enfermedad de Hodgkin. Debido a la presentación en edades tempranas y el número de años perdidos por esta enfermedad, el LNH es el 4º cáncer con repercusión económica en EEUU.²⁹

Los Linfomas no Hodgkin, tanto los indolentes como los agresivos, tienen una incidencia creciente con la edad, y esto se repite en todos los países, pero las diferencias son más acusadas para los linfomas foliculares.²⁹

En niños la incidencia es rara, tiene predominio extranodal, el 50-70 por ciento presentan inmunofenotipo B, es agresivo y se cura en el 70 al 90 por ciento de los casos.

En adultos la incidencia es alta, tiene predominio nodal, el 70 al 90 por ciento corresponden a inmunofenotipo B, el curso clínico es variable y la tasa de curación es alrededor del 30 por ciento.³⁰

Las tasas de incidencia en varones entre 20 y 50 años son particularmente altas en los últimos años en las áreas epidémicas del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ya que se observado un incremento de este en la población afectada con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), multiplicándose por 100 el riesgo relativo en esta población.³¹

IV.1.7. Patogenia.

Los LNH proceden de subpoblaciones específicas de los compartimentos linfoides, incluyendo los linfocitos B, T y natural killer (NK), y sus precursores. Conservan la mayoría de las características de las células de origen. El proceso por el cual se genera una neoplasia linfoide obedece a una multitud de mecanismos, entre las que se encuentran las alteraciones genéticas, la supresión de la expresión de antígenos virales o del sistema HLA I, y la alteración funcional simultánea del sistema de vigilancia inmunológica.³²

Los estudios de citogenética y biología molecular de los LNH aportan una gran cantidad de información sobre el origen de las neoplasias y su comportamiento. Se suponen los siguientes mecanismos en el desarrollo de los LNH:

1. Una alteración genética que trastorne los mecanismos de regulación y limitación del crecimiento y produzca una rápida proliferación. ejemplo en los linfomas Burkitt se produce una translocación $t(8;14)(q24;q32)$, que tiene como resultado una transposición del protooncogén c-myc (gen promotor del crecimiento y proliferación), desregulándose.³²

2. La expresión alterada de genes supresores de tumores, por ejemplo, el gen de la proteína p53 (gen supresor tumoral) se puede encontrar alterada en todos los tipos de linfomas.³²
3. El bloqueo de la muerte celular programada o apoptosis, tendrá como resultado una acumulación progresiva de las células. Éste podría ser el mecanismo de los linfomas centrofoliculares. En ellos se ha observado en más de un 85% la translocación t(14;18)(q32;q21). En ella el gen bcl-2 del cromosoma 18 es translocado junto a la región de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas en el cromosoma 14. En condiciones normales el bcl-2 actúa en equilibrio con otras proteínas reguladoras de la apoptosis.³²
4. La perpetuación del ciclo celular. En los linfomas del manto se produce la translocación t(11; 14)(q13; q32). En ella el locus del protooncogén bcl-1 se transloca junto al locus de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas. Esta translocación tiene como resultado la sobreexpresión del gen PRAD-1 que codifica la proteína ciclina D1, esta actúa junto con unas quinasas específicas (CDK4 y CDK6) y con un inhibidor de las quinasas (p16) acortando la fase G1 e impidiendo que las células queden en reposo en fase G0. De este modo, las células continúan multiplicándose indefinidamente y dan lugar a la neoplasia.³²

IV.1.8. Estadificación.

Se utiliza la clasificación de Ann Arbor. El sistema de estadificación según la clasificación Ann Arbor fue utilizado originariamente en la enfermedad de Hodgkin, sin embargo, el LNH no tiene tendencia a extenderse por contigüidad y tienen un origen extra ganglionar mucho más frecuente, por lo que esta clasificación no es satisfactoria para el LNH. No obstante, esta clasificación ofrece información descriptiva de la extensión de la enfermedad y establece un lenguaje común. La ausencia de alternativas con amplio consenso hace esta clasificación un instrumento de trabajo necesario

IV.1.8.1. Clasificación de estadios de Ann Arbor

1. Estadio I: Afectación de una única región (I) o de una única localización extralinfática (I-E). Estadio II: Afectación de 2 o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma (II) o afectación de una localización extralinfática localizada y de una o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma (II-E)
2. Estadio III: Afectación de regiones linfáticas a ambos lados del diafragma (III), que pueden estar acompañadas por afectación extralinfática localizada (III-E) o esplénica (III-S) o de ambas (III-ES).
3. Estadio IV: Afectación diseminada de uno o más órganos extralinfáticos, asociada o no a enfermedad en los ganglios linfáticos.
4. Síntomas A: ausencia de síntomas B
5. Síntomas B: fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso superior al 10 por ciento del peso corporal en los 6 meses previos.³²

IV.1.8.2. Clasificación de Musshoff

1. Estadio I: Tumor limitado al tracto gastrointestinal
 - a) Lugar primario único
 - b) Lugar primario múltiple, lesiones no contiguas
2. Estadio II: Tumor extendido a los ganglios del abdomen desde la lesión gastrointestinal primaria
 - a) II1 Ganglios locales (paragástricos o paraintestinales)
 - b) II2 Ganglios distantes (mesentéricos, paraaórticos, paracava, pélvicos e inguinales)
3. Estadio IIE: Penetración de la serosa e infiltración de órganos o tejidos adyacentes. Se enumeran los lugares de afectación, por ej. II1E (páncreas). Si existe afectación simultánea ganglionar y de órganos vecinos, se anotará II1E o II2E, enumerando los lugares afectados.
4. Estadio III: No existe
5. Estadio IV: Afectación extraganglionar diseminada o afectación ganglionar supradiafragmática.³³

IV.1.8.3. Manifestaciones clínicas de los LNH.

La presentación clínica dependerá del tipo histológico y del lugar anatómico de presentación. La presencia de síntomas constitucionales es secundaria a la respuesta inflamatoria, que es producida por el linfoma; estas manifestaciones incluyen pérdida de peso, fiebre, diaforesis, hiporexia. Las manifestaciones sistémicas pueden ser la fiebre mayor de 38°C que aparece en el 4 por ciento de los pacientes, las pesadillas o la pérdida de peso de más de un 10 por ciento en los últimos 6 meses y se conocen como síntomas B. Entre las manifestaciones locales más frecuentes que aparecen entre un 64-80 por ciento según las series es la presencia de adenopatías indoloras. Hasta un 30% de los linfomas pueden tener afectación extranodal y los síntomas vendrán dados por el órgano afectado, por lo que la clínica puede ser muy variada.

Los sitios extra nodales más frecuentes son: gastrointestinal (estómago y región ileocecal), hueso, testículo, bazo, glándula salival, tiroides, hígado, riñón. La infiltración a médula ósea se reporta en un 11-27 por ciento de los casos.

En el caso del LF, la mayoría de los pacientes se presentan con un estadio clínico 3-4; adenopatía periférica y central (abdominal y torácica), esplenomegalia.

Hasta un 40-70 por ciento de los casos tiene infiltración a médula ósea, lo más característico es una evolución prolongada (en ocasiones años), con la presencia de adenopatía, no dolorosa, en una o más regiones. Es frecuente que las adenopatía disminuyan y/o aumenten de tamaño, también es posible que remitan de forma espontánea.³⁴

V.1.9. Diagnóstico.

La determinación de la extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico de los LNH es fundamental. A continuación se detallan los procedimientos recomendados:

1. Biopsia de la lesión y revisión por un hematopatólogo experimentado.³⁵

2. Anamnesis: Se debe recoger la fecha de aparición de los síntomas, ritmo de crecimiento, presencia o no de síntomas sistémicos y posibles manifestaciones por una afectación extra ganglionar.
3. Exploración física: Se deben explorar todas las áreas ganglionares, anotando localización y tamaño de todas las adenopatías palpables, sin olvidar la exploración de las áreas epitrocleares y fémoroinguinales. La exploración del anillo de Waldeyer, la búsqueda de hepatoesplenomegalia y la inspección de la piel también son esenciales.
4. Análisis sanguíneo: Recuento sanguíneo completo, LDH y b2-microglobulina, función renal y hepática. La determinación de las inmunoglobulinas y de su patrón electroforético así como las subpoblaciones linfocitarias pueden descubrir situaciones de inmunodeficiencia humoral o celular respectivamente.³⁴
5. Estudio citológico y bioquímico del líquido cefalorraquídeo: Se recomienda en los casos de linfoma linfoblástico y Burkitt o tipo Burkitt. En los restantes subtipos se recomienda su estudio ante la infiltración de la médula ósea por un linfoma de células grandes, en caso de afectación epidural, de senos paranasales, de la órbita o testicular.
6. Radiología: Radiografía de tórax posteroanterior y lateral. Tomografía computerizada (TC) abdominopélvica, TC torácico si se sospechan anomalías en la radiografía, Estudio baritado del tracto gastrointestinal en los LNH de esta localización y en los que afectan al anillo de Waldeyer, puede existir una afectación concomitante en un 10-20 por ciento de los casos, La linfografía se ha abandonado casi por completo en nuestro medio, Gammagrafía de galio en los LNH agresivos, Complementa al TC en la valoración de la respuesta en el seguimiento, Gammagrafía ósea: Sólo si existe dolor óseo o ante un linfoma primario óseo.³⁴
7. Biopsia de médula ósea: El 30-40 por ciento de todos los pacientes con LNH tienen infiltración de la médula ósea en el momento del diagnóstico, un 50-70% en los linfomas foliculares. Un 25 por ciento de los pacientes estadio IV obedece a la infiltración de la médula ósea exclusivamente.

Cuando se realiza una biopsia bilateral se incrementa en un 10% el número de casos positivos, si el cilindro óseo tiene un grosor y longitud adecuado se acepta la realización de un solo lado.³⁵

V.1.10. Factores pronósticos.

Los factores pronósticos de los LNH pueden dividirse en grandes grupos dependiendo del tumor, de las características del paciente y del tratamiento administrado.³⁶

V.1.10.1. Factores pronósticos dependientes del tumor.

Entre los factores que dependen de la naturaleza propia del LNH podemos distinguir las características biológicas del mismo y la carga tumoral.³⁶

V.1.10.2. Características biológicas.

1. Subtipo histológico: Es el factor pronóstico individual más importante de los LNH. Podemos agruparlos según su comportamiento.³⁷
2. Linfomas de bajo riesgo o malignidad: Se diagnostican la mayoría en estadios avanzados, III y IV, se caracterizan por un crecimiento lento y progresivo. La sensibilidad a la quimioterapia es moderada y raramente se alcanza la erradicación. Las curvas de supervivencia presentan una pendiente suave y constante. Dentro de este grupo se encuentran los linfomas foliculares y los MALT localizados.³⁷
3. Linfomas de riesgo intermedio o agresivos: La supervivencia mediana es inferior, no son curables con la quimioterapia. Las curvas de supervivencia tienen una pendiente más pronunciada, con una caída continua, sin meseta. A este grupo pertenecerían los linfomas linfocíticos, linfoplasmocitoides, de la zona marginal, y los MALT diseminados.³⁷
4. Linfomas de alto riesgo o muy agresivos: Tienen una evolución más rápida, con un peor pronóstico inicial, responden bien a la quimioterapia y un grupo considerable de pacientes pueden alcanzar la curación. Las curvas de supervivencia tienen una rápida caída inicial, seguida de una meseta. Se

incluyen en este grupo los linfomas difusos de células grandes, el mediastínico, el Burkitt y el tipo Burkitt.³⁸

5. Los linfomas de peor pronóstico son los T periféricos y los del manto. Son muy agresivos inicialmente y no responden a la quimioterapia. Las curvas de supervivencia tienen una caída rápida y constante.³⁹

V.1.10.3. Factores pronósticos dependientes del paciente.

Constituyen una serie de factores que presenta el paciente en el momento del diagnóstico y que pueden tener una influencia decisiva en el pronóstico. ·

1. Edad: Es un factor pronóstico importante e independiente. Los pacientes de mayor edad tienen un peor pronóstico. Confluyen una serie de circunstancias como la toxicidad a los tratamientos, con la consecuente reducción de dosis o suspensión del mismo, y a un incremento de la mortalidad debido a las condiciones generales y enfermedades concomitantes.⁴⁰
2. Enfermedades preexistentes: Las patologías asociadas influyen tanto en la evolución, por ejemplo, los LNH en el SIDA tienen un comportamiento más agresivo¹³² ; como en los tratamientos, una cardiopatía severa impedirá el uso de adriamicina, fármaco fundamental en el tratamiento.⁴¹
3. Estado general: Las escalas que valoran el estado general del paciente (Performance status) dan una idea aproximada de la repercusión de la enfermedad en la situación general del paciente. Es uno de los factores con mayor influencia pronóstica independiente.⁴¹

V.1.11. Tratamiento.

La estrategia terapéutica global de los LNH dependerá de los factores pronósticos enumerados previamente. El tratamiento de un paciente en concreto se abordará desde una perspectiva individual y multidisciplinaria. Haremos un breve repaso sobre las tendencias actuales en el tratamiento de los LNH, así como las nuevas aportaciones al mismo.⁴²

V.1.11.1. Linfomas de baja malignidad:

En los linfomas foliculares nos encontramos con diferentes posturas, desde no tratar inicialmente hasta la progresión de síntomas, utilizar radioterapia, monoquimioterapia, poli-quimioterapia e inmunoterapia. No existe un consenso general. Los linfomas foliculares en estadios localizados, I y II, constituyen entre el 10-20 por ciento y tienen en el 80 por ciento de los casos una supervivencia mediana de 10 años. Un gran número de enfermos alcanzan la curación. En estos estadios se recomienda la radioterapia.⁴²

Los linfomas foliculares en estadios avanzados, III y IV, que constituyen la mayoría, no son curables, los tratamientos son paliativos. Por ello, el objetivo será conseguir que el paciente viva con las menores molestias el mayor tiempo posible. Los pacientes que inicialmente no son tratados recibirían, en el plazo de 2 a 4 años, quimio o radioterapia.⁴³

En los últimos años se han desarrollado nuevas estrategias terapéuticas en los linfomas foliculares:

1. Análogos de las purinas: La fludarabina, 2-clorodeoxiadenosina y 2'-deoxicoformicina se han utilizado en los últimos años para el tratamiento de los síndromes linfoproliferativos de bajo grado de malignidad. Las dos primeras parecen tener una mayor actividad en los linfomas foliculares. Los regímenes con fludarabina o 2- clorodeoxiadenosina en monoterapia o en combinación con otros citostáticos (mitoxantrone) obtienen una alta tasa de respuestas, en pacientes tratados de novo y en previamente tratados.⁴⁴
2. Anticuerpos monoclonales: El anticuerpo anti-CD20, sólo o conjugado con toxinas o radioisótopos, parece aumentar la tasa de respuestas, incluso induce un mayor número de respuestas completas moleculares.⁴⁴
3. Anticuerpos anti-idiotipo y vacunas anti-idiotipo: Para su obtención se deben extraer células del tumor de un paciente, se identifica el idiotipo y se producen los anticuerpos monoclonales en ratones de laboratorio. Es por tanto, un proceso tremendamente complejo y costoso, pues es único y diferente para cada paciente.⁴⁵

4. Tratamiento de altas dosis con rescate hematopoyético de células de sangre periférica (TASPE): En los linfomas foliculares en recaída parece que este procedimiento puede aumentar el intervalo libre de enfermedad, pero ningún estudio aleatorizado ha demostrado mejorar la supervivencia. El papel del TASPE tras la remisión completa, como consolidación, es controvertido dado la larga supervivencia, la existencia de tratamientos eficaces alternativos y el riesgo de desarrollar otros procesos linfoproliferativos secundarios.⁴⁶

V.1.12. Linfoma de Burkitt (BL)

El linfoma de Burkitt es un linfoma de células B muy agresivo con una capacidad de proliferación muy elevada y que frecuentemente se presenta en localización extranodal o en forma leucémica. Está constituido por células linfoides de tamaño intermedio que proliferan con un patrón “en cielo estrellado”, expresan marcadores inmunofenotípicos propios de linfocito de centro germinal y de forma característica presentan traslocación del gen *MYC*.⁴⁷

V.1.11.2.1. Epidemiología.

Representa entre el 20 y el 50 por ciento de los linfomas pediátricos y en adultos se presenta a una edad media de 30 años, con un predominio masculino (ratio hombres:mujeres de 2:1 ó 3:1). Alrededor del 30 por ciento de los casos son VEB positivos, siendo el porcentaje menor en países occidentales. La neoplasia maligna más frecuente en edad pediátrica. Afecta sobre todo a niños, con un pico de incidencia entre los 4 y los 10 años y existe un discreto predominio masculino.⁴⁷

V.1.11.2.2. Etiología.

La etiología del BL no es bien conocida. Se han sugerido como posibles factores etiológicos el VEB, la inmunosupresión ocasionada por la infección persistente de la malaria y el VIH. Estos tres factores etiológicos

ten- drían un impacto diferente en las tres va- riantes epidemiológicas de BL, y podrían actuar de forma distinta en su patogénesis.⁴⁸

V.1.12.3. Características clínicas.

Las características clínicas del BL dependen en gran medida de la variante clínica y de la localización de las lesiones, si bien en todas ellas es frecuente la presencia de masas voluminosas (“bulky”) y alteraciones relacionadas con la alta tasa de replicación de laneoplasia.⁴⁸

BL endémico: en esta variante es fre- cuente la afectación extranodal, especialmente de la mandíbula y los huesos de la cara, que suponen aproximadamente el 50 por ciento del lugar de presentación. Otras localizaciones frecuentes son el intestino (región íleo-cecal), los ovarios, los riñones, la glándula tiroides, las glándulas salivares y las mamas.⁴⁸

BL esporádico: en esta variante los pacientes suelen presentar masas voluminosas abdominales, muchas veces de localización en el íleon terminal, el ciego y el peritoneo. También es frecuente la afectación de los riñones, los ovarios y las mamas, siendo infrecuente la localización en la mandíbula y los huesos de la cara. La médula ósea se encuentra infiltrada con mayor frecuencia que en la variante endémica, y en ocasiones se demuestra la presencia de células neoplásicas circulando en sangre periférica.⁴⁸

BL asociado a inmunodeficiencia: esta variante se presenta habitualmente en estadios avanzados, con afectación extranodal (tracto gastrointestinal, médula ósea y CNS), pero también es frecuente la afectación de los ganglios linfáticos. Sue- le presentarse en estadios avanzados, y se asocia a recuentos de células CD4 meno- resa $0.2 \times 10^9/L$, infección por VIH de larga historia no tratada con terapia antirretroviral de alta actividad, y edad inferior a 20 años.⁴⁸

V.1.12.4. Morfología.

Todos los BL endémicos, y la mayor parte de B Lesporádicos y BL

asociados a inmunodeficiencia comparten unas características morfológicas comunes. Los órganos afectados muestran una arquitectura borrada por una infiltración difusa de linfocitos de tamaño intermedio, entre los que destacan macrófagos que fagocitan detritus celulares, lo que confiere un aspecto en “cielo estrellado”. Las células neoplásicas son uniformes, monótonas, con un núcleo redondeado de cromatina fina en el que se observan varios nucléolos de localización central, y un citoplasma escaso de aspecto basófilo. En extensiones citológicas se pueden observar vacuolas lipídicas citoplasmáticas. La presencia de abundantes mitosis y figuras de apoptosis son características constantes. En algunos casos asociados a inmunodeficiencia, las células presentan un núcleo excéntrico, con un único nucléolo central (BL con diferenciación plasmocelular).⁴⁸

V.1.13. Linfomas T periféricos.

Los linfomas T periféricos (PTCLs) constituyen un grupo muy heterogéneo de entidades derivadas de linfocitos post-tímicos, que presentan una gran variabilidad clínica, morfológica, inmunofenotípica, citogenética y molecular. Se han identificado varios mecanismos moleculares que llevan a la transformación de las células T, y que afectan a los procesos de diferenciación, y maduración de los linfocitos, evidenciando un alto grado de plasticidad de las células T. El estudio de estos fenómenos ha cambiado dramáticamente la concepción de los PTCLs, llevando a proponer nuevos modelos y una definición más precisa de los mismos. Los PTCLs representan el 12-15 por ciento de los Linfomas no-Hodgkin en el mundo occidental, más prevalentes en Asia, siendo un grupo muy heterogéneo de entidades, con hasta más de 20 subtipos diferentes, que se encuentran recogidos por la Organización Mundial de la Salud.⁴⁹

La incidencia de los PTCLs se ha incrementado en algunos países, con un total de 8000-9500 casos nuevos al año en Estados Unidos y Europa, y una estimación de 2,1 casos por 100.000 habitantes en el mundo. La distribución de los PTCLs se encuentra recogida en la figura 1. Diferentes factores de riesgo han sido

identificados, incluyendo infecciones virales, factores ocupacionales, exposiciones ambientales y hábitos dietéticos.⁵⁰

Las neoplasias de células T maduras y NK generalmente afectan a personas de edad media o adultos, y presentan una mayor incidencia en varones que en mujeres. La edad media en el momento del diagnóstico es de 60 años (rango 17-90 años). Los pacientes se presentan más frecuentemente en estadios avanzados (III/IV), con hepatomegalia y esplenomegalia (15- 25%), y afectación extraganglionar (aproximadamente en el 40%).⁵¹

V.1.14. Pronóstico y tratamiento.

De forma general, los PTCLs son enfermedades muy agresivas con pobre respuesta a los regímenes quimioterápicos convencionales y corta supervivencia, con escasas excepciones. Así, la supervivencia media a los 5 años es del 20-30%), con la única excepción de los linfomas anaplásicos de células grandes ALK-positivos (ALCL ALK+), que tienen una supervivencia a los 5 años del 70 por ciento, Los pacientes con PTCLs generalmente son tratados con terapias basadas en antraciclinas, más frecuentemente CHOP (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona), que es el mismo régimen empleado en los linfomas agresivos de células B, y por lo tanto el tratamiento quimioterápico de los PTCLs no se encuentra dirigido En general los pacientes no suelen responder a estos tratamientos, por lo que suelen ser incluidos en ensayos clínicos que emplean fármacos diferentes a los clásicos.⁵¹

V.1.15. Linfoma difuso de células grandes.

De acuerdo a la clasificación de tumores linfoides y hematopoyéticos de la WHO 2008, el linfoma difuso de células grandes (LDCG) se define como una neoplasia de linfocitos B de gran tamaño con tamaño nuclear igual o superior al del núcleo de un macrófago o más de dos veces el tamaño de un linfocito normal, con un patrón de crecimiento difuso. Estudios morfológicos, biológicos y clínicos han subdividido el LDCG en variantes morfológicas, moleculares e inmunofenotípicas, con subtipos y entidades bien definidas.⁵²

Su epidemiología el LDCG NOS constituye el 25-30 por ciento de los LDCG en adultos. Es más frecuente en ancianos. La edad media de presentación es en la séptima década, aunque también aparece en niños y adultos jóvenes. Es discretamente más frecuente en varones que mujeres.⁵²

La etiología del LDCG NOS sigue siendo desconocida. Generalmente aparece de novo (primario), pero también puede aparecer como una progresión o transformación (secundario) de un linfoma menos agresivo, como la leucemia linfática crónica, el linfoma folicular, el linfoma de zona marginal o el linfoma de Hodgkin de predominio nodular linfocítico. Las inmunodeficiencias primarias son un factor de riesgo significativo para el LDCG. Los LDCG NOS que aparecen en el contexto de inmunodeficiencias son más frecuentemente Epstein-Barr (EBV) positivos que los LDCG NOS esporádicos. En LDCG sin inmunodeficiencia, la tasa de infección por EBV es aproximadamente del 10 por ciento.⁵³

Características clínicas, los pacientes generalmente presentan masas tumorales de crecimiento rápido en una localización única o múltiple. Aproximadamente la mitad de los pacientes presentan enfermedad en estadio I o II. La mayoría de los pacientes en el momento del diagnóstico presentan sintomatología relacionada con la localización del tumor.⁵⁴

Morfología en la mayoría de los casos, las adenopatías demuestran una proliferación difusa de células linfoides grandes con borramiento parcial o total de la arquitectura ganglionar normal. El tejido perinodal con frecuencia está infiltrado. Histológicamente el LDCG NOS es diverso y se subdivide en variantes morfológicas frecuentes y menos comunes. Casos con células de tamaño medio pueden requerir técnicas especiales para excluir leucemias extramedulares, linfoma de Burkitt y formas blásticas de linfomas del manto.⁵⁴

Su tratamiento actualmente está basado en tratamiento establecido de primera línea es R-CHOP-21. Mientras que CHOP administrado cada 2 semanas (CHOP-14) demostró resultados prometedores en pacientes ancianos, dos estudios recientes randomizados comparando R-CHOP-14 con R-CHOP-21 han demostrado ausencia de ventajas para R-CHOP-14 con aumento de toxicidad.

Un estudio reciente sugería un aumento de supervivencia añadiendo etopósido a R-CHOP (RCHOEP) para pacientes jóvenes con LDCG de alto riesgo.⁵⁵

El régimen infusional dosis-adaptado R-EPOCH ha demostrado resultados prometedores en un ensayo de fase 2 (Wilson 2008), sin embargo la confirmación de su eficacia está pendiente de que se completen ensayos fase 3 comparándolo con R-CHOP. El valor de la consolidación con trasplante autólogo de médula ósea en el tratamiento de primera línea del LDCG sigue siendo motivo de controversia. Un estudio randomizado comparando R-CHOP-14 a dosis estándar frente a trasplante autólogo de médula ósea tras quimioterapia a altas dosis acompañada de rituximab demostró ausencia de diferencias en supervivencia.⁵⁶

V.1.16. Linfomas agresivos.

Bajo el término “linfomas agresivos” se agrupan los subtipos histológicos cuyo comportamiento clínico es agresivo desde el diagnóstico, con buena respuesta a la quimioterapia habitualmente y posibilidades de curación para un porcentaje variable de los mismos. Se incluyen en este epígrafe los tipos linfoma folicular grado 3B (LF 3B), LDCGB, linfoma de Burkitt, linfoma de células B, no clasificable, con características intermedias entre LDCGB y linfoma de Burkitt y los linfomas T periféricos (LTP).⁵⁷

En la presente memoria nos centraremos principalmente en los LDCGB, y más brevemente, en los linfomas transformados y en los LTP. El LDCGB y los LF 3B, aunque por sus características biológicas son considerados como entidades diferentes, pueden entenderse como estadios histológicos diferentes de la misma entidad, ya que tienen similares características clínicas y pronóstico, por lo que el manejo terapéutico de ambas entidades es el mismo.⁵⁷

Fundamento para el empleo de TAPH en linfomas la quimioterapia (QT) convencional cura un número limitado de pacientes con linfoma. En pacientes con LNH agresivo en los que falla la 1ª línea de QT (refractarios 5 o en recaída), la QT de rescate convencional ofrece resultados poco esperanzadores, ya que menos del 20 por ciento de los pacientes permanecen libres de enfermedad a largo plazo.⁵⁷

Por este motivo y teniendo en cuenta que los linfomas son enfermedades quimio-/radiosensibles, se empezaron a utilizar esquemas intensivos de tratamiento quimio-/radioterápico, siguiendo los principios del efecto dosis de QT/ respuesta tumoral establecidos por Frei&Canellos (1980). Estos regímenes se diseñaron de tal forma que la mielosupresión fuera la toxicidad limitante y, aunque no todos inducían mielosupresión permanente, se incluyó el rescate con células progenitoras hematopoyéticas (CPH) para reducir la duración de la pancitopenia.⁵⁸ Gracias al rescate con células progenitoras hematopoyéticas (CPH), la intensidad del tratamiento puede incrementarse significativamente, con la finalidad de superar la quimiorresistencia del clon maligno. Deben emplearse esquemas en los que la toxicidad limitante sea la mielosupresión con toxicidad hematológica tolerable

Así, los agentes quimioterápicos más útiles para un tratamiento intensivo son los alquilantes, por actuar independientemente de la fase del ciclo celular, y el etopósido y la citarabina, ya que su toxicidad dosis-limitante es hematológica. También puede emplearse la radioterapia (RT) corporal total, ya que su mecanismo de acción tampoco depende de la fase del ciclo celular y los linfomas son enfermedades relativamente radiosensibles.⁵⁸

El tratamiento intensivo seguido de rescate con CPH, denominado comúnmente trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH), comenzó a utilizarse en los años 70, y su uso se ha ido incrementando progresivamente. Con los avances producidos en la técnica del trasplante y en el tratamiento de soporte, actualmente pueden trasplantarse pacientes de hasta 70 o incluso más años.⁵⁹

V.1.16.1. Evolución y pronóstico.

Se podría confirmar, que de todas las enfermedades oncológicas, en especial los linfomas ha experimentado la evolución más rápida en cuanto a su enfoque terapéutico en las últimas décadas. La introducción de los fármacos ITKs como opción terapéutica, ha cambiado de forma radical los resultados en cuanto eficacia con altas probabilidades de supervivencias.⁶⁰

El acceso a diversas opciones terapéuticas a lo largo de los años, ha ido

acompañado del cambio en los objetivos finales en función del tratamiento utilizado, desde los primeros éxitos en conseguir RHC con la normalización del hemograma, pasando por alcanzar RCC y RMM, hasta el actual objetivo en alcanzar respuestas moleculares cada vez más profundas y tempranas.⁶⁰

V.1.17. Déficit de vitamina B12.

El déficit de vitamina B12 es un problema de salud pública relativamente común y conocido desde hace más de 100 años, siendo en su mayoría déficits subclínicos sin sintomatología clínica aparente. Según estudios estadounidenses recientes, aproximadamente el 6-8 por ciento de la población anciana presenta déficit clínico de cobalamina, llegando al 10-20 por ciento en los casos de déficit subclínico. Diferentes estudios epidemiológicos muestran una prevalencia en la población general del 20 por ciento en los países industrializados, que oscila entre el 5-60 por ciento, dependiendo de la definición de déficit considerada.⁶¹

V.1.17.1. Estructura, fuentes y recomendaciones de ingesta.

El término cobalamina se refiere a una familia de compuestos con una estructura determinada. De manera estricta, la vitamina B12 hace referencia a la cianocobalamina pero muchas otras cobalaminas presentan idénticas propiedades nutricionales, por lo que los términos cobalamina y vitamina B12 se consideran intercambiables. La vitamina B12 es una cobalamina que resulta de la unión asimétrica de 4 anillos pirrólicos, formando un grupo macrocíclico (núcleo corrina) en torno a un átomo central de cobalto (Co).⁶²

V.1.17.2. Metabolismo y funciones de la vitamina B12.

El metabolismo de la cobalamina es muy complejo y consta de diferentes etapas en las que cualquier alteración podría producir un posible déficit. Los acontecimientos que ocurren desde la absorción de la vitamina se representan asociados a las posibles causas de déficit. 18 La vitamina B12 se absorbe en el íleon distal. En la dieta se encuentra unida a proteínas, siendo liberada por la acidez y proteólisis gástrica. Posteriormente, se une a la proteína R (haptocorrina),

secretada por las glándulas salivales y esofágicas. En el duodeno el medio alcalino permite la liberación de la vitamina B12, uniéndose al factor intrínseco (FI), glicoproteína de unión específica.⁶³

La B12 se almacena en el hígado. Por esta razón, las manifestaciones de deficiencia se producen 3-6 años después de iniciada la deficiencia para sujetos con mecanismos de absorción normal sin ingesta de B12 o suplementos. En personas con absorción menos eficiente por atrofia gástrica, estas estimaciones se reducen a 2-4 años.⁶³

La absorción de vitamina B12 mediada por el FI es activa, muy eficiente y con un bajo nivel de saturación que se alcanza con dosis ingeridas de 2 µg. Cabe mencionar que existe también un mecanismo de transporte pasivo, independiente del FI y no saturable.

Se observan niveles de vitamina B12 falsamente bajos cuando hay deficiencia de folato, en el embarazo, tras administración de anticonceptivos orales y en mieloma múltiple. Por tanto, la causa de déficit más común a día de hoy es la malabsorción de cobalamina asociada a alimentos (food-bound cobalamin deficiency, FBCD), donde la liberación de la vitamina desde la comida ingerida se encuentra de alguna forma alterada. La gastritis autoinmune o anemia perniciosa es la causa de déficit severo más común a nivel mundial.⁶⁴

V. OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES.

Variable	Definición	Indicador	Escala
Edad	Periodo de tiempo que ha vivido un individuo desde su nacimiento. Se divide en cuatro periodos infancia, adolescencia ó juventud, madurez y senectud	17-25 26-35 36-45 > 45	Ordinal
Sexo	Características biológicamente determinadas relativamente invariables del hombre y la mujer	Masculino Femenino	Nominal
Ocupación	Conjunto de funciones, obligaciones y tareas que desempeña un individuo en su trabajo, oficio o puesto de trabajo.	Empleados Desempleado	Nominal
Hábitos tóxicos	Los hábitos tóxicos son una serie de comportamientos que hacen que te conviertas en una persona infeliz mediante tus rutinas	Café Tabaco Alcohol	Nominal
Estado civil	Condición conyugal ante la sociedad en el momento de la entrevista	Casado Soltero Viudos Unión libre	Nominal

Comorbilidades	Se refiere a enfermedades y / o a diversos trastornos que se añaden a la enfermedad inicial.	Hipertensión arterial (HTA) Diabetes mellitus Insuficiencia cardiaca Otros Ninguno	Nominal
Tipos de linfomas	El linfoma es un cáncer de una parte del sistema inmunitario llamado sistema linfático. Existen muchos tipos de linfoma. Un tipo se denomina enfermedad de Hodgkin. El resto se conoce como linfoma no Hodgkin. Los linfom	Linfoma de hodgkin Linfoma no hodgkin Linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) Linfoma folicular (LF) Linfomas T Periféricos Linfoma folicular G1 Linfoma folicular G2 Linfoma folicular G3 Linfoma de células pequeñas y grandes	Nominal
Tiempo de diagnostico	Es una magnitud física con la que medimos la duración o separación de acontecimientos. El tiempo permite ordenar los sucesos en secuencias, estableciendo un pasado, un futuro y un tercer conjunto de eventos ni pasados ni futuros respecto a otro	<5 5-10 11-15 >16	Ordinal
Régimen	Es el conjunto de	Si	Nominal

alimenticio	sustancias alimentarias que se ingieren formando hábitos o comportamientos nutricionales de los seres humanos y forma parte de su estilo de vida, proviene del término griego díaita que significa "modo de vida	No	
Nivel sérico de vitamina D al momento del diagnóstico y actual	Ayuda al cuerpo a absorber el calcio, que es esencial para la formación de huesos sanos.	<20ng/ml 20-30 ng/ml >30 ng/ml	Ordinal

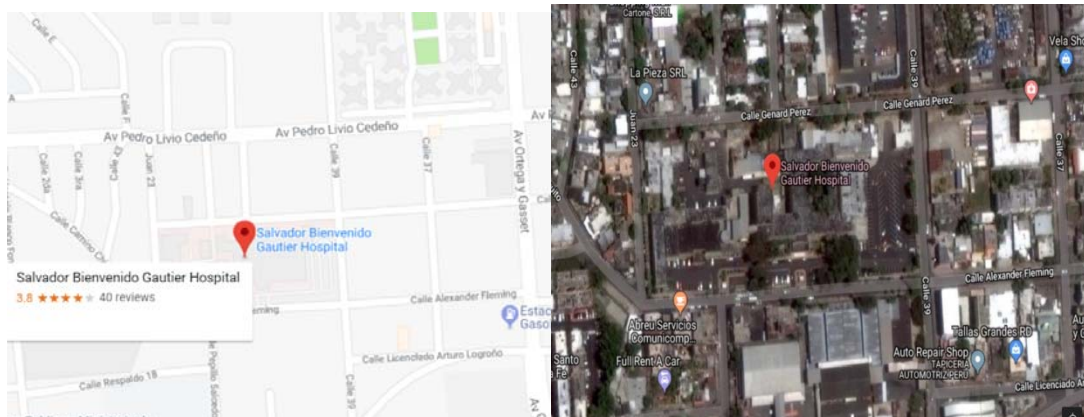
VI. DISEÑO METODOLÓGICO

VI.1. Tipo de estudio.

Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo, para determinar la frecuencia de déficit de Vitamina D en pacientes con linfoma que asisten al departamento de hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier. Noviembre 2017 Mayo 2018

VI.2. Demarcación geográfica.

El estudio se realizó en el Hospital Dr. Salvador B. Gautier, este se encuentra ubicado en, Av. Alexander Fleming Alexander Fleming esq. Pepillo Salcedo, Santo Domingo el cual está delimitado al norte por C/ Gernard Pérez, al Sur la C/ Alexander Fleming, al Este la C/ 23, y al Oeste la 39, en el Ensanche La Fe, el mismo pertenece a el Área IV de Salud de la Región Metropolitana. (Ver Mapa cartográfico y vista aérea).



Mapa cartográfico

Vista aérea

VI.3. Universo.

Estuvo constituido por los pacientes con diagnóstico linfomas por déficit de vitamina D en el área de hepatología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier en el periodo Noviembre 2017 Mayo 2018

VI.4. Muestra.

Estuvo constituida por 17 pacientes que presentaron linfomas por insuficiencia de vitamina D en el departamento de hepatología de dicho centro hospitalario.

VI.5. Criterios de inclusión.

1. Pacientes diagnosticados de linfomas con deficiencia de vitamina D
2. Pacientes que han respondido bien con el tratamiento aplicado.
3. Pacientes que aceptaron participar en dicha entrevista.
4. Pacientes con expediente completo.

VI.6. Criterios de exclusión.

1. Pacientes con deficiencia de vitamina D y con diagnóstico de linfomas
2. Pacientes que no autoricen su participación en dicho estudio
3. Pacientes con criterios de exclusión

VI.7. Instrumento de recolección de los datos.

Para la recolección de los datos se utilizó un formulario elaborado por la sustentante, la cual contiene 7 preguntas, 4 cerradas y 3 abiertas, donde se describe datos sociodemográficos: edad, sexo, nacionalidad; y datos de estudiantes con hemoglobinopatías estructurales tales como: antecedentes patológico personal y familiar, patrón electroforético, etc. (Ver anexo IV.2.2. Instrumento de recolección de datos).

VI.8. Procedimiento.

El formulario se llenó a partir de la entrevista realizada a los estudiantes más la realización de una electroforesis de hemoglobina capilar en un laboratorio clínico, los datos recolectados en los formularios serán llenados por la sustentante durante el período de la investigación bajo la supervisión de un asesor.

VI.9. Tabulación.

La información fue tabulada y computarizada e ilustrada en cuadros y gráficos para mejor interpretación y análisis de la misma utilizando medidas estadísticas apropiadas, tales como porcentajes.

VI.10. Análisis.

Se analizó por medio de frecuencias simples.

VI.11. Aspectos éticos.

El presente estudio se ejecutó con apego a las normativas éticas internacionales, incluyendo los aspectos relevantes de la Declaración de Helsinki y las pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS).³¹ El protocolo de estudio y los instrumentos diseñados para el mismo serán sometidos a la revisión del Comité de Ética de la Universidad, a través de la Escuela de Medicina y de la coordinación de la Unidad de Investigación de la Universidad, así como a la Unidad de Enseñanza del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, cuya aprobación será el requisito para el inicio del proceso de recopilación y verificación de datos.

Los mismos fueron manejados con suma cautela, e introducidos en las bases de datos creadas con esta información y protegidas por clave asignada y manejada únicamente por la investigadora. Todos los informantes identificados durante esta etapa serán abordados de manera personal con el fin de obtener su permiso para ser contactadas en las etapas subsecuentes del estudio.

Todos los datos recopilados en este estudio fueron manejados con el estricto apego a la confidencialidad. A la vez, la identidad de los/as contenida en los estudiantes fue protegida en todo momento, manejándose los datos que potencialmente puedan identificar a cada persona de manera desvinculada del resto de la información proporcionada contenida en el instrumento.

Finalmente, toda información incluida en el texto del presente anteproyecto, tomada en otros autores, fue justificada por su llamada correspondiente.

VII. RESULTADOS

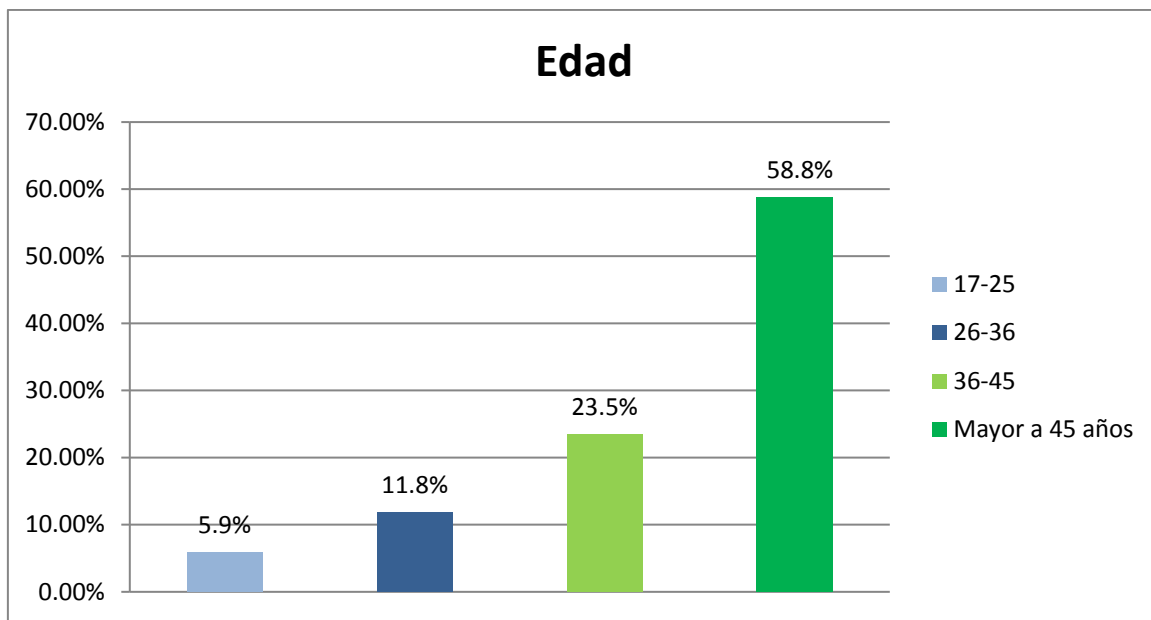
Cuadro 1. Frecuencia de déficit de vitamina D en pacientes con linfoma que asisten al departamento de hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier Noviembre 2017 Mayo 2018. Según edad.

Edad	Frecuencia	%
17-25	1	5.9
26-36	2	11.8
36-45	4	23.5
Mayor a 45 años	10	58.8
Total	17	100.0

Fuente: expediente clínico

El 58.8 por ciento de los pacientes eran mayores de 45 años, el 23.5 por ciento entre 36 a 45 años, el 11.8 por ciento entre 26 a 35 años y el 5.9 por ciento entre 17 a 25 años.

Gráfico 1. Frecuencia de déficit de vitamina D en pacientes con linfoma que asisten al departamento de hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier Noviembre 2017 Mayo 2018. Según edad.



Fuente: Cuadro 1.

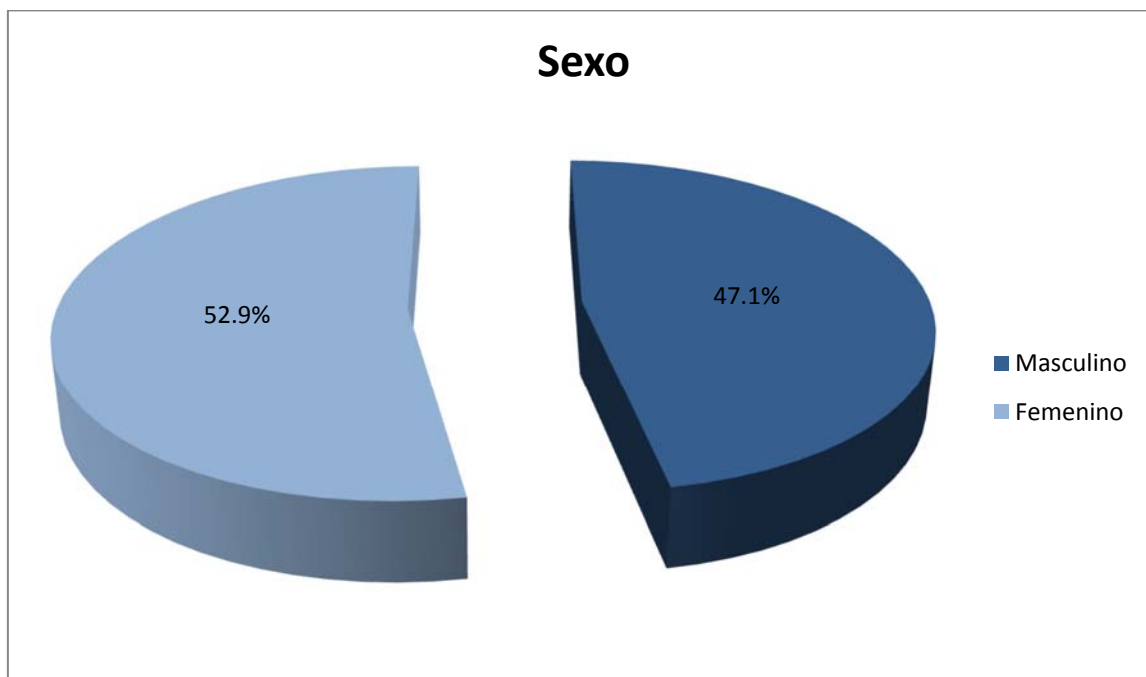
Cuadro 2. Frecuencia de déficit de vitamina D en pacientes con linfoma que asisten al departamento de hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier Noviembre 2017 Mayo 2018. Según sexo

Sexo	Frecuencia	%
Masculino	8	47.1
Femenino	9	52.9
Total	17	100.0

Fuente: expediente clínico

El 52.9 por ciento de los pacientes con linfoma eran del sexo femenino y el 47.1 por ciento masculino.

Gráfico 2. Frecuencia de déficit de vitamina D en pacientes con linfoma que asisten al departamento de hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier Noviembre 2017 Mayo 2018. Según sexo.



Fuente: Cuadro 2.

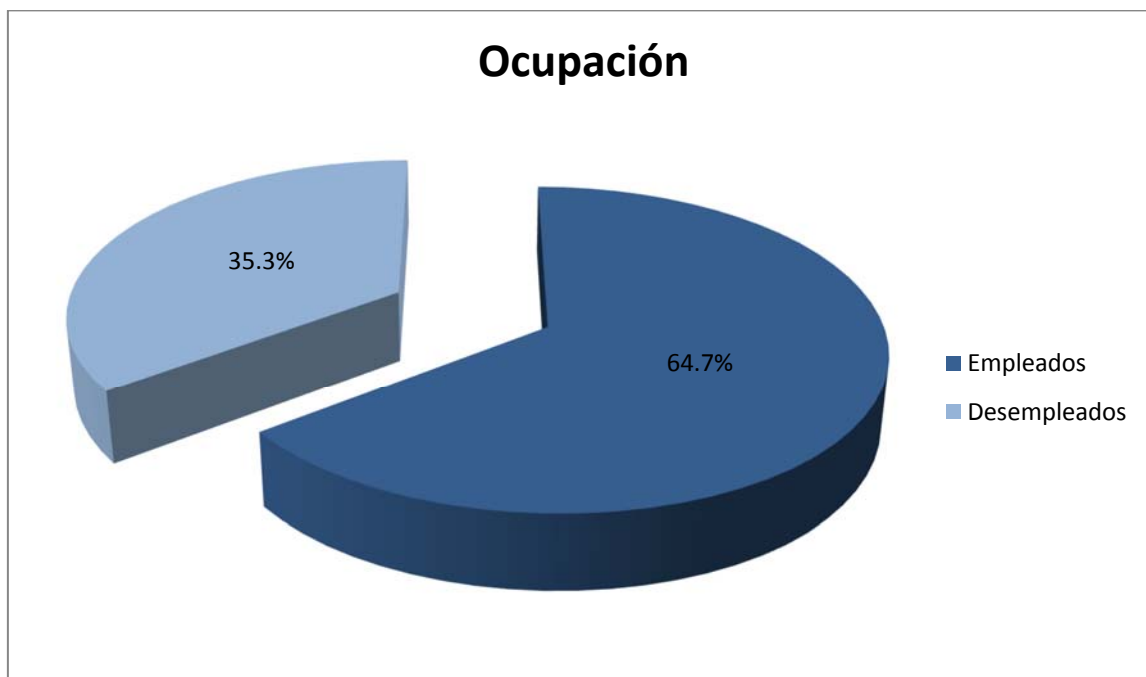
Cuadro 3. Frecuencia de déficit de vitamina D en pacientes con linfoma que asisten al departamento de hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier Noviembre 2017 Mayo 2018. Según ocupación.

Ocupación	Frecuencia	%
Empleados	11	64.7
Desempleados	6	35.3
Total	17	100.0

Fuente: expediente clínico

El 64.7 por ciento de los pacientes con linfoma eran Empleados y el 35.3 por ciento desempleos.

Gráfico 3. Frecuencia de déficit de vitamina D en pacientes con linfoma que asisten al departamento de hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier Noviembre 2017 Mayo 2018. Según ocupación.



Fuente: Cuadro 3.

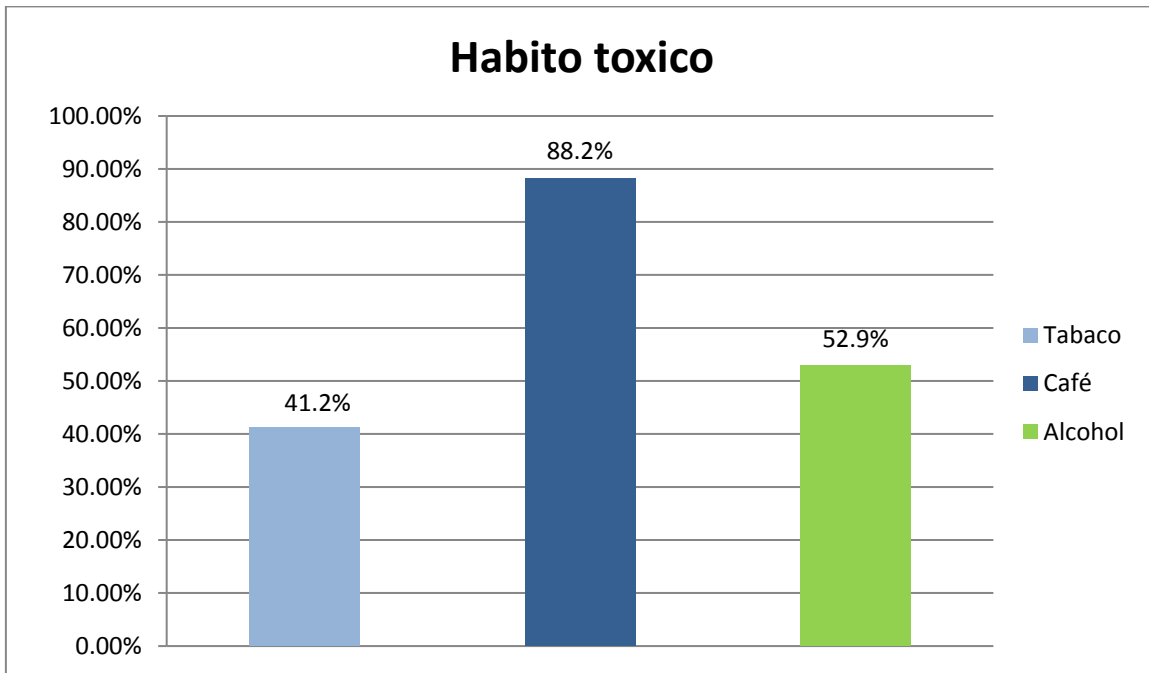
Cuadro 4. Frecuencia de déficit de vitamina D en pacientes con linfoma que asisten al departamento de hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier Noviembre 2017 Mayo 2018. Según Habito toxico

Habito toxico	Frecuencia	%
Tabaco	7	41.2
Café	15	88.2
Alcohol	9	52.9

Fuente: expediente clínico

El 88.2 por ciento de los pacientes con linfoma correspondieron un habito toxico de café, el 52.9 por ciento tabaco y el 41.2 por ciento alcohol.

Gráfico 4. Frecuencia de déficit de vitamina D en pacientes con linfoma que asisten al departamento de hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier Noviembre 2017 Mayo 2018. Según Habito toxico.



Fuente: Cuadro 4.

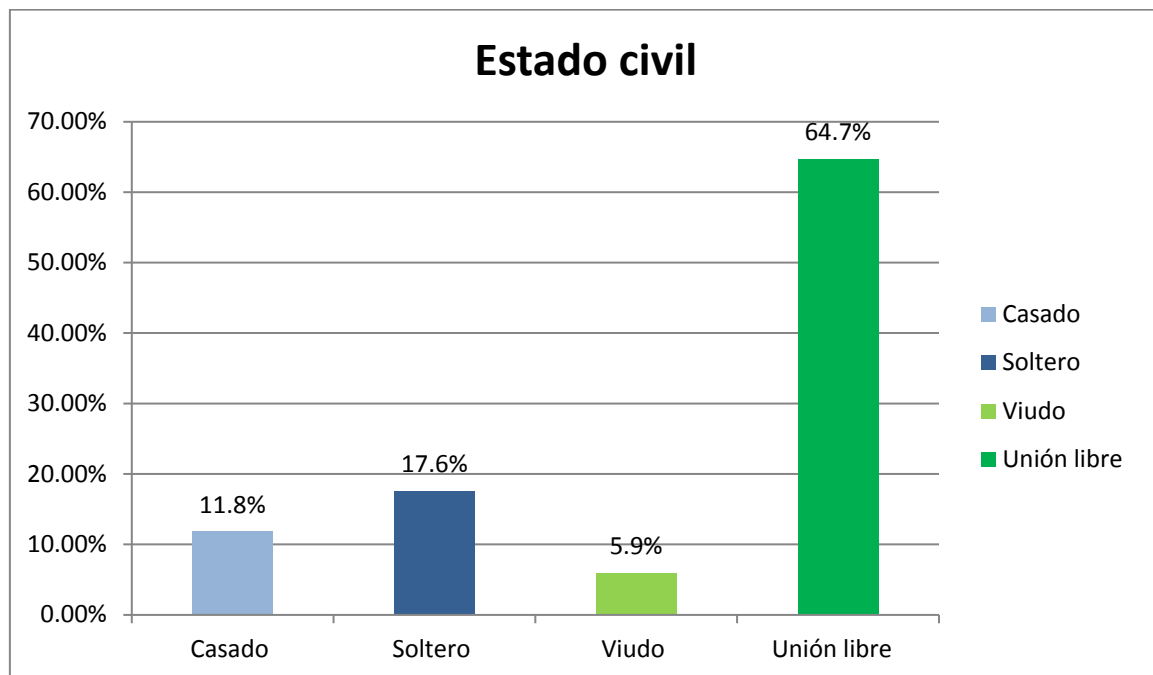
Cuadro 5. Frecuencia de déficit de vitamina D en pacientes con linfoma que asisten al departamento de hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier Noviembre 2017 Mayo 2018. Según estado civil

Estado civil	Frecuencia	%
Casado	2	11.8
Soltero	3	17.6
Viudo	1	5.9
Unión libre	11	64.7
Total	17	100.0

Fuente: expediente clínico

El 64.7 por ciento de los pacientes con linfoma eran de unión libre, el 17.6 por ciento soltero, el 11.8 por ciento casados y el 5.9 por ciento viudo.

Gráfico 5. Frecuencia de déficit de vitamina D en pacientes con linfoma que asisten al departamento de hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier Noviembre 2017 Mayo 2018. Según estado civil.



Fuente: Cuadro 5.

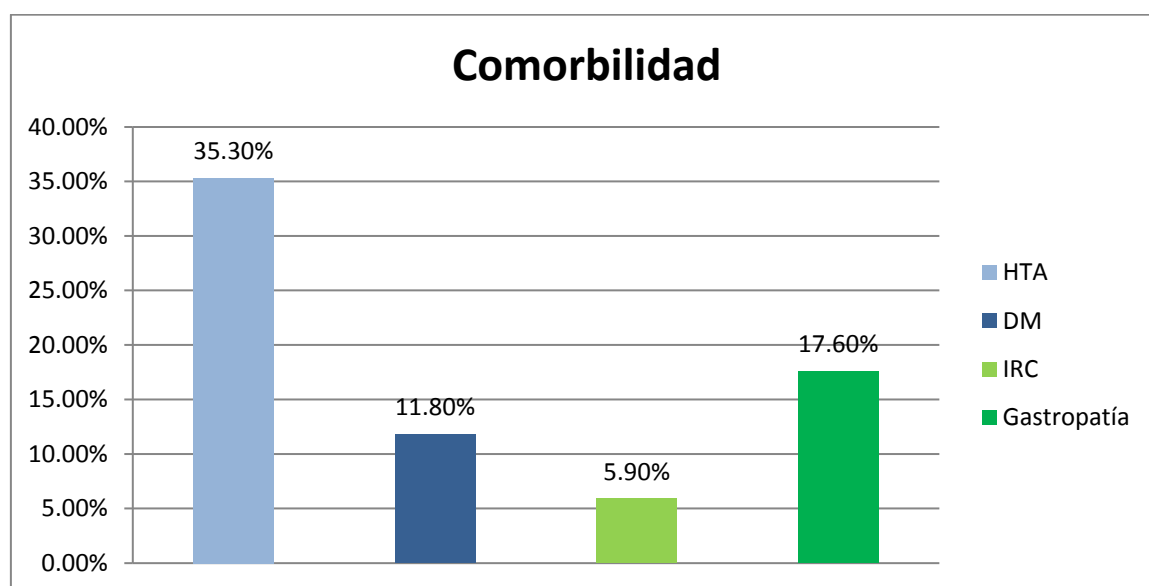
Cuadro 6. Frecuencia de déficit de vitamina D en pacientes con linfoma que asisten al departamento de hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier Noviembre 2017 Mayo 2018. Según Comorbilidad.

Comorbilidad	Frecuencia	%
HTA	6	35.3
DM	2	11.8
IRC	1	5.9
Gastropatía	3	17.6
Otros	1	5.9
Ninguno	4	23.5
Total	17	100.0

Fuente: expediente clínico

El 35.3 por ciento de los pacientes con linfoma según su comorbilidad fue HTA, el 17.6 por ciento gastropatías, el 11.8 por ciento DM, el 5.9 por ciento IRC y otros y el 3.5 por ciento ninguno.

Gráfico 6. Frecuencia de déficit de vitamina D en pacientes con linfoma que asisten al departamento de hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier Noviembre 2017 Mayo 2018. Según Comorbilidad.



Fuente: Cuadro 6.

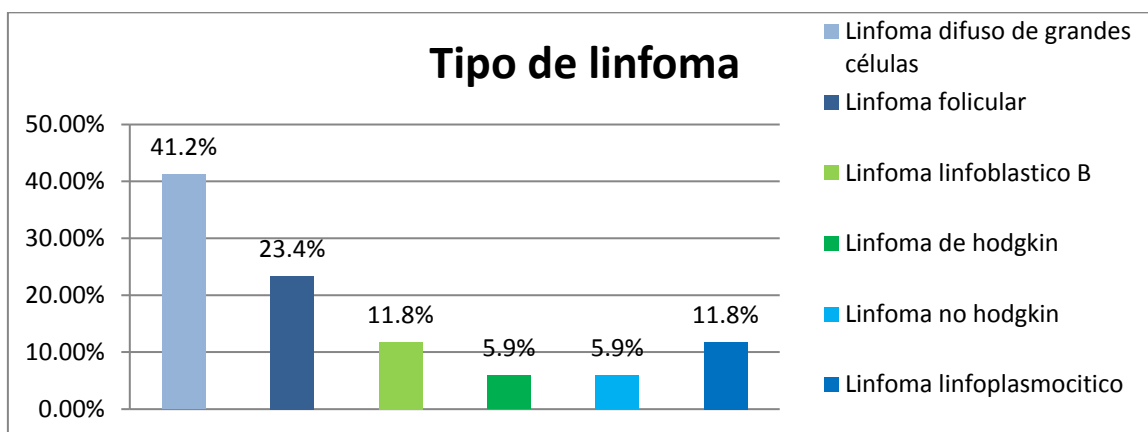
Cuadro 7. Frecuencia de déficit de vitamina D en pacientes con linfoma que asisten al departamento de hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier Noviembre 2017 Mayo 2018. Según tipo de linfoma.

Tipo de linfoma	Frecuencia	%
Linfoma difuso de grandes células	7	41.2
Linfoma folicular	4	23.4
Linfoma linfoblastico B	2	11.8
Linfoma de hodgkin	1	5.9
Linfoma no hodgkin	1	5.9
Linfoma linfoplasmocitico	2	11.8
Total	17	100.0

Fuente: expediente clínico

El 41.2 por ciento de los pacientes con linfoma según los tipos fue linfoma difuso de grandes células. El 23.4 por ciento linfoma folicular, el 11.8 por ciento linfoma linfoblastico B y linfoma linfoplasmocitico y el 5.9 por ciento linfoma de hodgkin y linfoma no hodgkin.

Gráfico 7. Frecuencia de déficit de vitamina D en pacientes con linfoma que asisten al departamento de hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier Noviembre 2017 Mayo 2018. Según tipo de linfoma.



Fuente: Cuadro 7.

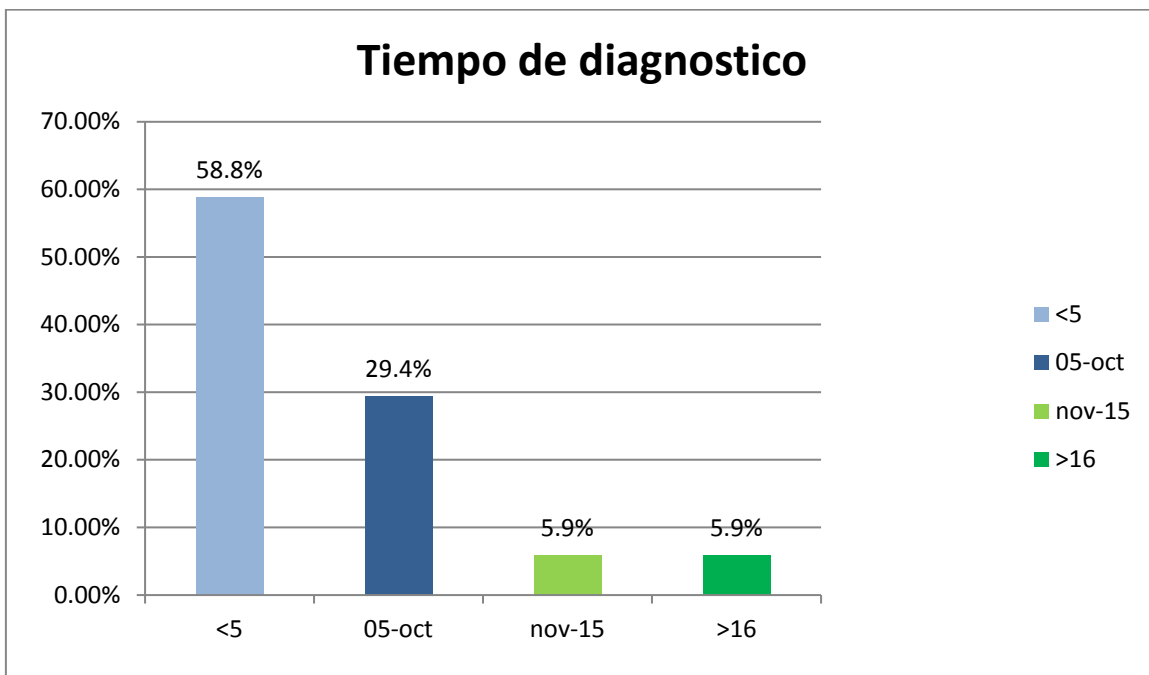
Cuadro 8. Frecuencia de déficit de vitamina D en pacientes con linfoma que asisten al departamento de hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier Noviembre 2017 Mayo 2018. Según tiempo de diagnóstico

Tiempo de diagnóstico	Frecuencia	%
<5	10	58.8
5-10	5	29.4
11-15	1	5.9
>16	1	5.9
Total	17	100.0

Fuente: expediente clínico

El 58.8 por ciento de los pacientes con linfoma su tiempo de diagnóstico fue menor <5, el 29.4 por ciento de 5-10 y el 5.9 por ciento de 11-15 y mayor de >16.

Gráfico 8. Frecuencia de déficit de vitamina D en pacientes con linfoma que asisten al departamento de hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier Noviembre 2017 Mayo 2018. Según tiempo de diagnóstico.



Fuente: Cuadro 8.

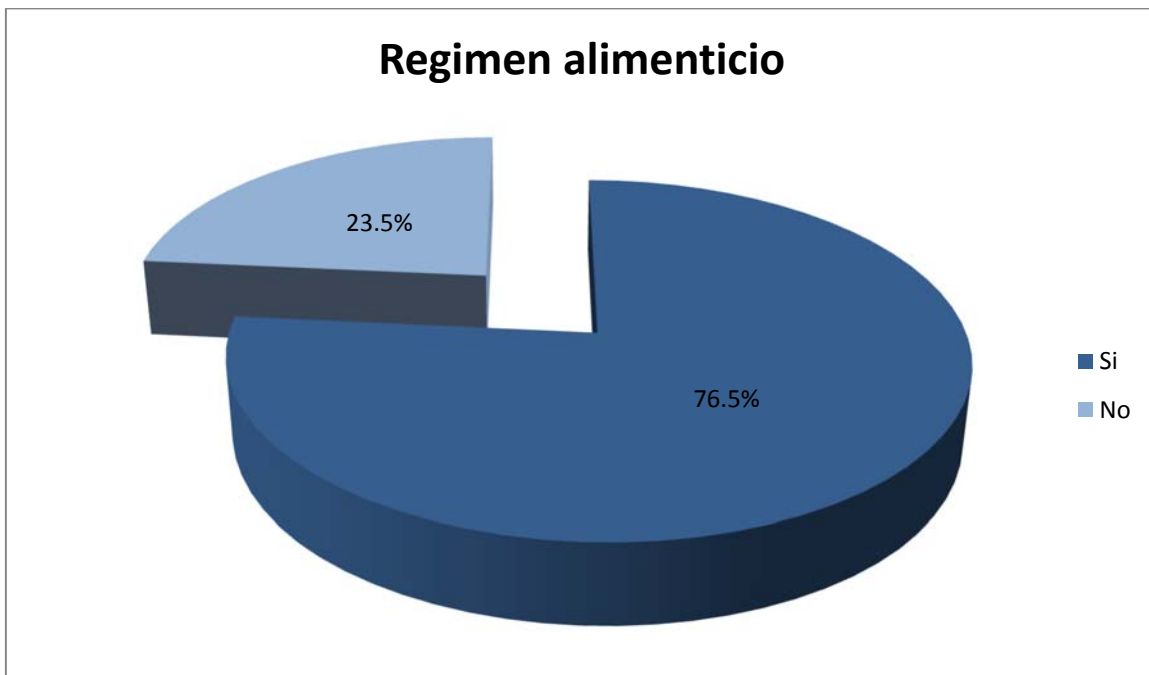
Cuadro 9. Frecuencia de déficit de vitamina D en pacientes con linfoma que asisten al departamento de hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier Noviembre 2017 Mayo 2018. Según régimen alimenticio.

Régimen alimenticio	Frecuencia	%
Si	13	76.5
No	4	23.5
Total	17	100.0

Fuente: expediente clínico

El 76.5 por de los paciente si tuvieron régimen alimenticio y el 23.5 por ciento no tuvieron.

Gráfico 9. Frecuencia de déficit de vitamina D en pacientes con linfoma que asisten al departamento de hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier Noviembre 2017 Mayo 2018. Según régimen alimenticio.



Fuente: Cuadro 9.

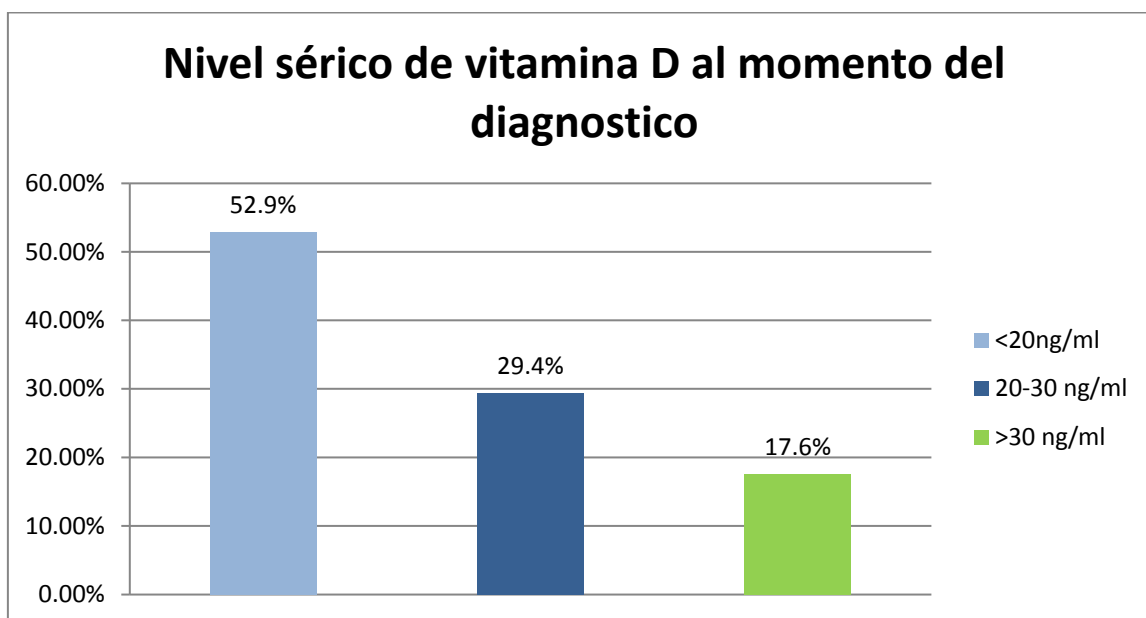
Cuadro 10. Frecuencia de déficit de vitamina D en pacientes con linfoma que asisten al departamento de hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier Noviembre 2017 Mayo 2018. Según nivel sérico de vitamina D al momento del diagnóstico

Nivel sérico de vitamina D al momento del diagnóstico	Frecuencia	%
<20ng/ml	9	52.9
20-30 ng/ml	5	29.4
>30 ng/ml	3	17.6
Total	17	100.0

Fuente: expediente clínico

El 52.9 por ciento de los pacientes con linfoma según su nivel sérico de vitamina D al momento del diagnóstico fue de <20ng/ml, el 29.4 por ciento de 20 a 30 ng/ml y el 17.6 por ciento de >30 ng/ml.

Gráfico 10. Frecuencia de déficit de vitamina D en pacientes con linfoma que asisten al departamento de hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier Noviembre 2017 Mayo 2018. Según nivel sérico de vitamina D al momento del diagnóstico.



Fuente: Cuadro 10

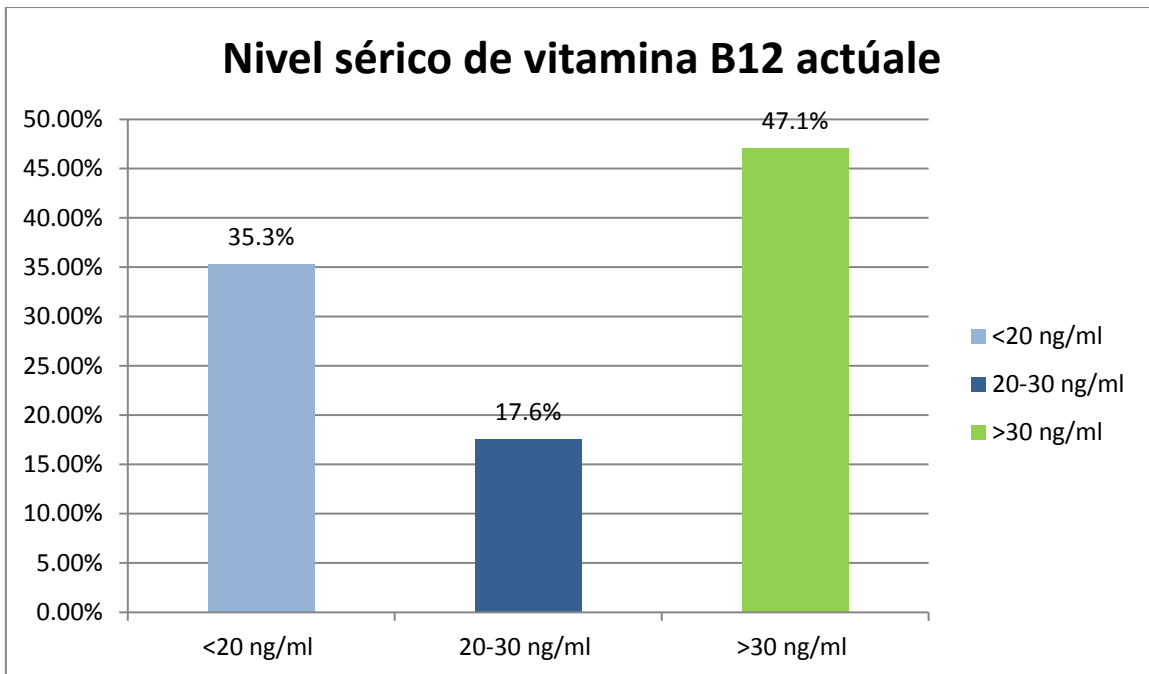
Cuadro 11. Frecuencia de déficit de vitamina D en pacientes con linfoma que asisten al departamento de hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier Noviembre 2017 Mayo 2018. Según nivel sérico de vitamina D actual.

Nivel sérico de vitamina D actual	Frecuencia	%
<20ng/ml	6	35.3
20-30 ng/ml	3	17.6
>30 ng/ml	8	47.1
Total	21	100.0

Fuente: expediente clínico

El 47.1 por ciento de los pacientes con linfoma según su nivel sérico de vitamina D actual fue de <30 ng/ml, el 35.3 por ciento <20 ng/ml, y el 17.6 por ciento de 20 a 30 ng/ml.

Gráfico 11. Frecuencia de déficit de vitamina D en pacientes con linfoma que asisten al departamento de hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier Noviembre 2017 Mayo 2018. Según nivel sérico de vitamina D actual.



Fuente: Cuadro 11.

VIII. DISCUSIÓN

El 58.8 por ciento de los pacientes eran mayores de 45 años. Relacionándose con el estudio realizado por Ana Belen Campos Ortiz., et al, en el Instituto del cáncer, Solca-Cuenca Ecuador en 2013. Donde el 43.6 por ciento de los pacientes tenían una edad mayor a los 65 años.

El 52.9 por ciento de los pacientes con linfoma eran del sexo femenino. No coincidiendo con el estudio realizado por Dra. Brenda Lizeth Acosta Maldonado, en el Instituto Nacional de Cancerología, México, D.F en 2013. Donde el 53.2 por ciento de los pacientes con linfoma eran masculinos.

El 88.2 por ciento de los pacientes con linfoma correspondieron un habito toxico de café. Coincidiendo con el estudio realizado por Ana Belen Campos Ortiz., et al, en el Instituto del cáncer, Solca-Cuenca Ecuador en 2013. Donde el 75.8 por ciento de los pacientes con linfoma consumían café.

El 35.3 por ciento de los pacientes con linfoma según su comorbilidad fue HTA. Coincidiendo con el estudio realizado por Dra. Brenda Lizeth Acosta Maldonado, en el Instituto Nacional de Cancerología, México, D.F en 2013. Donde el 40.2 por ciento de los pacientes con linfoma según su Comorbilidad fue HTA.

El 41.2 por ciento de los pacientes con linfoma según los tipos fue linfoma difuso de grandes células. Coincidiendo con el estudio realizado por Ana Belen Campos Ortiz., et al, en el Instituto del cáncer, Solca-Cuenca Ecuador en 2013. Donde el 69.3 por ciento de los pacientes presentaron linfoma difuso de grandes células.

El 58.8 por ciento de los pacientes con linfoma su tiempo de diagnóstico fue menor <5. Relacionándose con el estudio realizado por Dra. María José Rizo Salgado en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón G en 2014. Donde el 45.8 por ciento de los pacientes con linfoma su tiempo de diagnostico fue entre 1 a 6.

El 52.9 por ciento de los pacientes con linfoma según su nivel sérico de vitamina D al momento del diagnóstico fue de <20ng/ml. Relacionándose con el estudio realizado por M. Drake., et al, en el

IX. CONCLUSIONES

1. El 58.8 por ciento de los pacientes eran mayores de 45 años.
2. El 52.9 por ciento de los pacientes con linfoma eran del sexo femenino.
3. El 64.7 por ciento de los pacientes con linfoma eran empleados.
4. El 88.2 por ciento de los pacientes con linfoma correspondieron un hábito tóxico de café.
5. El 64.7 por ciento de los pacientes con linfoma eran de unión libre.
6. El 35.3 por ciento de los pacientes con linfoma según su comorbilidad fue HTA.
7. El 41.2 por ciento de los pacientes con linfoma según los tipos fue linfoma difuso de grandes células.
8. El 58.8 por ciento de los pacientes con linfoma su tiempo de diagnóstico fue menor <5.
9. El 76.5 por ciento de los pacientes si tuvieron régimen alimenticio.
10. El 52.9 por ciento de los pacientes con linfoma según su nivel sérico de vitamina D al momento del diagnóstico fue de <20ng/ml.
11. El 47.1 por ciento de los pacientes con linfoma según su nivel sérico de vitamina D actual fue de <30 ng/ml.

X. RECOMENDACIONES

- La identificación de factores de riesgo debe ser promovida, como hemos revisado existen asociaciones entre LNH y exposiciones a infecciones y a químicos por lo tanto determinar a tiempo el potencial riesgo mejorara el manejo de estos pacientes.
- La frecuencia de LNH aumenta con la edad, por lo que mecanismos de screening son necesarios.
- El estudio de este tipo de enfermedades es complejo y debe ser dinámico por lo que nuevas investigaciones son necesarias para comprenderla mejor.

XI. REFERENCIAS.

1. Chen S, Sun Y, Agrawal DK. Vitamin D deficiency and essential hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2015;9(11):885-901.
2. Berridge MJ. Vitamin D: a custodian of cell signalling stability in health and disease. *Biochem Soc Trans*. 2015; 43(3):349-5
3. Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl DA, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr*. 2014;11(1):23-45. 3.
4. Parfitt AM. Vitamin D and the pathogenesis of rickets and osteomalacia. *Vitamin D*. San Diego: Academic Press. 2016;56: 939-56.
5. Aguilar del Rey FJ. Protocolo de tratamiento de la deficiencia de vitamina D. *Med Clin(Barc)*.2014;142(3):125-131
6. Los niveles de vitamina D asociado con supervivencia en pacientes con linfoma. *Revista ABC Artículos libre*, 2016
7. Hoffman R, Benz E, Silberstein L. Hoffman: Hematology: Basic Principles and Practice. Chapter 79: Clinical manifestations, staging, and treatment of follicular lymphoma. 6th Ed. Saunders, 2012.
8. Swerdlow S, Campo E, Lee Harris N. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th Ed. International Agency for Research on Cancer, 2014.
9. Ernst, Daniel. Vitamina D en Linfomas; Medium member since Jan 2018.
10. M. Drake *et al*. Niveles de Vitamina D bajos se asocian a mal pronóstico en Linfomas, 2010.
11. Pfreundschuh, Michael., *et al*. La deficiencia de vitamina D afecta la citotoxicidad celular mediada por rituximab y el resultado de los pacientes con linfoma difuso de células B grandes tratados con rituximab pero no sin este. *J Clin Oncol*. 2014; 32 (29): 3242-8. doi: 10.120. Epub 2014.
12. Jennifer L. Kelly, Gilles Salles, Bryan Goldman, Richard I. Fisher, Pauline Brice, Oliver Press, Olivier Casasnovas, David G. Maloney, Pierre Soubeyran, Lisa Rimsza, Corinne Haioun, Luc Xerri, Michael LeBlanc, Hervé Tilly, and Jonathan W. Friedberg. Los niveles bajos de vitamina D en

- suero están asociados con la supervivencia inferior en el linfoma folicular: una evaluación prospectiva en estudios SWOG y LYSA J Clin Oncol 33:1482-1490. © 2015 by American Society of Clinical Oncology
13. Tait D. Shanafelt., *et al.* Insuficiencia de vitamina D y pronóstico en leucemia linfocítica crónica; Blood 2011; 117: 1492-1498; doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2010-07-295683>
 14. Florenzano, P.; *et al.* Evaluación sobre la prevalencia de déficit de VitD en pacientes con Linfomas; Rev Med Chile 2016; 144: 465-475.
 15. Matthew T. Drake, Matthew J. Maurer, Brian K. Enlace, Thomas M. Habermann, Stephen M. Ansell, Ivana N. Micallef. Insuficiencia de vitamina D y pronóstico en linfoma no Hodgkin. J Clin Oncol 28:4191-4198., 2010 by American Society of Clinical Oncology.
 16. Fatere Seyedalipour, Ava Mansouri, Mohammad Vaezi, Kheirollah Gholami, Molouk Hadjibabaie, Ardeshir Ghavamzadeh. Alta prevalencia de deficiencia de vitamina D en pacientes con leucemia mieloide aguda recién diagnosticada y su resultado adverso Revista Internacional de Hematología-Oncología e Investigación de Células Madre 2017. 11 (3): 209-216.
 17. Stabler, S.P. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. New England Journal of Medicine 2013; 368: 149–160.
 18. Gómez Codina J, Pastor Borgoñón M. Linfomas no hodgkinianos. En: Cortés-Funes H, Colomer Bosch R. Tratado de Oncología. Barcelona: Permanyer; 2009. p: 589-614
 19. A.S Jack. The classification of lymphomas: a new beginning or the end of an era? Eur J Nucl Med Mol Imaging1; 30: 13-17.
 20. J.L Carreras, L. Lapeña, C. Asensio. PET en oncología. Nova Sidonia Oncología Hematología, 2012; p. 251-275.
 21. Gutierrez A, Dr. Mejia J. Sociedad de Salud de Panama. Epidemiologia descriptiva de las neoplasias malignas en niños; Disponible en: www.scielosp.org (Accesado en Mayo 2011
 22. Ministerio de Salud Pública. Incidencia por cáncer en Cuba, 2010. Anuario Estadístico de Salud 2010 [internet]. La Habana: Dirección Nacional de

- Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2011 abr. [citado 19 abr. 2012]. Disponible en: <http://files.sld.cu/dne/files/2011/04/anuario-2010-e-sin-graficos1.pdf>.
23. Zarate, E. 2003. Cáncer. (en línea). Consultado 29 feb. 2004. Disponible en <http://www.visionveterinaria.com/articulos/86.htm>
 24. Quintos, L. 2001. Oncología clínica en pequeños animales. (en línea). Consultado 22 feb. 2004. Disponible en <http://www.portalveterinaria.com/sections.php?op=viewarticle&artid=35>
 25. Lenz, G.; Staudt, L. M. Aggressive lymphomas. *N Engl J Med*, v. 362, n. 15, p. 1417-29, Apr 2010.
 26. Hoffman R, Benz E, Silberstein L. Hoffman: Hematology: Basic Principles and Practice. Chapter 83: Clinical manifestations, staging, and treatment of follicular lymphoma. 6th Ed. Saunders, 2014.
 27. Swerdlow S, Campo E, Lee Harris N. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th Ed. International Agency for Research on Cancer. 2013.
 28. Gómez Codina J. Definición. En: Linfomas B y T. Biología, clínica y tratamiento. Madrid: IDEPSA 2015; 19-20.
 29. Shipp MA, Mauch PM, Harris NL. Non-Hodgkin's Lymphomas. En: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer: principles and practice of Oncology. Filadelfia: Lippincott-Raven, 2015; 2165-2220.
 30. Labardini Méndez JR, Cervera Ceballos E. et al. Oncoguía Linfoma no hodgkin. Mexico, DF. INCAN. 2012.
 31. World Health Organization (WHO). Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th Edition. 2013.
 32. Robins y Cotran. Patología estructural y funcional. 8° edición. Editorial ELSEVIER. 2014.
 33. Rohatiner A. Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma. *Ann Oncol* 2014; 5: 394-400.

34. Lister TA, Crowder D, Sutcliffe S et al. Reports of a Committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Costwolds Meeting. *J Clin Oncol* 2012; 7: 1630-1636.
35. Janicek M, Kaplan W, Neuberg D, Canellos GP, Shulman LN, Shipp MA. Early restaging gallium scans predict outcome in poor prognosis patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated with high-dose CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 2013; 15: 1631-1637.
36. Hiddemann W, Longo DL, Coiffier B, Fisher IR, Cabanillas F, Cavalli F, Nadler LM, DeVita VT, Lister TA, Armitage JO. Lymphoma classification-The gap between biology and clinical management is closing. *Blood* 2013; 88: 4085-89.
37. Miller TP, LeBlanc M, Grogan TM, Fisher R. Follicular lymphomas : do histologic subtypes predict outcome ?. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 2015; 11: 893-918.
38. Grogan TM, Miller TP, Fisher TR. A Southwest Oncology Group perspective on the Revised European-American Lymphoma Classification. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 2014; 11: 819-846.
39. Melnyk A, Rodríguez A, Pugh WC, Cabanillas F. Evaluation of the Revised European-American Lymphoma Classification confirms the clinical relevance of immunophenotype in 560 cases of aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 2011; 89: 4514-4520.
40. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. Effect of age on the characteristics and clinical behavior of non-Hodgkin's lymphoma patients. *Ann Oncol* 2013; 8: 973-978.
41. Levine AM. Lymphoma in the setting of Human Immunodeficiency Virus Infection. En : Canellos G, Lister TA, Sklar JL, eds. *The lymphomas*. Philadelphia : WB. Saunders Company, 2013; 507-522.
42. Seymour JF, Talpaz M, Cabanillas F, Wetzler M, Kurzrock R. Serum interleukin-6 levels correlate with prognosis in diffuse large-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2015; 13: 575-582.

43. Rohatiner A, Lister TA. Follicular lymphoma. En: Canellos G, Lister TA, Sklar JL, eds. The lymphomas. Filadelfia: WB. Saunders Company, 2011; 371- 387.
44. Piro LD. Purine nucleoside therapy of low-grade follicular lymphoma. *Annals of Oncology* 2016; 7 (suppl 6): s41-s47
45. Maloney DG, Grillo-López AJ, Bodkin DJ, et al. IDEC-C2B8 : results of a phase I multiple-dose trial in patients with relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2017; 15: 3266-3274.
46. Horning SJ. High-dose therapy and transplantation for low-grade lymphoma. *Hematology/ Oncology Clinics of North America* 1997; 11: 919- 935.
47. Jaffe, E. S. Hematopathology. Saunders/Elsevier, 201.
48. Molyneux, E. M. et al. Burkitt's lymphoma. *Lancet*, v. 379, n. 9822, p. 1234-44, Mar 2012.
49. SHCE S. WHO classification of Tumours and Haematopoietic and Lymphoid Tissues. In: Harris NL PS, Stein H, Thiele J, Vardiman JW, editor. Lyon, France.: IARC; 2013.
50. Weisenburger DD, Savage KJ, Harris NL, Gascoyne RD, Jaffe ES, MacLennan KA, et al. Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: a report of 340 cases from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. *Blood*. 2013;117(12):3402-8.
51. Gallamini A, Stelitano C, Calvi R, Bellei M, Mattei D, Vitolo U, et al. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. *Blood*. 2014;103(7):2474-9
52. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol* 2014 Aug;16:2780-2795.
53. Park S, Lee J, Ko YH, et al. The impact of Epstein-Barr virus status on clinical outcome in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2015 Aug 1;110:972-978.

54. Hummel M, Anagnostopoulos I, Korbjuhn P, et al. Epstein-Barr virus in B-cell non-Hodgkin's lymphomas: unexpected infection patterns and different infection incidence in low- and highgrade types. *J Pathol* 2014. Mar;175:263-271.
55. Gang AO, Strom C, Pedersen M, et al. R-CHOEP-14 improves overall survival in young high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma compared with R-CHOP-14. A population-based investigation from the Danish Lymphoma Group. *Ann Oncol* 2012 Jan;23:147-153.
56. Nabhan C, Mehta J. Diffuse large B-cell lymphoma: is there a place for autologous hematopoietic stem cell transplant in first remission in the era of chemo-immunotherapy? *Leuk Lymphoma* 2012 Oct;53:1859-1866.
57. Hiddemann W, Longo DL, Coiffier B, et al. Lymphoma classification--the gap between biology and clinical management is closing. *Blood*. 1996 Dec 1;88(11):4085-9.
58. Vose JM, Armitage JO. Bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphomas. En: margrath IT (ed). *The non Hodgkins Lymphomas*. 2nd edition Arnold: Londres 1997, pp: 723-37.
59. Mink SA, Armitage JO. High-dose therapy in lymphomas: a review of the current status of allogenic and autologous stem cell transplantation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Oncologist*. 2012;5:247-5
60. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, Jerald PR, Branford S, Hughes T et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2017 Mar 9;376(10):917-927.
61. Carmel R. Biomarkers of cobalamin (vitamin B-12) status in the epidemiologic setting: a critical overview of context, applications, and performance characteristics of cobalamin, methylmalonic acid, and holotranscobalamin II. *Am J Clin Nutr* 2011; 94: 348S-358S.
62. Forrellat-Barrios M, Gomis-Hernandez I, Gautier-Du Defaix H. Vitamina B12: metabolismo y aspectos clínicos de su deficiencia. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2012; 15: 159-174.

63. Brito A, Hertrampf E, Olivares M, Gaitán D, Sánchez H, Allen L, y cols.
Folatos y vitamina B12 en la salud humana. Rev Med Chile 2012; 140:
1464-1475.
64. Stabler SP. Vitamin B12 deficiency. N Eng J Med 2013; 368: 149-60.

XII. ANEXOS.

XII.1. Cronograma

Variables	Tiempo: 2017-2018	
Selección del tema	2017-2018	Julio
Búsqueda de referencias		Julio
Elaboración del anteproyecto		Julio
Sometimiento y aprobación del anteproyecto		Agosto
Ejecución de las encuestas		Agosto
Tabulación y análisis de la información		Septiembre
Redacción del informe		Septiembre
Revisión del informe		Septiembre
Encuadernación		Octubre
Presentación		Noviembre

XII.2. Instrumento de recolección de datos.

FRECUENCIA DE DEFICIT DE VITAMINA B12 EN PACIENTES CON SINDROME MIELOPROLIFERATIVOS CRONICOS QUE ASISTEN AL DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGIA DEL HOSPITAL DR SALVADOR BIENVENIDO GAUTIER NOVIEMBRE 2017- MAYO 2018

Formulario N° _____

Fecha _____

1. Edad: 17-25 _____ 26-35 _____ 36-45 _____ > 45 _____
2. Sexo: Masculino _____ Femenino _____
3. Ocupación: empleado _____ Desempleado _____
4. Hábitos tóxicos: Café _____ Tabaco _____ Alcohol _____ Sustancias prohibidas _____ Hooka _____
5. Estado civil: Casado _____ Soltero _____ Unión libre _____ Vuido/a _____
6. Comorbilidades: Hipertensión arterial (HTA) _____ Diabetes mellitus _____ Insuficiencia cardiaca _____ Otros _____ Ninguno _____
7. Tipos de linfomas: Linfoma de hodgkin _____ Linfoma no hodgkin _____ Linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) _____ Linfoma folicular (LF) _____ Linfomas T Periféricos _____ Folicular G1 _____ Folicular G2 _____ Folicular G3 _____ Linfoma de células pequeñas y grandes _____
8. Tiempo de diagnostico: <5 _____ 5-10 _____ 11-15 _____ >16 _____
9. Régimen alimenticio: Si _____ No _____
10. Nivel sérico de vitamina D al momento del diagnostico: <20ng/ml _____ 20-30 ng/ml _____ >30 ng/ml _____
11. Nivel sérico de vitamina D actual: <20ng/ml _____ 20-30 ng/ml _____ >30 ng/ml _____

XII.3. Costos y recursos.

1. Humanos			
<ul style="list-style-type: none"> • 1 sustentante • 1 asesor (metodológico y clínico) • Personas que participaron en el estudio 			
2. Equipos y materiales	Cantidad	Precio	Total
Papel bond 20 (8 1/2 x 11)	1 resmas	80.00	80.00
Papel Mistique	1 resmas	180.00	180.00
Lápices	2 unidades	5.00	10.00
Borras	2 unidades	10.00	20.00
Bolígrafos	3 unidades	10.00	30.00
Sacapuntas	2 unidades	5.00	10.00
Computador Hardware: Pentium III 700 Mhz; 128 MB RAM; 20 GB H.D.;CD-ROM 52x Impresora HP 932c Software: Microsoft Windows XP Microsoft Office XP MSN internet service Presentación: Sony SVGA VPL-SC2 Digital data projector Cartuchos HP 45 A y 78 D			
Calculadoras	2 unidades	75.00	150.00
		600.00	1,200.00
3. Información			
Adquisición de libros Revistas Otros documentos Referencias bibliográficas (ver listado de referencias)			
4. Económicos*			
Papelería (copias)	1000 copias	1.00	1000.00
Encuadernación	12 informes	80.00	960.00
Alimentación			1,200.00
Transporte			5,000.00
Inscripción al curso			2,000.00
Inscripción del anteproyecto			
Inscripción de la tesis			
Imprevistos			
Total			\$11,840.00

* Los costos totales de la investigación fueron cubiertos por el sustentante.

XII.4. Evaluación

Sustentante:

Dra. Arleni Altagracia Castillo

Asesores

Dra. Claridania Rodríguez Berroa

Dra. Deniss Díaz Tavares

Autoridades:

Dr. Cesar Augusto Matos Moronta
Jefe Departamento de Hematología

Dra. Esmedaly Romero
Coordinadora de la Residencia

Dr. John González
Jefe de Enseñanza e investigaciones científicas

Dr. William Duke
Decano Facultad de Ciencias de la Salud

Fecha de presentación: _____

Calificación: _____