






Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

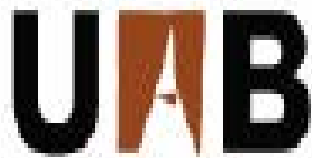
**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BARCELONA**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de Medicina**



**Universitat Autònoma  
de Barcelona**

**Comorbilidad como factor predisponente a fiebre  
neutropénica o infección documentada en los pacientes con  
linfoma sometidos a tratamiento con quimioterapia.**

Tesis para optar al grado de

**Doctor en Medicina**

Programa de Doctorado en Medicina

Presentada por:

***Ana Jaqueline Bañuelos Ávila***

Bajo la supervisión de los Doctores en Medicina:

***DIRECTOR Y TUTOR: Jaume Alijotas Reig***

***CO-DIRECTORA: Isabel Ruiz Camps***

***TUTOR: Vicent Fonollosa Pla***

Barcelona, España, Junio del 2018

**JAUME ALIJOTAS REIG, Doctor en Medicina y Profesor Agregado, ISABEL RUIZ CAMPS Doctora en Medicina y Profesora Asociada y VICENT FONOLLOSA PLA Catedrático en Medicina, todos del Departamento de Medicina (Facultad de Medicina) de la Universitat Autònoma de Barcelona,**

**CERTIFICAN: Que el trabajo de investigación clínica “La comorbilidad como factor predisponente a sufrir fiebre neutropénica o infección documentada en pacientes con linfoma sometidos a tratamiento con quimioterapia” ha sido realizado en el Servicio de Hematología del Hospital Universitario Vall d’Hebron de Barcelona y en el Servicio de Hematología del Antiguo Hospital Civil de Guadalajara en México, bajo nuestra dirección y supervisión reuniendo, a nuestro entender, todos los requisitos para poder ser presentada y defendida ante tribunal a fin de obtener el grado de Doctor en Medicina.**

**Prof. Jaume Alijotas-Reig, MD, PhD**

**Prof. Isabel Ruiz Camps, MD, PhD**

**Director y Tutor**

**Co-Directora**

**Prof. Vicent Fonollosa Pla, MD, PhD**

**Tutor**

**Barcelona, Junio de 2018**

## ÍNDICE

	Página
Índice	3
Siglas y abreviaturas	4
I. Resumen	6
II. Introducción	8
III. Marco teórico	10
1. Definición	10
2. Clasificación	12
3. Epidemiología	14
4. Etiología	15
5. Diagnóstico	17
6. Estadificación	24
7. Tratamiento	27
8. Pronóstico	34
9. Escalas pronósticas	36
9.1.1. Índice Pronóstico Internacional	36
9.1.2. Índice de Comorbilidad de Charlson	37
9.1.3. CIRS	40
9.1.4. ECOG	41
10. Fiebre y neutropenia	42
10.1. Clasificación	43
10.2. Factores de riesgo	43
10.3. Neutropenia febril	43
10.4. Infección y neutropenia	44
11 Factores estimulantes de colônias	48
IV. Justificación	50
V. Hipótesis y Objetivos	51
VI. Material y métodos	52
VII. Obligaciones regulatorias y éticas	57
VIII. Consideraciones prácticas	58
IX. Resultados	59
X. Discusión	75
XI. Conclusiones	81
XII. Lineas de investigación a futuro	82
XIII. Bibliografía	83
XIV. Anexos	99

## SIGLAS Y ABREVIATURAS

*ABC* Células B Activadas.

*ABVD* Adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbacina.

*ACVBP-R* Doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, bleomicina, prednisona y rituximab.

*ADN* Ácido desoxirribonucleico.

*ALK* Linfoma anapásico cinasa.

*ARN* Ácido ribonucleico.

*ASCO* Sociedad Americana de Oncología.

*BCL* Linfoma de células B.

*BEACOPP* Bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbacin, prednisona.

*BSAP* Proteína activadora específica de células B.

*CAN* Conteo absoluto de neutrófilos.

*CD* Marcador "Cluster disease".

*CEOP-R* Ciclofosfamida, etopósido, vincristina, prednisona, rituximab.

*CEPP* Ciclofosfamida, etopósido prednisona, procarbacin.

*CFU-G* Unidades de crecimiento formadoras de granulocitos.

*CGB* Centro germinal B.

*CHOP* Ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona.

*CHOP-R* Ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona y rituximab.

*CIRS* Escala de valoración acumulativa de enfermedades.

*DLCBL* Linfoma de células grandes B.

*EBV* Virus Epstein Barr.

*ECOG* Escala del Grupo Cooperativo Oncológico del Oriente.

*EORTC* Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer.

*EPOCH-R* Etopósido, doxorubicina, vincristina, rituximab.

*ESHAP* Etopósido, metilprednisolona, citarabina, cisplatino.

*ESMO* Sociedad Europea de Oncología Médica.

*FDG* Fluorodesoxiglucosa.

*FISH* Hibridización fluorescente in situ.

*FLIPI* Índice Pronóstico Internacional del Linfoma Folicular.

*FN* Fiebre neutropénica.

*FNA* Aguja de aspiración fina.

*FOD* Fiebre de origen desconocido.

*GCB* Células B centro germinales.

*G-CSF* Factores estimulantes de colonias de granulocitos.

*GCVP-R* Gemcitabina, ciclofosfamida, vincristina, prednisona, rituximab.

*GDP* Gemcitabina, dexametasona, cisplatino.

*GemOx* Gemcitabina, oxaliplatino.

*GEP* Perfil de expresión genética.

*GHS* Grupo de Estudio Aleman del Hodgkin.

*Gy* Gray (Unidad de radiación).

*HHV-8* Virus Herpes Humano tipo 8.

*HLA* Antígeno leucocitario humano.

*HTLV* Virus linfotrófico humano tipo T.

*ICC* Índice de Comorbilidad de Charlson.

*ICCa* Índice de Comorbilidad de Charlson ajustado por edad.

*ICE* Ifosfamida, carboplatino, etopósido.

*ID* Infección documentada.

*IDSA* Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América.

*Ig* Inmunoglobulinas.

*IPI* Índice Pronóstico Internacional.

*ITB* Infección de tejidos blandos.

*LDH* Lactato deshidrogenasa.

*LDHL* Linfoma clásico con depleción de Linfocitos.

*LLA* Leucemia linfoblástica aguda.

*LH* Linfoma de Hodgkin.

*LnH* Linfoma no Hodgkin.

*MALT* Linfoma de la zona marginal asociado a mucosas.

*MASCC* Índice de Riesgo de la Asociación Multinacional para Cuidados de Soporte en Cáncer.

*MCHL* Linfoma clásico de celularidad mixta.

*MO* Médula osea.

*NCCN* Red Nacional Integral de Cáncer.

*NK* Células asesinas naturales.

*NSHL* Linfoma clásico escleroso nodular.

*OMS* Organización Mundial de la Salud.

*PAX 5* Gen "Paired box 5".

*PCR* Proteína C reactiva.

*PET-CT* Tomografía por emisión de positrones integrada con tomografía computarizada.

*QT* Quimioterapia.

*REAL* Revised European American Lymphoma.

*RECIL* Criterios de evaluación de respuesta en linfoma.

*RR* Riesgo relativo.

*RT* Radioterapia.

*SNC* Sistema nervioso central.

*SV* Supervivencia.

*TAC* Tomografía axial computarizada.

*TACPH* Trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas.

*TB* Tuberculosis.

*TCR* Receptor de células T.

*VIH* Virus de inmunodeficiencia humana.

*VSG* Velocidad de sedimentación globular.

## I. ABSTRACT

**Background:** Treatment with chemotherapy of patients with lymphoma may be hindered by the presence of febrile neutropenia (FN) or infection (ID) limiting dose or duration of the chemotherapy cycles and diminishing effectiveness of the same.

**Objective:** To identify factors that may be related to the presence of FN or ID in patients with lymphoma who receive intermediate and high myelosuppressive chemotherapy regimens.

**Material and methods:** We reviewed the records of 220 patients with Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma treated with intermediate and high myelosuppressive chemotherapy at the Vall d'Hebron Hospital in Spain and at the Antiguo Hospital Civil de Guadalajara in Mexico.

**Results:** The frequency of at least one episode of FN was 23% and for ID 37%. Risk factors associated with the appearance of FN were hemoglobin level (OR 2.4, 95% CI 1.1-5.3, p 0.013), kidney disease (p 0.000) and highest scores in the IPI, Charlson and Charlson modified by age scales. Risk factors related with the appearance of ID were age (OR 1.02, 95% CI 1.002-1.042, p 0.032), hemoglobin level (OR 0.7, 0.5-0.9, p 0.003) duodenal peptic ulcer (OR = 4.4, CI 95% 1.02-19.1, p 0.047) and the highest scores on the IPI, Charlson and Charlson modified by age scales. The 76% of the patients received granulocyte colony stimulating factors (G-CSF), this protected them significantly from the presence of FN in the first cycle of chemotherapy (OR 0.26, 95% CI 0.079-0.86, p 0.024), especially to the group of patients aged 65 and older (OR 0.77, 95% CI 0.68-0.89, p 0.007).

**Conclusions:** This study shows that it is possible to identify more precisely patients with higher risk of developing FN or ID, which allows us to perform strategies to reduce this risk, such as prophylaxis with G-CSF or antibiotic therapy.

## RESUMEN

**Antecedentes:** En el tratamiento con quimioterapia de pacientes con linfoma, la fiebre neutropénica (FN) y la infección documentada (ID) pueden limitar la dosis o duración de los ciclos de quimioterapia disminuyendo la efectividad de la misma.

**Objetivo:** Identificar factores que pueden relacionarse con la presencia de FN o ID en pacientes con linfoma que reciben regímenes de quimioterapia mielosupresora intermedia y alta.

**Material y métodos:** Se revisaron los expedientes de 220 pacientes con linfoma Hodgkin y no Hodgkin tratados con quimioterapia mielosupresora intermedia y alta en el Hospital Vall d'Hebron en España y en el Antiguo Hospital Civil de Guadalajara en México.

**Resultados:** La frecuencia de al menos un episodio de FN fue de 23% y para ID de 37%. Los factores de riesgo asociados con la aparición de FN fueron el nivel de hemoglobina (OR 2.4, IC 95% 1.1-5.3, p 0.013), la enfermedad renal (p 0.000) y los puntajes más altos en las escalas IPI, Charlson y Charlson modificada por edad. Los factores de riesgo asociados con la aparición de ID fueron edad (OR 1.02, IC 95% 1.002-1.042, p 0.032), nivel de hemoglobina (OR 0.7, 0.5-0.9, p 0.003) úlcera péptica duodenal (OR=4.4, IC 95% 1.02-19.1, p 0.047) y los puntajes más altos en las escalas IPI, Charlson y Charlson modificada por edad. Al 76% de los pacientes se les administró factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF), esto los protegió significativamente contra la presencia de FN en el primer ciclo de quimioterapia (OR 0.26, IC 95% 0.079-0.86, p 0.024), especialmente al grupo de pacientes con 65 y más años (OR 0.77, IC 95% 0.68-0.89, p 0.007).

**Conclusiones:** Este estudio muestra que es posible identificar más precisamente los pacientes con mayor riesgo de desarrollar FN o ID, lo que nos permite realizar estrategias para disminuir este riesgo, como la profilaxis con G-CSF o la antibioticoterapia.



## II. INTRODUCCIÓN

Los linfomas de Hodgkin representan el 2.6 y los linfomas no Hodgkin el 19.5 por 100,000 habitantes por año de las neoplasias a nivel mundial y son responsables del 0.3 y 5.9 por 100,000 habitantes para LH y LnH de las muertes en el mundo. El LH es más común en adultos jóvenes y más entre hombres que mujeres. El LnH es más prevalente en hombres que en mujeres y en individuos de descendencia caucásica, la edad media al diagnóstico es de 67 años (1).

El tratamiento recomendado es la quimioterapia con o sin algún anticuerpo monoclonal, algunas veces acompañada de radioterapia y puede ser seguido por un trasplante de médula ósea (2-6).

La quimioterapia con frecuencia tiene como efectos adversos la fiebre neutropénica y la infección, que pueden llevar a complicaciones graves (7-8)

Debido a esto es importante determinar cuáles son los pacientes con un mayor riesgo de presentar fiebre neutropénica o infección, por lo que se han realizado diferentes esfuerzos encaminados a identificar los factores de riesgo para ambas. Yong Won Choi y Piaternella Lugtenburg encontraron que la edad, el estado nutricional, la carga tumoral, son algunos de estos factores (9-10).

Se han introducido varias herramientas confiables y validadas para cuantificar estos factores de riesgo, tales como el Índice de Comorbilidad de Charlson (ICC) (11), la Escala de Valoración Acumulativa de Enfermedades (CIRS) (12), la Escala del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (13) o el Índice Pronóstico Internacional (IPI) (14-16); Sin embargo existen algunas comorbilidades que tienen impacto en el pronóstico y que escapan a estas escalas (17-19).

La evaluación de dichas comorbilidades debe integrarse en la evaluación inicial de los pacientes para analizar su impacto en el pronóstico de la enfermedad.

La presencia de múltiples enfermedades concomitantes se convierte en un problema de salud adicional, afecta los planes terapéuticos y la evolución post-tratamiento, por lo que deben ser identificadas y analizadas correctamente para la elección del tratamiento ideal.

Existe evidencia de que el uso de factores estimulantes de colonias de

granulocitos como tratamiento profiláctico disminuyen la prevalencia de fiebre neutropénica o infección en pacientes con linfoma sometidos a quimioterapia (20). El identificar con mayor precisión que pacientes tienen mayor riesgo de FN o infección y proporcionarles la profilaxis nos ayudará a garantizar que los pacientes reciban dosis completas de quimioterapia sin necesidad de retrasos o reducciones debidas a estas complicaciones, mejorando así la calidad de vida, el control de la enfermedad y la sobrevida a largo plazo, con una importante reducción en la mortalidad.

El presente estudio intenta evaluar el riesgo de presentar fiebre neutropénica (FN) o infección documentada (ID) con escalas conocidas e identificar otras comorbilidades que puedan estar asociadas en pacientes con linfoma que reciben quimioterapia (QT) en dosis intermedias o altas.

### III. MARCO TEÓRICO

#### 1. DEFINICIÓN

##### 1.1. Linfomas

Se denomina linfoma a un conjunto de neoplasias hematológicas originadas en el sistema linfático y que pueden manifestarse en cualquier lugar del organismo, en particular en los sitios portadores de tejido linfoide, pero aún en áreas no linfoides (21). Un linfoma aparece cuando un linfocito sufre alguna transformación maligna que favorece su proliferación, dando lugar a la expansión preferencial de esa familia (clona) linfomatosa, cuyo origen puede ser la presencia de alteraciones genéticas en la célula o algún mecanismo epigenético de origen multifactorial, principalmente por causas ambientales (radiaciones, agentes infecciosos, sustancias tóxicas ambientales) y otras (22).

Aproximadamente 90% de todos los linfomas y 75% de todas las leucemias de origen linfoide son de estirpe celular B (23). A lo largo del tiempo, se han propuesto diferentes clasificaciones celulares e histológicas de los linfomas. Recientemente se han conjuntado esfuerzos de diferentes grupos para proponer y elaborar una clasificación que, por un lado, incluya diversas áreas del entendimiento de la biología y la clínica de los linfomas y, por otro, sirva para una mejor clasificación pronóstica y elección terapéutica; ello ha concluido en la actual clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (21) con criterios modificados a partir de la clasificación de la Revised European American Lymphoma (REAL), que corresponde a la clasificación revisada de linfomas europea-americana, la cual divide la enfermedad en más de 20 entidades clínico-patológicas distintas, basadas en la morfología, el linaje celular y los diferentes conceptos inmunohistoquímicos y de biología molecular, lo que refleja la naturaleza heterogénea de los linfomas (21) (24).

Pueden definirse tres linajes principales de neoplasias linfoides, que corresponden a los subtipos de linfocitos normales: neoplasias de células B, neoplasias de células T y neoplasias de células NK. Sin embargo, algunas veces se dificulta el distinguir entre neoplasias de células T y neoplasias de células NK y algunas

entidades bien definidas clínicamente, tales como el linfoma de tipo nasal, que parece ser de linaje de células T en algunos casos y NK en otros. Por esta razón las neoplasias de células T y células NK están agrupadas en una categoría en las clasificaciones REAL y OMS. El linfoma Hodgkin es una neoplasia de células B en virtualmente todos los casos, pero ambos tipos (predominantemente de linfocitos nodulares y linfoma Hodgkin clásico) difieren tanto morfológicamente y clínicamente de otros linfomas de células B, y ambos tienen morfología y similitudes clínicas con algunos otros. Por esta razón, el linfoma Hodgkin es todavía considerado una categoría distinta. Dentro de las neoplasias de células B y T/NK, dos categorías principales son reconocidas: neoplasias precursoras, correspondientes al estadio de diferenciación linfoblástico más temprano (linfomas linfoblásticos y LLA's); y neoplasias periféricas o maduras correspondientes a estados más diferenciados de células B o T (21).

## **1.2. Linfoma de Hodgkin**

El linfoma de Hodgkin (LH), llamado enfermedad de Hodgkin, nace del centro germinal o del centro post-germinal de células B. El LH tiene una composición celular única, con una minoría de células neoplásicas (células de Reed-Sternberg o sus variantes) en un fondo inflamatorio. Esto es separado de los otros linfomas de células B basados en sus únicas características clínico-patológicas, y puede ser dividida en dos principales grupos, en base a la apariencia e inmunofenotipo de las células tumorales.

- LH clásico – En este grupo se derivan de las células B centro germinales, pero fallan para expresar muchos de los genes y sus productos que definen las células B centro germinales, en base a su apariencia de las células tumorales y su composición del fondo reactivo, el LH clásico se divide en los siguientes subtipos:
  - LH clásico escleroso nodular (NSHL, por sus siglas en inglés)
  - LH clásico de celularidad mixta (MCHL, por sus siglas en inglés)
  - LH clásico rico en linfocitos (LRHL, por sus siglas en inglés)
  - LH clásico con depleción de linfocitos (LDHL, por sus siglas en inglés)

- LH clásico con predominio de linfocitos – Las células tumorales en este subtipo retienen las características inmunofenotípicas de las células B centrales (25).

### 1.3. Linfoma no Hodgkin

Los linfomas no Hodgkin (LNH) son un grupo de neoplasias malignas derivadas de progenitores de células B, de progenitores de células T, de células B maduras, de células T maduras, o raramente de células asesinas naturales (NK, por sus siglas en inglés) (26).

## 2. CLASIFICACIÓN

La clasificación más reciente en cuanto a linfomas es la realizada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) la cual se basa en la publicación de Harris y colaboradores de septiembre de 1994 y recientemente modificada y publicada en Blood en septiembre de año 2008 (27) como se muestra en la siguiente tabla:

**Tabla 1. Clasificación de la OMS de las Neoplasias de Células B o T.**

<b>Neoplasias de Células B</b>
<b>Neoplasias de Precursores de Células B</b>
Leucemia Linfoblástica B/Linfoma NOS
Leucemia Linfoblástica B/Linfoma con anomalías genéticas recurrentes.
<b>Neoplasias de Células B Maduras</b>
<u>Linfomas Agresivos</u>
Linfoma Difuso de Células B Grandes: Variantes, subgrupos y subtipos/entidades.
Linfoma Difuso de Células B Grandes NOS.
Variantes morfológicas comunes: Centroblastico, Inmunoblastico, Anaplásico.
Variantes morfológicas raras.
Subgrupos moleculares: centro germinales (CGB) y células B activadas (ABC).
Subgrupos inmunohistoquímicos: CD5 <sup>+</sup> , DLCL, GCB y No CGB.
Linfoma Difuso de Células B Grandes subtipos
Linfoma de Células B Grandes rico en células T/Histiocitos.
Linfoma Difuso de Células B Grandes primario de SNC.
Linfoma Difuso de Células B Grandes cutáneo, tipo pierna.
Linfoma Difuso de Células B Grandes del anciano, virus EBV positivo.
Otros linfomas de Células B Grandes
Linfoma de Células B Grandes Mediastinal Primario.
Linfoma Intravascular de Células B Grandes.
DLBCL asociado a inflamación crónica.
Granulomatosis Linfomatoide.
Linfoma de Células B Grandes ALK +.
Linfoma Plasmablastico.

Linfoma de Células B Grandes asociado al virus HHV-8 multicéntrico
Enfermedad de Castleman.
Linfoma de Derrame Primario (Asociado a Cavidades).
<b>Linfomas Limítrofes</b>
Linfoma de Células B Inclasificable con características intermedias entre DLBCL y Linfoma Burkitt.
Linfoma de Células B, Inclasificable con características intermedias entre DLBCL y Linfoma Hodgkin Clásico.
Linfoma Burkitt.
Linfoma de Células del Manto.
<u>Linfomas Indolentes</u>
Linfoma Folicular.
Linfoma Primario Cutáneo Centrofolicular.
Linfoma Extranodal de la Zona Marginal asociado a Mucosas (MALT).
Linfoma Marginal Nodal.
Linfoma Marginal de la Zona Esplénica.
Linfoma de Células B Esplénico/Leucemia Inclasificable.
Linfoma Linfoplasmocítico.
Enfermedad de Cadenas Pesadas.
Neoplasia de Células Plasmáticas.
Linfoma de Células Pequeñas/Leucemia Linfocítica Crónica.
Leucemia Prolinfocítica de Células B.
Leucemia de Células Peludas.
<b>Neoplasias de Células T</b>
<b>Neoplasias de precursores de células T</b>
Leucemia linfoblástica de células T/linfoma
<b>Neoplasias de células T maduras</b>
<u>Linfomas agresivos</u>
Leucemia prolinfocítica de células T
Leucemia de células NK agresiva
Linfoma T periférico NOS
Linfoma de células T angioinmunoblástico
Linfoma de células grandes anaplásico ALK positivo
Linfoma de células grandes anaplásico ALK negativo
Linfoma de células T/NK extranodal tipo nasal
Linfoma de células T tipo enteropatía
Linfoma de células T hepato-esplénico
Linfoma de células T tipo paniculitis subcutánea
Linfoma/leucemia de células T del adulto
Linfoma de células T gamma-delta primario cutáneo.
Linfoma de células T epidermotrópico agresivo CD 8 primario cutáneo.
<u>Linfomas indolentes</u>
Leucemia linfocítica de células T grandes granulares
Enfermedades linfoproliferativas crónicas de células NK
Micosis fungoide
Síndrome Sézary
Enfermedad linfoproliferativa de células T CD30+ primaria cutánea
Linfoma de células T pequeñas-medianas CD4 + primaria cutánea.

Lo más relevante de esta clasificación es que reúne los diferentes trastornos en grandes grupos, en función de si en el momento del diagnóstico, las manifestaciones clínicas son de leucemia, o de presentación nodal o extranodal;

además, en ella se diferencian los procesos linfoproliferativos según su inmunofenotipo, ya sea de células B (85%) o T (15%). Por otra parte, esta corresponde a la última modificación de la clasificación de la OMS que inició su revisión hace aproximadamente dos años, trabajada por diversas sociedades de hematopatólogos (27).

### **3. EPIDEMIOLOGÍA**

#### **3.1. Linfoma de Hodgkin (1)**

El número de nuevos casos de LH es de 2.6 por 100,000 hombres y mujeres por año. El número de muertes fue de 0.3 por 100,000 por año. En el 2017, se estima que habrá 8,260 nuevos casos de LH y un estimado de 1,070 personas que mueran por esta enfermedad.

La prevalencia de este cáncer en el 2014 fue un estimado de 204, 065 de personas que padecen LH en los Estados Unidos.

El porcentaje de supervivencia a 5 años es de 86.4%. Para LH 15.6% son diagnosticados en estadio local. La sobrevivida a 5 años para LH localizado es de 92.2%.

El LH es más común en adultos jóvenes y más entre hombres que mujeres. Esto puede ocurrir tanto en adultos como en niños. También puede ocurrir en pacientes que tienen síndrome de inmunodeficiencia adquirida. La edad media al diagnóstico es de 39 años y la de muerte a los 66 años.

#### **3.2. Linfoma no Hodgkin (1)**

El número de nuevos casos de Linfoma no Hodgkin fue de 19.5 por 100,000 hombres y mujeres por año. El número de muertes fue de 5.9 por 100,000 hombres y mujeres por año. En el 2017, se estima que habrá 72,240 nuevos casos de LnH y un estimado de 20,140 personas que mueran por esta enfermedad en Estados Unidos.

El LnH representa 4.3% de todos los nuevos casos de cáncer en los Estados Unidos. La prevalencia de este cáncer en el 2014 tuvo un estimado de 661,996 personas en los Estados Unidos. El porcentaje de supervivencia a 5 años fue de 71%, para LnH 27.6% son diagnosticados en estadio local.

La supervivencia a 5 años para LnH localizado es de 82.9%. El LnH es más común en hombres que en mujeres y en individuos de descendencia caucásica. La edad media al diagnóstico es de 67 años y de muerte a los 76 años.

#### **4. ETIOLOGÍA**

##### **4.1. Linfoma de Hodgkin**

El riesgo de desarrollar LH está consistentemente asociado con factores que indican un alto estándar de vida en la niñez temprana, incluyendo viviendas unifamiliares y familias de tamaño pequeño. Estas asociaciones parecen ser específicas para el subtipo esclerosis nodular y para la enfermedad que aparece desde la niñez temprana hasta la edad adulta (28-29). En comparación, el patrón de riesgo para el subtipo LH de celularidad mixta está inversamente relacionado al estado socioeconómico (30). Entre los grupos socioeconómicos más bajos en las poblaciones económicamente favorecidas, los casos de LH son predominantemente los subtipos de celularidad mixta y depleción linfocitaria, y son más frecuentemente Virus Epstein Barr (VEB) positivos (31).

Estos datos asocian el estado socioeconómico con el riesgo de LH al sugerir una relación con la exposición retardada a un agente ambiental o infeccioso común (32-37).

Las siguientes son observaciones respecto a exposición potencial:

- Parece haber un riesgo incrementado de LH en pacientes con una historia de mononucleosis infecciosa causada por el VEB (38-41).
- Diversos estudios han mostrado una posible asociación con el Virus Herpes Humano tipo 6 (VHH tipo 6) (42-43).
- Un efecto protector del amamantamiento ha sido demostrado en múltiples estudios, pero no se sabe si es debido a la transmisión de anticuerpos maternos (44-45).
- Hay algunos estudios que muestran que posiblemente el uso de aspirina puede proteger contra el desarrollo de LH y que fumar puede incrementar su riesgo (46-50).



- Inmunosupresión: la incidencia de LH está incrementada con diferentes asociaciones de inmunodeficiencias, incluyendo trasplante de órgano sólido o células hematopoyéticas, tratamiento con medicamentos inmunosupresores (ejemplo, en pacientes con enfermedades autoinmunes), e infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) (51) (52) (53) (54). El pico de incidencia de LH es de cuatro ó más años después del trasplante de órgano sólido o de células progenitoras hematopoyéticas, en contraste con LnH que ocurre más comúnmente en el primer año después del trasplante.

- Enfermedades autoinmunes: Los pacientes con una historia de enfermedad autoinmune tienen un riesgo incrementado de desarrollar LH y pueden plantear problemas de manejo debido a comorbilidades y toxicidades relacionadas con el tratamiento tardío (55) (56).

- Riesgo en miembros familiares: el riesgo de desarrollo de LH es más alto entre los familiares de los pacientes con LH, posiblemente debido a la susceptibilidad genética y la exposición ambiental común en los miembros de la familia. En general, el riesgo incrementado de LH en parientes cercanos de pacientes con LH es tres a cuatro veces del rango esperado (57) (58) (59) (60). Parece haber un riesgo incrementado (seis a siete veces) entre los hermanos de los más jóvenes, pero no en los adultos con LH (60) (61) y el riesgo en gemelos idénticos parece incrementarse alrededor de 50 a 100 veces (60) (61) (62). Hay una asociación consistente entre ciertos haplotipos de HLA y el riesgo de LH, especialmente HLA-A1, y en menor grado, HLA-B5, HLA-B8, y HLA-B18 (63) (64) (65) (66) (67) (68) (69).

#### **4.2. Linfoma no Hodgkin**

Antecedentes: un número de enfermedades, agentes infecciosos y drogas o toxinas se han asociado con el desarrollo de LnH (70) (71) (72) (73) (74) (75) (76) (77) (78) (79) (80) (81) (82).

- Una historia personal o familiar de linfoma u otra malignidad hematopoyética previa, (83) (84) (85) (58) (86) el tratamiento pasado con radiación o quimioterapia, el uso de agentes inmunosupresores, trasplante de órganos, (87) etc.

- La exposición a ciertos pesticidas, tintes para el cabello, dioxinas (ejemplo: agente amarillo), también han sido asociados con un riesgo incrementado de desarrollo de LnH (70) (88) (89) (90). En contraste, el consumo de vegetales y frutas ricas en antioxidantes han sido asociadas con una disminución del riesgo de desarrollarlo (91) (92) (93) (94).

- Infecciones relevantes que incluyen al VIH, Virus linfotrófico humano T tipo I (HTLV-1), VEB, hepatitis C, *Borrelia burgdorferi* (especies de *B.afzelii*), *Clamidia psittaci*, y virus de hepatitis B (VHB) (95) (96).

- Algunos estudios epidemiológicos han notado un incremento en la incidencia de LnH en aquellos pacientes que han recibido transfusiones sanguíneas, pero hay datos insuficientes para determinar una verdadera asociación y si es así, la causa y magnitud de esta asociación (97).

Las enfermedades asociadas incluyen:

- Enfermedades autoinmunes (ejemplo lupus eritematoso, artritis reumatoide, síndrome de Sjogren, Tiroiditis de Hashimoto) (98) (99) (100) (101).

- Inmunodeficiencias.

- Crioglobulinemia mixta.

- Enfermedad multicéntrica de Castleman.

- Enfermedades inflamatorias gastrointestinales (ejemplo, enfermedad de Crohn, hiperplasia linfoide nodular gastrointestinal, *Helicobacter pylori* asociado a gastritis crónica y enfermedad celiaca).

- Obesidad (102) (103).

## **5. DIAGNÓSTICO**

### **5.1. Linfoma de Hodgkin**

El diagnóstico de LH está hecho por la evaluación del tejido involucrado, usualmente una biopsia de nódulo linfoide. Las biopsias excisionales son preferidas y las biopsias con aguja gruesa pueden ser adecuadas en casos selectos, pero las biopsias por aspiración con aguja fina no ofrecen suficiente tejido o información en la composición estructural del nódulo linfoide para proveer un diagnóstico adecuado. La evaluación del material de la biopsia debe incluir el

análisis microscópico y el análisis del inmunofenotipo con inmunohistoquímica. Debido a que las células de Reed Stenberg son raras, las pruebas genéticas son difíciles y no son utilizadas clínicamente de manera rutinaria.

El análisis del inmunofenotipo ayuda a definir mejor el LH y sus subtipos (104).

Las células de Reed Stenberg del LH clásico típicamente expresan CD15 y CD30, BSAP/PAX5, variablemente expresan CD20, y no expresan CD3 o CD45. La expresión de antígenos de células T es inusual.

La citometría de flujo puede ayudar en la diferenciación entre el LH clásico, LH de predominio nodular linfocítico, y el linfoma de células B grandes rico en histiocitos de células T, basado en la presencia de poblaciones de células T específicas en los infiltrados inflamatorios reactivos (105) (106). Sin embargo, una biopsia de tejido es requerida para confirmación y diagnóstico final.

## **5.2. Linfoma no Hodgkin**

Imagen: los estudios de imagen son un componente clave de la evaluación en la estadificación de pacientes con LnH y pueden ayudar en la selección del sitio de la biopsia para el diagnóstico. La modalidad de imagen preferida para la estadificación de un paciente con LnH depende de la avidéz de la flurodeoxiglucosa (FDG) en el subtipo histológico. La tomografía por emisión de positrones integrada con tomografía computarizada (PET/CT) es preferible para la estadificación de los linfomas ganglionares ávidos de FDG y la tomografía para las histologías de los no ávidos de FDG (107) (108).

Ganglio linfático y biopsia de tejido: Se requiere de una biopsia para el diagnóstico y la clasificación del LnH, evaluado por un hematopatólogo o patólogo experto en linfomas (109).

Selección del ganglio linfático: depende de la situación clínica, características del paciente (edad, sexo), así como la localización del ganglio involucrado (s). Independientemente de si la linfadenopatía es localizada, regional o más generalizada debe ser considerada para biopsia si uno o más de las siguientes características están presentes en el nódulo linfático:

- Crecimiento significativo
- Persistencia de más de cuatro a seis semanas

- Incremento progresivo en el tamaño

Tamaño: en general, los ganglios linfáticos mayores de 2.25 cm<sup>2</sup> (diámetro bipendicular) o 2 cm en un único diámetro tiene una mejor posibilidad diagnóstica, sin embargo, los que son menores de 1 cm son poco probables que proporcionen un diagnóstico específico.

Dos series han investigado el impacto del tamaño del ganglio linfático en el diagnóstico correcto. En los pacientes con un rango de edad de entre 9 y 25 años, un nódulo linfático con un diámetro máximo >2 cm está asociado con un diagnóstico que necesita tratamiento (110) (111). Otra serie en adultos encontró que un tamaño de 2.25 cm<sup>2</sup> (ej. Un ganglio con diámetro biapendicular de 1.5 x 1.5 cm) es el tamaño de límite menor para diferenciar neoplasia o enfermedad granulomatosa (Tb, sarcoidosis) o bien adenopatía por otras causas (112) (113).

Lugar: los ganglios linfáticos periféricos crecidos son preferidos generalmente a otros nódulos linfáticos para ser sometidos a una biopsia, porque son fácilmente accesibles y tienen una mayor posibilidad diagnóstica. Cuando estos están ausentes, las biopsias por punción guiadas por tomografía (114) (115) (116) o las biopsias por laparoscopia (117) pueden ser también utilizadas para obtener un diagnóstico (114) (115) (116).

Los porcentajes específicos de los ganglios linfáticos periféricos en pacientes que posteriormente se ha demostrado que tienen LnH son los siguientes: (118) (119) (120)

- Ganglios supraclaviculares: 75-90%
- Ganglios cervicales y axilares: 60-70%
- Ganglios inguinales: 30-40%

Contexto: si un ganglio crecido es un hallazgo aislado o forma parte de una adenopatía más generalizada también influye en el diagnóstico. En un estudio de 220 pacientes, se realizó un diagnóstico de LnH en 6.4, 2.2 y 1.4% en aquellos con linfadenopatía localizada, limitada (dos o tres áreas anatómicas) o generalizada (>3 áreas), respectivamente (112).

Tipo de biopsia: la mayoría de los pacientes que presentan ganglios linfáticos crecidos tienen una forma benigna de linfadenopatía reactiva. Como resultado,

muchos centros usan aguja de aspiración fina (FNA) como parte del abordaje inicial (121). Cuando se combina con un inmunofenotipo completo (típicamente citometría de flujo), la FNA es particularmente útil para distinguir las hiperplasias de células B reactivas de las neoplasias de células B maduras clonales. Sin embargo, el consenso general es que la evaluación histopatológica precisa de los linfomas requiere una biopsia de tejido, preferiblemente de un ganglio linfático intacto y que si la FNA sugiere la presencia de linfoma se debe continuar con una biopsia de tejido definitivo (122) (123) (124).

Solo una biopsia por escisión de un nódulo intacto proporciona suficiente tejido para la evaluación histológica, inmunológica, biología molecular y clasificación por hematopatólogos experimentados (125) (126). Un diagnóstico preciso de linfoma basado en FNA no es posible (127), particularmente en ciertos subtipos tales como LnH extranodal de la zona marginal y LnH de células T. En pacientes con enfermedad en sitios profundos (ejemplo ganglios retroperitoneales) las biopsias guiadas por imagen pueden proveer suficiente tejido para el diagnóstico. La importancia de la evaluación completa de una muestra adecuada de tejido para un diagnóstico preciso, determina el pronóstico y el tratamiento (122) (128) (129) (130).

Estudios sobre el tejido extirpado: el diagnóstico del linfoma se basa en la evaluación de estudios histológicos, inmunofenotípicos y genéticos interpretados en el contexto del escenario clínico.

Histología: La evaluación histológica del tumor incluye tanto una evaluación de la morfología de las células tumorales individuales que comprenden el infiltrado del nódulo linfático, como el patrón de afectación de los ganglios linfáticos.

Inmunofenotipo: Las células del linfoma pueden determinarse mediante citometría de flujo realizada en suspensiones de células frescas no fijadas o mediante inmunohistoquímica en secciones de tejidos congelados fijos o frescos, ahora es posible detectar casi todos los marcadores linfoides relevantes en secreciones de tejido.

Los tejidos frescos congelados siguen siendo la mejor fuente de ADN y ARN de alta calidad para estudios moleculares, pero los ensayos genéticos de clonalidad

ahora se pueden realizar de manera confiable usando ADN recuperado de tejidos sumergidos en parafina y fijados con formalina.

La citometría de flujo tiene ciertas ventajas sobre la inmunohistoquímica, tales como: la capacidad de detectar dos o más marcadores simultáneamente, crecimiento rápido, mayor capacidad cuantitativa (ej. La capacidad de distinguir de manera más confiable entre los niveles altos o bajos de la expresión de un antígeno), y mayor sensibilidad para ciertos marcadores (ej. Cadenas ligeras de inmunoglobulinas en la superficie) pero a veces no detecta poblaciones de células tumorales debido a problemas de muestreo o pobre representación de células tumorales dentro de las suspensiones celulares. Es una herramienta de diagnóstico útil cuando se toman muestras de linfomas sospechosos mediante aspiración con aguja fina, con las advertencias mencionadas anteriormente.

La inmunotipificación juega un papel crucial en el diagnóstico y subclasificación de la mayoría de las formas de LnH. En general, las neoplasias linfoides se dividen según si son neoplasias de células B, T o NK. La expresión de antígenos de derivación linfóide de la superficie celular se usa para distinguir entre células B y células T en diversas etapas del desarrollo.

Estudios genéticos: el tejido fresco y en algunos casos fijo, puede estudiarse para detectar anomalías genéticas, traslocaciones cromosómicas, inmunoglobulinas o reordenamientos del gen del receptor de células T (TCR), análisis de expresión génica y secuenciación del ADN. Estos y otros estudios pueden ser importantes pruebas complementarias cuando las muestras se obtienen por aspiración con aguja fina, donde se dispone de un material de diagnóstico limitado para la evaluación histológica convencional (131).

- Anomalías cromosómicas pueden ser detectadas usando análisis cariotípico convencional, hibridación fluorescente in situ (FISH) ó reacción de polimerasa en cadena (PCR) en productos genéticos anormales.

- Los estudios de reordenamiento del gen de inmunoglobulinas (Ig) mediante PCR pueden determinar la clonalidad de los linfocitos B, ya que cada linfocito B normal transporta una o dos genes pesados de inmunoglobulina reordenada con una secuencia de ADN única (132).

- De forma similar, los estudios de reordenamiento del gen del receptor de células T (TCR) mediante PCR pueden determinar si los linfocitos T son clonales o no clonales (132).

- El perfil de expresión génica (GEP) puede utilizar para estratificar el linfoma difuso de células B grandes en diferentes grupos de riesgo.

Evaluación de la médula ósea: en general, la afectación de la médula ósea (MO) ocurre en 30 a 50% de todos los pacientes con LnH, más comúnmente con las histologías indolentes (133) (134). También hay situaciones donde la MO es el único sitio accesible para hacer el diagnóstico de LnH. La afectación de la MO con el LnH generalmente es focal, pero en raras ocasiones los pacientes pueden tener un LnH confinado a la MO, presentándose clínicamente con pancitopenia y síntomas sistémicos (135).

Prácticamente todos los pacientes con LnH deben someterse a aspiración y biopsia de MO antes del inicio del tratamiento como parte de su evaluación de estadificación. Se debe evaluar su morfología e inmunofenotipo, así como análisis citogenético.

Algunas formas de LnH están comúnmente asociados con fibrosis de la médula ósea (ej. linfoma folicular) y como resultado, comúnmente inaspirable, por esta razón el aspirado de médula ósea tiene una baja posibilidad de ser positivo en ausencia de una biopsia de MO positiva y con mucha frecuencia son negativos incluso cuando la MO está involucrada, debido a la presencia de fibrosis inducida por el linfoma que hace que la parte involucrada sea inaspirable.

La afectación de la médula ósea se observa en 18 a 36% de los pacientes con LnH agresivos y altamente agresivos y en 40 a 90% en pacientes con LnH indolentes, haciendo que el rendimiento de la biopsia de MO sea bastante alto en este último entorno (133) (136) (137). Sin embargo en pacientes con estadio I y II de la enfermedad el rendimiento es bajo para una biopsia de MO positiva (138).

Otros estudios: tales como punción lumbar o endoscopia se reservan para pacientes con síntomas que sugieren la participación de algún sitio o aquellos con histologías específicas.

Evaluación de otros tejidos: Hay subtipos de LnH menos comunes que no se presentan con linfadenopatía y requieren la evaluación de otros tejidos (ej. líquido pleural, bazo) para el diagnóstico y estadificación.

Líquido cerebroespinal: la punción lumbar con análisis del líquido cerebroespinal está indicado para pacientes que se sospecha metástasis leptomenígea (meningitis linfomatosa) ó linfoma primario del sistema nervioso central y para pacientes con subtipos de LnH que tienen una alta incidencia de involucramiento del sistema nervioso central (ej. Linfoma Burkitt).

Si está involucrado el SNC comúnmente revelan una elevada concentración de proteínas y una pleocitosis predominante de linfocitos. Las concentraciones de glucosa usualmente son normales, pero pueden estar bajas. La presencia de células linfoides malignas puede confirmarse por citología, inmunohistoquímica o citometría de flujo.

Líquido pleural: los pacientes con derrame pleural deben someterse a toracocentesis para evaluar la afectación por el linfoma. Los hallazgos comunes incluyen una elevada concentración de proteínas, una pleocitosis con predominio de linfocitos y una concentración normal o baja de glucosa. Las células T reactivas pueden ser más prominentes que las células neoplásicas. La presencia de células linfoides malignas puede confirmarse mediante citología, inmunohistoquímica realizada en preparaciones de citospina o citometría de flujo.

Líquido peritoneal: El muestreo del líquido peritoneal está indicado si hay ascitis para evaluar la posibilidad de un linfoma. Los hallazgos comunes incluyen una concentración elevada de proteínas, una pleocitosis predominantemente de linfocitos y una concentración de glucosa normal o baja. Las células t reactivas pueden ser más predominantes que las células neoplásicas. La presencia de células linfoides malignas puede confirmarse por citología, inmunohistoquímica realizada en preparaciones de citospina o citometría de flujo.

Bazo: La esplenectomía rara vez se indica en el diagnóstico o estadificación del LnH, pero con poca frecuencia se requiere esplenectomía para el diagnóstico. Los subtipos de linfoma que son más propensos a afectar al bazo y menos propensos



a afectar a los ganglios linfáticos incluyen el linfoma de la zona marginal esplénica y el linfoma de células T hepato-esplénico.

## **6. ESTADIFICACIÓN**

### **6.1. Linfoma Hodgkin**

Los pacientes con LH se estadifican de acuerdo con el sistema de estadificación Ann Arbor con modificaciones de Costwolds (139) (140). Este es un sistema de cuatro etapas (etapas I a IV). El sistema de estadificación original de Ann Arbor se desarrolló en 1974 y se basó principalmente en el uso de laparotomía de estadificación y linfangiograma (139). En 1988, las modificaciones de Cotswold agregaron información valiosa sobre la presencia de enfermedad voluminosa y la eficacia de los estudios de imagen para la estadificación. En 2014, la clasificación de Lugano propuso nuevas revisiones para aclarar el papel de la tomografía por emisión de positrones (PET) y definir mejor la participación extranodal (107) (108). Para fines de tratamiento, los casos de LH se clasifican comúnmente como enfermedad en estadio temprano (estadio I a II) o enfermedad en estadio avanzado (estadio III a IV). Los pacientes con LH en etapa temprana se estratifican luego en subconjuntos favorables y desfavorables.

*Sistema de estadificación de Ann Arbor:* Este sistema en conjunto con modificaciones de Cotswolds, es el sistema de estadificación actual utilizado para pacientes con LH (139) (140). Si bien se han propuesto nuevas revisiones, estas son controvertidas y poco aceptadas (107) (108). Los pacientes se estadifican utilizando información de un examen clínico y estudios de imagen. Se colocan en una de cuatro etapas, según los sitios de participación, y se les asignan números y letras que designan el número de regiones de los ganglios linfáticos afectados y la presencia o ausencia de síntomas sistémicos o de enfermedad voluminosa o extendida. Para estos fines, las amígdalas, el anillo de Waldeyer y el bazo se consideran tejido nodal.

- Etapa I: implicación de una sola región de ganglios linfáticos (I) o de un solo órgano o sitio extralinfático (IE) sin afectación ganglionar. Una sola región de ganglios linfáticos puede incluir un nodo o un grupo de nodos adyacentes.

- Etapa II: participación de dos o más regiones de ganglios linfáticos en el mismo lado del diafragma solo (II) o con afectación de un órgano o tejido extralinfático limitado (IIE).
- Etapa III: afectación de regiones de ganglios linfáticos o estructuras linfoides en ambos lados del diafragma.
- Etapa IV: afectación extralinfática no contigua adicional, con o sin afectación linfática asociada.

Todos los casos se subclasifican para indicar la ausencia (A) o presencia (B) de uno o más de los siguientes tres síntomas sistémicos: fiebres inexplicables de más de 101°F (38.3°C), sudores nocturnos o pérdida de peso inexplicable que exceden 10% del peso corporal durante los seis meses previos al diagnóstico. La fatiga, el prurito y el dolor inducido por el alcohol no se consideran síntomas B, pero deben tenerse en cuenta.

El subíndice “X” se usa si hay una enfermedad voluminosa y se debe notar el tamaño de la enfermedad voluminosa. No se usan subíndices en ausencia de volumen.

El subíndice “E” se usa si se documenta una extensión extranodal limitada. La enfermedad extraganglionar más extensa se denomina estadio IV. Se considera que los pacientes con enfermedad en estadio III o IV tienen enfermedad en estadio avanzado. Se considera que los pacientes con enfermedad en estadio I o II tienen enfermedad en etapa temprana (limitada) y luego se estratifican para fines de tratamiento en una enfermedad de pronóstico favorable o desfavorable basada en la presencia o ausencia de ciertas características clínicas, como la edad, síntomas B, y gran adenopatía mediastinal.

## **6.2. Linfoma no Hodgkin:**

La clasificación de Lugano es el sistema de estadificación actual utilizado para los pacientes con LnH. La clasificación de Lugano se basa en el sistema de estadificación de Ann Arbor, que se desarrolló originalmente para el linfoma de Hodgkin en 1974 y se modificó en 1988 (141) (142). Este sistema de estadificación se centra en la cantidad de sitios tumorales (ganglionares y extraganglionares) y su ubicación.

- El estadio I se refiere al LnH que involucra una sola región de ganglios linfáticos (etapa I) o un único órgano o sitio extralinfático (etapa IE) sin afectación ganglionar. Una sola región de ganglios linfáticos puede incluir un nodo o un grupo de ganglios adyacentes.
- El estadio II se refiere a dos o más regiones de ganglios linfáticos involucrados en el mismo lado del diafragma (etapa II) o con afectación localizada de un órgano o sitio extralinfático (etapa IIE).
- El estadio III se refiere a la afectación de los ganglios linfáticos en ambos lados del diafragma (etapa III).
- El estadio IV se refiere a la presencia de afectación difusa o diseminada de uno o más órganos extralinfáticos (ej. hígado, médula ósea, pulmón), con o sin afectación ganglionar asociada.
- El subíndice “E” se usa si se documenta una extensión extranodal limitada; la enfermedad extraganglionar más extensa se denomina IV. La enfermedad que involucra al bazo se considera nodal, en lugar de extranodal. El subíndice “X” se utilizó en el sistema de estadificación Ann Arbor para designar la presencia de enfermedad voluminosa. En lugar de usar la designación “X”, la clasificación de Lugano requiere un registro del mayor diámetro del tumor. Para fines de tratamiento, los criterios para la enfermedad voluminosa varían según la histología y no se ha validado ningún punto de corte con un tratamiento moderno (107) (108).

A diferencia del linfoma de Hodgkin, los síntomas sistémicos “B” (fiebre, sudoración, pérdida de peso) ya no se incorporan al sistema de estadificación del LnH. Esto se debe principalmente a que estos síntomas sistémicos no han sido factores pronósticos independientes en pacientes con LnH.

Dado que los LnH se diseminan con mayor frecuencia hematógicamente, este sistema de estadificación ha demostrado ser mucho menos útil que el del linfoma de Hodgkin, que se disemina principalmente por la extensión linfática contigua. Como ejemplo, solo el 10% de los pacientes con linfoma folicular tienen enfermedad localizada en el momento del diagnóstico (es decir, estadio I) y la mayoría de los pacientes con linfoma agresivo tienen enfermedad en estadio

avanzado (estadio III/IV) en la presentación (143). En general, se acepta que hay poco beneficio terapéutico para distinguir entre las etapas III/IV de la enfermedad en el LnH, ya que las opciones de tratamiento son casi idénticas.

Por lo tanto, la estadificación se lleva a cabo en LnH para identificar el pequeño número de pacientes con “enfermedad en estadio temprano” que pueden tratarse con terapia local o de modalidad combinada y estratificarse dentro de subtipos histológicos para determinar el pronóstico y evaluar el impacto del tratamiento.

## **7. TRATAMIENTO**

### **7.1. Linfoma Hodgkin**

El tratamiento de pacientes con linfoma de Hodgkin (LH), se guía principalmente por la etapa clínica de la enfermedad según lo determinado por la clasificación de Cotswolds. Este sistema de estadificación es importante para determinar no solo el pronóstico y el tratamiento, sino también es importante para la comparación de los resultados obtenidos con diferentes tipos de tratamiento en diferentes estudios. El tratamiento ha evolucionado de tal manera que los pacientes con enfermedad en estadio temprano pueden lograr la remisión a largo plazo con una terapia menos intensiva, mientras que la terapia más intensiva se reserva para los pacientes con enfermedad en estadio avanzado. A pesar del acuerdo de que la terapia debe adaptarse a la etapa de la enfermedad, existe cierto desacuerdo con respecto a lo que debería constituir una terapia intensiva y menos intensiva.

La recurrencia después de la quimioterapia inicial generalmente se trata con quimioterapia convencional o con dosis altas. Los pacientes también pueden lograr un control prolongado de su enfermedad después de dos o más recurrencias por medio de terapia intensiva apoyada por regímenes autólogos de trasplante de células hematopoyéticas. Cuando los pacientes no se curan (la curación es menos probable con cada recidiva) han agotado los programas de tratamiento estándar, se deben tratar con paliativos como objetivo o se deben considerar para programas experimentales. Algunos pacientes con LH persistente, a pesar de múltiples ciclos de tratamiento, toleran su enfermedad relativamente bien durante periodos prolongados.

Selección de tratamiento: la selección del tratamiento inicial para LH generalmente se basa en la presentación de la etapa y los factores pronósticos. Un problema importante durante cualquier forma de terapia es controlar el alcance de la enfermedad. Por lo general, se realiza una tomografía computarizada, pero si hay anomalías residuales, esta modalidad no puede distinguir entre necrosis y / o fibrosis y enfermedad activa. La exploración PET/CT y, si es necesario, las biopsias de tejido se utilizan para establecer el diagnóstico.

Pronóstico favorable: las siguientes opciones de tratamiento generalmente se usan en pacientes con pronóstico favorable en estadios I-II.

- ABVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina) durante tres (preferidos) a cuatro ciclos, seguida de irradiación de campo implicada a 30 Gy con campos que abarcan el sitio del ganglio linfático inicialmente afectado (radioterapia en el sitio involucrado). Este enfoque tiene tasa de recaída más baja.

- ABVD durante dos ciclos, seguido de irradiación de campo involucrado (o quizás sitio afectado) con 20 Gy puede ser un tratamiento suficiente para pacientes con enfermedad favorable, este régimen tiene una menor toxicidad.

- ABVD durante cuatro a seis ciclos sin radioterapia. Esta es una opción emergente para los pacientes en riesgo de complicaciones a largo plazo de la radioterapia. El control de la enfermedad con terapia combinada es superior en comparación con la quimioterapia sola, pero debe sopesarse contra los riesgos de la radioterapia, incluida la enfermedad cardíaca y neoplasias secundarias, particularmente en mujeres jóvenes con alto riesgo de desarrollar cáncer de mama después de la irradiación del pecho.

Los expertos no están de acuerdo con respecto a la mejor opción entre estos enfoques de tratamiento.

Pronóstico desfavorable: Los pacientes con pronóstico desfavorable en estadio I a II se tratan con quimioterapia seguida de radioterapia de campo involucrada en un programa de modalidad combinada.

- ABVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina) sigue siendo la quimioterapia “estándar de oro” para estos pacientes. Para la mayoría de los pacientes se administra ABVD más radioterapia. La quimioterapia combinada sola

se puede considerar una alternativa para pacientes con enfermedad en etapa temprana desfavorable no voluminosa.

Por lo general se requieren de cuatro a seis ciclos mensuales de ABVD para pacientes con enfermedad voluminosa (6) (144) (145). Los pacientes considerados con enfermedad desfavorable sin adenopatía mediastínica grande pueden tratarse adecuadamente con tan solo tres o cuatro meses (preferidos) de ABVD seguido de radiación (146), pero cuatro meses de ABVD es el mínimo general para pacientes con enfermedad voluminosa.

Los campos de radiación pueden limitarse de forma segura a las regiones afectadas según lo determinado por tomografía computada y PET (es decir, radiación del sitio afectado). Es importante aprovechar la regresión tumoral secundaria a la quimioterapia y diseñar campos de tratamiento que se ajusten a la enfermedad residual y no al volumen inicial del tumor. La restricción de los campos reduce el riesgo de complicaciones pulmonares relacionadas con la radiación, mientras que el tratamiento del volumen tumoral original se asocia con un mayor riesgo. La quimioterapia combinada es el tratamiento principal para pacientes con LH en etapa avanzada. La radioterapia se puede usar como consolidación para pacientes seleccionados. (145)

Tres regímenes de tratamiento ampliamente utilizados para el LH es estadio avanzado incluyen:

- ABVD ha sido el régimen estándar durante varias décadas (147)
- BEACOPP escalado (bleomicina, etopósido, doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona y prednisona) incorporan radioterapia para la mayoría de los pacientes y han demostrado ventajas en ausencia de progresión, pero no en la supervivencia general cuando se compara con ABVD. (148) Estas ventajas son más marcadas entre los pacientes con un puntaje de pronóstico internacional (IPS) de mayor riesgo y este régimen más intenso es una alternativa razonable al ABVD para estos pacientes con el mayor riesgo de recaída. BEACOPP se asocia con mayores tasas de toxicidad, incluida la supresión reversible de la médula ósea, neoplasias malignas secundarias, esterilidad y casos raros de sepsis fatal.

Las toxicidades son particularmente severas en los ancianos, por lo que es inapropiado en esta población. (148)

BEACOPP puede afectar la capacidad de proporcionar terapia de rescate efectiva, como el autotrasplante de células hematopoyéticas, a los pacientes que recaen.

- Stanford V (doxorubicina, vinblastina, mecloretamina, vincristina, bleomicina, etopósido y prednisona) incorpora radioterapia para todos los pacientes y puede preferirse en algunos entornos debido a su corto calendario de administración (12 versus 24 a 32 semanas) y la disminución de la toxicidad pulmonar. Puede tener ventajas para ciertos pacientes, particularmente para aquellos para quienes la radiación formará parte de su terapia planificada. No se ha demostrado ninguna ventaja sobre el ABVD. (149) (150)

Una elección entre estos regímenes debe tener en cuenta las tasas de respuesta, las tasas de recaída, la toxicidad y la preferencia del paciente. Stanford V requiere la incorporación de radioterapia. En América del Norte, el BEACOPP escalado rara vez se utiliza como terapia inicial.

El papel de la radioterapia de consolidación después de la quimioterapia de inducción para los estadios avanzados de LH es controversial. La radioterapia de consolidación parece mejorar la ausencia de progresión, pero no la supervivencia general. (145) Su uso depende principalmente de la quimioterapia administrada y de la respuesta del paciente a esa quimioterapia. La radioterapia es un componente esencial del protocolo Stanford V.

- La quimioterapia a dosis altas y TACPH se deben considerar como el tratamiento de elección para los pacientes en recaída.

## **7.2. Linfoma no Hodgkin**

El mejor tratamiento con LNH, debe ser confeccionado, mediante la evaluación inicial del estado de salud del paciente, el subtipo histológico, extensión y sitios de la enfermedad. Los abordajes generales para estadificación y diagnóstico se revisan enseguida.

El tratamiento inicial de los LDCBG depende de la extensión de la enfermedad. Para los pacientes con enfermedad limitada (estadio I y II de Ann Arbor), pueden ser contenidos dentro de un campo de radiación. Esta población contribuye para el

30 a 40% de los casos. Estos pacientes son primero tratados con una modalidad de tratamiento combinado (tres ciclos), con la combinación con rituximab y radioterapia. (2) Alternativamente se pueden usar seis ciclos de quimioterapia combinada con rituximab sin radiación.

Para los pacientes con enfermedad avanzada (estadios III y IV), son tratados primariamente con quimioterapia sistémica más rituximab, (seis a ocho ciclos). Esta población de pacientes contribuye para un 60 a 70% de los casos.

Los pacientes con masa tumoral voluminosa “Bulky” (>10 cm) en estadios II y en estadios IIB de la enfermedad tienen un pronóstico menos favorable que aquellos con enfermedad en estadio II no-Bulky sin síntomas sistémicos. Muchos clínicos tratan a esos pacientes de manera similar que aquellos con enfermedad avanzada. (151)

Se sugiere las siguientes pruebas para evaluar el riesgo molecular en todos los pacientes:

- Determinación de MYC-c, bcl-2, y BCL-6.

- Evaluar el origen de las células tumorales mediante el GEP y Lymph2Cx.

Utilizando esa información, se pueden individualizar los pacientes y ser sub-clasificados: (3)

- LDCBG de células B centro germinales (GCB) – Los pacientes tienen relativamente un pobre pronóstico después de un tratamiento estándar con CHOP-R.

- El LDCBG con células B activadas (ABC) o LDCBG-no GCB – Tienen alta frecuencia de recaídas y un pronóstico menos favorable después del tratamiento con CHOP-R.

- LDCBG doble hit – Translocación MYC-c más un reacomodo de BCL-2, BCL-6, o ambos. Los pacientes con doble hit son candidatos para un régimen más agresivo (ej., EPOCH-R). (5)

Sin tratamiento los pacientes con LDCBG tienen una sobrevida de meses. El tratamiento es con combinación de quimioterapia más rituximab pueden curar un porcentaje de pacientes que resultan en las siguientes frecuencias de sobrevida aproximadas de 70,60, y 45% a 3, 5, y 10 años después del diagnóstico.



-Blanco CD20 – El rituximab adherido a la combinación de quimioterapia resulta en un incremento de aproximadamente 10 a 15% de sobrevida en casi todos los pacientes de cualquier edad y con mínima toxicidad (152) (153). Los anticuerpos monoclonales de segunda generación anti-CD20 (ej. obinutuzumab, afatumumab) están bajo investigación.

Se han evaluado diferentes regímenes con CHOP con o sin rituximab, aunque prácticamente todos los CHOP cada 21 días (CHOP-21), ensayos que mostraron un incremento en la sobrevida al agregar rituximab (3) (2).

Subtipo molecular- terapia específica – Ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, y prednisona, más rituximab (CHOP-R) es ahora el régimen estándar para el tratamiento de la mayoría de los pacientes con LDCBG (154).

-Para la mayoría de los pacientes con LDCBG GCB, 6 ciclos de CHOP-R cada 21 días.

-Para los pacientes con estadio clínico avanzado de LDCBG ABC, el esquema CHOP-R más lenalidomida; CHOP-R más ibrutinib; CHOP-R más bortezomid. Un régimen intensivo que consta de doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, bleomicina, prednisona, y rituximab (ACVBP-R), seguido de una consolidación con metotrexate y leucovorin, es una alternativa aceptable.

-Para los pacientes con LDCBG doble hit avanzado, se debe invitar al paciente a pertenecer algún protocolo de investigación. Para aquellos que han terminado un protocolo de investigación, se sugiere un esquema de 6 a 8 ciclos con etopósido, doxorubicina, vincristina, ciclofosfamida, prednisona, más rituximab (EPOCH-R), con la meta de agregar dos ciclos más después de haber entrado en remisión. (5)

-Para los grupos grandes de pacientes con LDCBG en estadio avanzado y con doble proteína, fueron invitados a enrolarse algún ensayo clínico. Para aquellos tratados en un estudio finalizado, el CHOP-R es más apropiado.

Dosis recomendadas: rituximab  $375\text{mg}/\text{m}^2$ ; ciclofosfamida  $750\text{ mg}/\text{m}^2$ ; doxorubicina  $50\text{ mg}/\text{m}^2$ ; vincristina  $1.4\text{ mg}/\text{m}^2$  (máximo 2 mg); prednisona 100 mg por día por 5 días. Cada 21 días sin refuerzo.

Para el esquema (da)EPOCH-R las dosis recomendadas son: rituximab igual, día 1; etopósido  $50\text{ mg}/\text{m}^2$ , doxorubicina  $10\text{ mg}/\text{m}^2$ , y vincristina  $0.4\text{ mg}/\text{m}^2$ , diluidos en

500 solución salina para infundir en 24 horas continuas los días 1 a 4, (96horas); ciclofosfamida igual sólo en el día 5; prednisona 60 mg/m<sup>2</sup> en dos tomas al día, del día 1 al 5. El día 6 se aplica un factor estimulante de colonias. De 6 a 8 ciclos con dosis ajustada (da), cada 21 días y de acuerdo a los valores de neutrófilos y plaquetas en la citometría hemática.

Para los pacientes con enfermedad cardiaca o en pacientes de mayor edad los esquemas sin doxorubicina, que se utilizan en muchos de ellos son: el GCVP-R (gemcitabina, ciclofosfamida, vincristina, prednisona más rituximab); el CEPP (ciclofosfamida, etopósido, prednisona, procarbacin); el CEOP-R (ciclofosfamida, etopósido, vincristina, prednisolona, más rituximab).

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas no tiene mayores ventajas que la quimioterapia convencional, y no es ampliamente recomendada.

En la enfermedad voluminosa “Bulky”, el papel de la radioterapia en los sitios Bulky en pacientes con enfermedad avanzada es incierto. Es poco claro si el paciente con enfermedad avanzada con lesiones Bulky tengan más probabilidad de recaída en las áreas previas de enfermedad bulky o en cualquier lugar. La recaída local podría teóricamente ser disminuida con radiación, pero con tales tratamientos no es seguro que disminuya una recaída sistémica (151).

Las recaídas de los pacientes con LDCBG deben ser documentadas, aunque la mayoría vuelve a ser el mismo linfoma tratado previamente, se debe de confirmar con biopsia de la lesión, ya que otras condiciones patológicas pueden estar involucradas como granulomas por sarcoidosis, tuberculosis, hongos, u otro tipo de cáncer. Así mismo, se debe de realizar el estudio genético, e inmunohistoquímico, puesto que puede cambiar de un subtipo a otro.

En pacientes con recaída y que son candidatos a trasplante se utilizan algunos regímenes de acondicionamiento como son: GDP (gemcitabina, dexametasona, cisplatino) con o sin rituximab; el DHAP (dexametasona a altas dosis, citarabina, cisplatino) con o sin rituximab; ICE (ifosfamida, carboplatino, etopósido) con o sin rituximab; ESHAP (etopósido, metilprednisolona, citarabina, cisplatino) con o sin rituximab; el GemOx (gemcitabina, oxaliplatino) con o sin rituximab (155) (156) (4) (5) (157).

El rituximab puede tener una respuesta inicial del 30% en los casos de recaída de LDCBG, en algunos esquemas de quimioterapia se ha utilizado el rituximab en forma de mantenimiento por uno a dos años con la aplicación periódica de cada mes a dos meses. Lo anterior ha demostrado disminución de las recaídas en los LDCBG (158).

## **8. PRONÓSTICO**

### **8.1. Linfoma de Hodgkin**

El Índice de Pronóstico Internacional (IPS) es un predictor del resultado del tratamiento para los pacientes con LH calculado en base a las siguientes siete características desfavorables potenciales en el momento del diagnóstico (159):

- Albúmina sérica <4g/dL
- Hemoglobina <10.5g/dL
- Sexo masculino
- Edad >45 años
- Enfermedad en estadio IV
- Recuento de glóbulos blancos >/-15,000/microL
- Conteo de linfocitos absolutos <600/microL y /o < 8 por ciento del recuento total de glóbulos blancos.

En este sistema, se da un punto por cada una de las características anteriores presentes en el paciente, para una puntuación total que varía de cero a siete, que representa grados de riesgo crecientes.

En Estados Unidos, la mayoría de los centros definen el pronóstico favorable de la etapa temprana de LH como enfermedad no voluminosa (<10 cm) en estadio IA a IIA. Por el contrario, las organizaciones de investigación europeas incorporan otras variables, como la edad del paciente y la velocidad de sedimentación eritrocitaria.

La mayoría de las recurrencias en pacientes con LH torácico extenso ocurre en los ganglios linfáticos o sitios extraganglionares por encima del diafragma (160) (161) (162) (163); la mayoría se desarrolla dentro de los tres primeros años después de la terapia (163). La recurrencia subdiafragmática es poco común (161) (162) (163),

y se produce en solo el 4 por ciento en una serie de pacientes tratados con quimioterapia combinada o radioterapia (161).

- Mayor edad: los pacientes >/- de 40 años de edad parecen tener tasas de supervivencia más bajas (pero no mayores tasas de recurrencia) que los pacientes más jóvenes (164) (165) (166). Dos factores parecen contribuir: tratamiento menos exitoso en la recaída (167) (168) (169) y un mayor riesgo de mortalidad por causas distintas de LH (ejemplo: segundos tumores o enfermedad cardíaca) (169) (170) (171). La edad >/- 50 años ahora ha reemplazado la edad >/- 40 como un factor pronóstico adverso en los ensayos EORTC.

- Síntomas B: los pacientes con LH en estadio I a II que tienen fiebre y pérdida de peso tienen reducciones en la supervivencia (57%) a los siete años en una serie (172) y ausencia de recaída, ya sea por radioterapia sola o por modalidad combinada (172) (166) (173) (174). En comparación, los pacientes con sudores nocturnos solos que son tratados con radioterapia parecen tener un pronóstico similar al de los pacientes con enfermedad patológica en estadio IA a IIA sin sudores nocturnos. En un análisis multivariado de pacientes con síntomas B, el riesgo relativo de recaída fue de 4.3 para fiebre, 2.4 para pérdida de peso y 0.8 para sudores nocturnos (172).

- Otros factores de riesgo adversos en pacientes con enfermedad en estadios I a II, incluyen una tasa elevada de sedimentación globular y un número elevado de sitios afectados (166) (175) (176).

## **8.2. Linfoma no Hodgkin**

Múltiples estudios han demostrado que el pronóstico del LnH es mucho más dependiente de la histopatología y solo se ve influenciado secundariamente por parámetros clínicos que incluyen la edad, la presencia de enfermedad extraganglionar, el estado funcional y el estadio (I/II versus III/IV). Dado que la etapa generalmente depende únicamente de la ubicación y el número de sitios de enfermedad, no es una medida verdadera de la carga tumoral, que es claramente un determinante pronóstico importante en LnH y también puede afectar el programa de tratamiento general empleado (ej: uso de radioterapia adyuvante a sitios de enfermedad voluminosa).

Se sabe que la determinación del pronóstico para cada una de las variantes del LnH está relacionada con las múltiples diferencias en la biología de las células tumorales (ej: citogenética, inmunofenotipo, fracción de crecimiento, producción de citoquinas) que se encuentran dentro de cada una de las variantes específicas de la enfermedad. Por lo tanto, es probable que los indicadores pronósticos en los LnH tomen tres formatos semi independientes:

- Una escala de pronóstico general con valor en todas las variantes del LnH, como el Índice de Pronóstico Internacional (IPI).
- Una escala pronóstica específica de enfermedad, con variantes que reflejan diferencias en la biología tumoral para cada una de las variantes de LnH, como el Índice Pronóstico Internacional de Linfoma Folicular (FLIPI) y el Índice de Pronóstico de linfoma de Células NK/T
- Una escala pronóstica específica del tratamiento, con variables que reflejan las interacciones entre el paciente, el tumor y el régimen terapéutico empleado (177). Un ejemplo es el perfil de expresión génica, que separa a los pacientes con linfoma difuso de células B grandes en categorías que tienen más o menos probabilidades de responder al tratamiento con terapia basada en CHOP (178).

## **9. ESCALAS PRONÓSTICAS**

### **9.1. Índice pronóstico internacional (IPI)**

El Índice Pronóstico Internacional (IPI) es un modelo predictivo de los linfomas agresivos. El proyecto se llevó a cabo para desarrollar un modelo para predecir el curso de los pacientes con linfomas agresivos de acuerdo con las características clínicas antes del tratamiento.

Se identificaron 5 factores de riesgo como de mal pronóstico; estos incluyeron la edad superior a 60 años, las cifras elevadas de la LDH sérica, la afectación del estado general, la enfermedad en estadio III o IV y la presencia de más de una localización extraganglionar. Algunos otros autores han propuesto los siguientes factores pronósticos: patología, edad, carga tumoral, interacción huésped-tumor y factores relacionados con el tratamiento y otros mencionan, número de sitios extraganglionares, etapa y valor de LDH. En un intento por estandarizar estos

parámetros, se creó el llamado Índice Pronóstico Internacional, (179) que al basarse en estos factores, se identificó 4 grupos de riesgo, cuyas tasas de supervivencia a los 5 años fueron 73%, 50%, 43% y 26% infiriendo en el pronóstico y la SV de los pacientes como se muestra en la siguiente tabla:

**Tabla 2. Índice Pronóstico Internacional (IPI)**

1.	Edad mayor de 60 años	
2.	Etapa III o IV (Ann Arbor)	
3.	Más de un sitio extraganglionar	
4.	Desempeño físico 2,3,4 (según el <i>Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)</i> )	
5.	Incremento de LDH (mayor de 10%)	
<b>Riesgo</b>	<b>No. Factores</b>	<b>SV a 5 años (%)</b>
Bajo	0-1	73
Intermedio bajo	2	50
Intermedio alto	3	43
Alto	4-5	26
<i>SV, supervivencia</i>		

A pesar de que la clasificación original se diseñó para pacientes con linfomas agresivos, se ha demostrado posteriormente que el mismo modelo puede predecir el pronóstico de una variedad más amplia de tipos histológicos de linfoma. Es de reseñar que la variedad histológica linfoma anaplásico de célula grande se asocian con buenas supervivencias a pesar de tener un índice pronóstico alto.

### **9.2. Índice de comorbilidad de Charlson (ICC)**

Este es el instrumento más empleado para la valoración pronóstica en pacientes con comorbilidad. El ICC se desarrolló a finales de la década de los ochenta en un Hospital de Nueva York, a partir de los datos de mortalidad a un año en pacientes ingresados en un servicio de medicina interna (180). Más tarde, este índice se validó con una cohorte de pacientes afectadas por cáncer de mama (181).

El ICC realiza una interacción de las comorbilidades asociadas al paciente y la enfermedad maligna, validándose su utilidad para la mayoría de los cánceres. Esto fue creado debido al incremento de la población anciana y el recurrente aumento de las enfermedades oncológicas, dándose a conocer la interacción entre la edad y las enfermedades concomitantes sobre el importante decremento de la expectativa de vida y fue creado con la finalidad de mejorar la determinación

de un tratamiento óptimo para pacientes ancianos con cáncer u otras comorbilidades (182).

Predice la mortalidad a un año para un paciente que puede tener un abanico de condiciones comórbidas tales como enfermedad cardíaca, SIDA ó cáncer. A cada condición se le asigna una puntuación de 1, 2, 3 ó 6 dependiendo del riesgo de fallecer asociado a esta condición. Después se suman las puntuaciones y se da un resultado total que predice la mortalidad.

En esta lista se incluyen 19 enfermedades valoradas del 1 al 6: infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad arterial periférica (isquemia de miembros inferiores), enfermedad vascular cerebral, demencia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, conectivopatías, úlcera gastroduodenal, hepatopatía leve, diabetes, hemiplejía, insuficiencia renal moderada/grave, diabetes con lesión orgánica, cualquier tumor en los 5 últimos años, linfoma, leucemia, hepatopatía moderada/grave, tumor sólido metastásico y/o SIDA (180).

Su valoración es en puntos de 0 a 37 (no ajustado por edad) y de 0 a 43 (ajustado a la edad); a partir de 2 puntos comienza a reducirse la sobrevida (182).

La puntuación del índice se desarrolló adjudicando un valor a cada comorbilidad en función de la magnitud del riesgo relativo (RR) asociado con cada proceso; por ejemplo, un  $RR < 1,2$  se valora como 0, un  $RR \geq 1,2$  pero  $< 1,5$  se valora como 1, un  $RR \geq 1,5$  pero  $< 2,5$  se valora como 2, un  $RR \geq 2,5$  pero  $< 3,5$  se valora como 3 y a dos procesos (tumor sólido metastásico y SIDA) se les otorga un valor de 6. El ICC ajustado por edad (ICCa) se basa en los mismos procesos comórbidos valorados, pero incluye un factor para la edad por década. Esta puntuación combinada edad-comorbilidad fue validada por Charlson en 1994 (183).

Puede obtenerse un número absoluto y usarse para una comparación. Los valores para el ICC no ajustado y el ICC ajustado obtenidos se clasificaron en cuatro categorías: puntuaciones de 0, 1-2, 3-4 y  $> 4$ .

En general, se considera ausencia de comorbilidad: 0-1 puntos, comorbilidad baja: 2 puntos y alta  $> 3$  puntos. Predicción de mortalidad en seguimientos cortos ( $< 3$  años); índice de 0: (12% mortalidad/año); índice 1-2: (26%); índice 3-4: (52%); índice  $> 5$ : (85%). En seguimientos prolongados ( $> 5$  años), la predicción de

mortalidad deberá corregirse con el factor edad, tal como se explica en el artículo original (Charlson M, J Chron Dis 1987; 40: 373-83). Esta corrección se efectúa añadiendo un punto al índice por cada década existente a partir de los 50 años (p. ej., 50 años = 1 punto, 60 años = 2, 70 años = 3, 80 años = 4, 90 años = 5, etc.). Así, un paciente de 60 años (2 puntos) con una comorbilidad de 1, tendrá un índice de comorbilidad corregido de 3 puntos, o bien, un paciente de 80 años (4 puntos) con una comorbilidad de 2, tendrá un índice de comorbilidad corregido de 6 puntos (180).

El índice también se ha correlacionado con muchas variables como la calidad de vida relacionada con la salud, los reingresos y los costes sanitarios, entre otros (180) (181) (183) (184).

**Tabla 3. Índice de Comorbilidad de Charlson (ICC)**

COMORBILIDAD	PUNTUACIÓN
Infarto de miocardio	1
Enfermedad coronaria	1
Insuficiencia cardiaca congestiva	1
Enfermedad vascular periférica (incluye aneurisma de aorta 6 cm)	1
Enfermedad cerebro-vascular	1
Hipertensión arterial	1
Alcoholismo	1
Enfermedad tromboembólica	1
Arritmia	1
Demencia	1
EPOC	1
Enfermedad del tejido conectivo	1
Úlcus péptico	1
Hepatopatía leve (sin hipertensión portal, incluye hepatitis crónica)	1
Diabetes mellitus sin evidencia de afección de órganos diana	1
Enfermedad renal moderada-severa	2
Hemiplejía	2
Diabetes con afección de órganos diana (retinopatía, nefropatía, etc)	2
Tumor sin metástasis (excluir si >5 años desde diagnóstico)	2
Leucemia (aguda o crónica)	2
Linfoma	2
Enfermedad hepática moderada o severa	3
Tumor sólido con metástasis	6
SIDA (no únicamente HIV positivo)	6

\* Índice de comorbilidad diseñado para predecir la mortalidad a largo plazo (1 año) en función de las patologías crónicas asociadas.



Existen artículos en la literatura que han utilizado el ICC para predecir el pronóstico en pacientes que recibirán un alo-trasplante de progenitotes hematopoyéticos tal como lo demostró Mohamed L. Sorrow y cols. sin embargo en esta publicación la escala tuvo que ser modificada debido a que algunas de las comorbilidades en este tipo de pacientes no son incluidas en la escala de Charlson. Este nuevo índice fue validado y por tanto previó ser más sensible que el ICC, además mostró una mejor predicción de la sobrevida que el ICC, además de ser más confiable y validar comorbilidades pre trasplante que predijeron el riesgo de recaídas, mortalidad y sobrevida (185).

Así mismo Chen-Hardee S y cols. han utilizado esta escala para demostrar las comorbilidades como un factor de riesgo para hospitalización causada por neutropenia al utilizar quimioterapia en adultos mayores con diagnóstico de linfoma no Hodgkin. (186)

### **9.3. CIRS- Escala de valoración acumulativa de enfermedades**

Esta escala ha sido validada en diferentes regiones del mundo y en poblaciones de pacientes muy diversas. La ventaja principal que ofrece es que su escala de puntuación define en qué medida están afectados órganos y sistemas, sin referirse a enfermedades concretas, mide diferentes comorbilidades y sus consecuencias funcionales. Sin embargo, a pesar de su validez y fiabilidad, hay pocas referencias de su utilización en los estudios de investigación.

**Tabla 4. Escala de valoración acumulativa de enfermedades (CIRS)**

<b>ÓRGANO Ó SISTEMA</b>	<b>SEVERIDAD</b>
1.- Cardíaco	0-1-2-3-4
2.- Vascular	0-1-2-3-4
3.- Hematológico	0-1-2-3-4
4.- Respiratorio	0-1-2-3-4
5.- Oftalmológico ó ORL	0-1-2-3-4
6.- Sistema gastrointestinal alto	0-1-2-3-4
7.- Sistema gastrointestinal bajo	0-1-2-3-4
8.- Hepático y pancreático	0-1-2-3-4
9.- Renal	0-1-2-3-4
10.- Genito-urinario	0-1-2-3-4
11.- Músculo-esquelético y cutáneo	0-1-2-3-4
12.- Neurológico	0-1-2-3-4
13.- Endocrino-metabólico y mamario	0-1-2-3-4
14.- Psiquiátrico	0-1-2-3-4

La puntuación depende de la extensión que tiene el órgano o sistema afectado: 0 ausencia de la enfermedad; 1 leve; 2 moderado; 3 severo y 4 muy severo (187). Algunos artículos reportan la utilización de esta escala pronóstica en el análisis de diversas patologías tales como linfomas o leucemias crónicas. En algunos estudios ha sido necesario utilizar la modificación de esta escala para valorar pacientes geriátricos (188) (189).

#### **9.4. Escala ECOG**

Es una forma práctica de medir la calidad de vida de un paciente exclusivamente con cáncer u oncológico, cuyas expectativas de vida cambian en el transcurso de meses, semanas e incluso días.

Fue diseñada por el *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de Estados Unidos y validada por la Organización Mundial de Salud (OMS). Se publicó en 1982 por Oken et al (13).

La principal función de esta escala es la de objetivar la calidad de vida del paciente. O “performance status”.

La escala ECOG valora la evolución de las capacidades del paciente en su vida diaria manteniendo al máximo su autonomía. Este dato es muy importante cuando se planea un tratamiento, ya que de esta escala dependerá el protocolo terapéutico y el pronóstico de la enfermedad. La escala ECOG se puntúa de 0 a 5 y sus valores son:

- ECOG 0: El paciente se encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.
- ECOG 1: El paciente presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. El paciente solo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno.
- ECOG 2: El paciente no es capaz de desempeñar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de las de la noche, pero que no superan el 50% del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades personales solo.

- ECOG 3: El paciente necesita estar encamado más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria como por ejemplo el vestirse.
- ECOG 4: El paciente permanece encamado el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria, como por ejemplo la higiene corporal, la movilización en la cama e incluso en la alimentación.
- ECOG 5: Paciente fallecido.

## **10. FIEBRE Y NEUTROPENIA**

Fiebre: La fiebre en pacientes neutropénicos se define como una única toma de temperatura oral de  $>38.3^{\circ}\text{C}$  ( $101^{\circ}\text{F}$ ) o una temperatura de  $>38^{\circ}\text{C}$  ( $100.4^{\circ}\text{F}$ ) sostenida por  $>1$  hr (190).

Neutropenia: Usualmente se define como el número absoluto de neutrófilos (CAN)  $<1500$  cels/microL y la neutropenia severa como un CAN  $<500$  cels/microL o con un CAN que se espera que disminuya a  $<500$  cels/microL en las siguientes 48 hrs (190).

El riesgo es una infección clínicamente importante cuando el número de los neutrófilos desciende por debajo de 500 cels/microL y es mayor en aquellos con una neutropenia de duración prolongada ( $>7$ días)

Una neutropenia puede observarse en el contexto de un cuadro de pancitopenia general (por ejemplo, un tratamiento intensivo con citostáticos) o bien producirse como un fenómeno exclusivo de la línea celular granulocítica. Dentro de las neutropenias adquiridas se encuentra la neutropenia producida por fármacos y a menudo afecta a los pacientes que reciben quimioterapia sistémica como resultado del efecto mieloablativo (191).

La neutropenia es la toxicidad limitante de dosis más importante del tratamiento oncológico y que limita sus potenciales beneficios. El riesgo de mielosupresión es especialmente elevado en los pacientes que reciben esquemas de quimioterapia en los que se utilizan varios agentes en combinación.

La neutropenia además de aumentar la incidencia de infección, disminuye la calidad de vida del paciente e interfiere con la administración de dosis completas y

puntuales de quimioterapia. Todo ello incrementa la morbilidad y la mortalidad asociadas al tratamiento del cáncer y repercute sobre el cuidado y los costes de estos pacientes.

### **10.1. Clasificación de neutropenia.**

Existe una correlación bien establecida entre el valor del recuento absoluto de los polinucleares neutrófilos en la sangre periférica y el riesgo de infección. Se clasifica según los criterios del National Cancer Institute como grado 1 (desde menos  $2 \times 10^9/l$  a mayor o igual  $1,5 \times 10^9/l$ ), grado 2 (desde menos  $1,5 \times 10^9/l$  a mayor o igual  $1 \times 10^9/l$ ), grado 3 (desde menos  $1 \times 10^9/l$  a mayor o igual  $0,5 \times 10^9/l$ ) y grado 4 (menor  $0,5 \times 10^9/l$ ) o existen otras clasificaciones como leve (cuando el número absoluto de neutrófilos se encuentra entre 1,000 y 1,500/microL), moderada (entre 500 y 1,000/microL), y severa (menos de 500/microL) (192) (193) (194).

### **10.2. Factores de riesgo de neutropenia.**

La neutropenia es la forma más grave de toxicidad hematológica; la frecuencia de aparición y su magnitud dependen del tipo de régimen de quimioterapia utilizado y de la intensidad y el orden secuencial de administración de los diferentes fármacos; existen otros factores directamente relacionados con la enfermedad y el individuo que aumentan el riesgo de complicaciones neutropénicas, tales como la afectación de la médula ósea por la enfermedad, el tratamiento previo con radioterapia, las comorbilidades subyacentes, el estado general del paciente o su edad (mayores de 65 años) (195) (196) (197).

Existen otros marcadores que se han relacionado como variables predictivas en el tiempo de estancia hospitalaria; uno de ellos es el nivel de albúmina sérica, indicando que unos niveles disminuidos producen un incremento en el tiempo de estancia (198) (199) (200) (201).

### **10.3. Neutropenia febril.**

Se define como neutropenia febril la presencia de fiebre en un paciente con un recuento de neutrófilos reducido.

La fiebre neutropénica (FN) inducida por quimioterapia es una circunstancia de riesgo potencial para la vida en pacientes de alto riesgo, conduce a la

hospitalización, morbilidad y mortalidad en más de un 10% de los pacientes en tratamiento con agentes quimioterapéuticos (202).

Generalmente aparece durante los primeros ciclos, con una incidencia media de presentación entre el día 10 y 11 de la administración de la quimioterapia y a menudo está asociada a infecciones graves amenazantes para la vida, principalmente en pacientes ancianos con ciertos tipos de cáncer (203) (204) (205). Es la principal causa de morbi-mortalidad asociada al tratamiento del cáncer.

En el riesgo de presentar neutropenia febril intervienen tres tipos de factores: dependientes del régimen de quimioterapia, factores dependientes del paciente y de la propia enfermedad neoplásica como se aprecian en la siguiente tabla:

<b>Tabla 5. Factores de Riesgo de Neutropenia Febril (206)</b>	
Factores dependientes del tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tipo de régimen de quimioterapia (QT)/Regimen de quimioterapia a altas dosis.</li> <li>- Tratamiento de QT y radioterapia (RT) concomitante.</li> <li>- Antecedente de tratamiento de RT o de QT.</li> <li>- Falta en la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos a pacientes que recibieron esquemas de alto riesgo.</li> </ul>
Factores dependientes del paciente	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Edad avanzada (Particularmente 65 años o más)</li> <li>- Pobre status performance (basado sobre la preexistencia de comorbilidades cardiovasculares, renales, endócrinas y pulmonares).</li> <li>- Grandes superficies corporales</li> <li>- Albúmina baja o mal estado nutricional</li> <li>- Sexo femenino</li> <li>- Neutropenia o linfopenia preexistente.</li> <li>- Comorbilidades</li> <li>- Insuficiencia renal</li> <li>- Enfermedad cardiovascular</li> <li>- Hepatopatía (elevación de bilirrubina y FA)</li> <li>- EPOC</li> <li>- Infección activa</li> </ul>
Factores dependientes de la enfermedad	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Infiltración de la médula ósea (mieloptisis)</li> <li>- Elevación LDH (en linfoma)</li> <li>- Linfopenia</li> <li>- Enfermedad avanzada</li> <li>- Cáncer en progresión</li> </ul>

#### **10.4. Infección y neutropenia.**

Como resultados en los adelantos en la tecnología médica se ha producido un aumento en el número de pacientes con alteraciones en los mecanismos de

defensa. Dado que muchas infecciones bacterianas pueden tratarse con éxito, los pacientes inmunocomprometidos pueden sobrevivir a estos episodios, aunque continúan siendo susceptibles a otros agentes patógenos como los hongos y los virus. A menudo el tiempo para el manejo exitoso de estos pacientes resulta crítico, y la demora en la instauración de la terapéutica adecuada pone en peligro un desenlace satisfactorio (206).

La disminución de los neutrófilos de la sangre compromete seriamente el estado inmunitario del individuo, con un aumento en el riesgo de desarrollar infecciones de etiología bacteriana, vírica o fúngica, con frecuente afectación de la mucosa oral y faríngea y aparición de úlceras dolorosas, que también pueden afectar los territorios anal, genital y de la piel (207) (208).

En realidad, la complicación más común de la neutropenia es la fiebre neutropénica (FN), que se presenta en el 25- 40% de los pacientes tratados por primera vez con los regímenes de quimioterapia habituales.

El riesgo de infección y mortalidad que sufren los pacientes sometidos a quimioterapia está directamente asociado al grado y duración de la neutropenia. Las neutropenias de corta duración, en general menos de siete días, responden de forma favorable al tratamiento antibiótico empírico. En estos casos, las infecciones suelen ser por bacterias o virus de la comunidad y suelen causar poca mortalidad (206) (209) (210) (211) (212) (213).

La duración de más de siete días, con menos de  $500/\text{mm}^3$  de neutrófilos, es un factor de alto riesgo, con un mayor grado de morbi-mortalidad relacionada con la infección y con la duración de dicha neutropenia. Además de bacterias piógenas o entéricas, en estos casos deben cuidarse los hongos filamentosos y en concreto el *Aspergillus* como causa de fiebre (214) (202).

La neutropenia aislada incrementa la susceptibilidad de infección viral o parasitaria (208).

#### Repercusiones de la neutropenia sobre la evolución de la enfermedad:

La neutropenia continua es la toxicidad más común que limita la dosis de los regímenes quimioterapéuticos, ya que provoca que los pacientes presenten un mayor riesgo de presentar infecciones graves que potencialmente podrían

amenazar la vida. La neutropenia también puede asociarse con reducciones en la dosis de la quimioterapia o en la intensidad de la misma, así como con demoras en el tratamiento, que pueden sufrir un efecto negativo sobre la respuesta hematológica y la supervivencia (202).

Se ha documentado que la reducción o la demora de la dosis de quimioterapia es capaz de comprometer los resultados clínicos del tratamiento y, finalmente, la supervivencia del paciente (215). Además, el empleo de antibióticos durante el desarrollo de infecciones graves puede salvar la vida del paciente, pero también se ha asociado con efectos adversos y el surgimiento de patógenos resistentes.

Algunos estudios han demostrado que, en ciertos tipos de cáncer como el linfoma no Hodgkin, los índices de supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global aumentan con la intensidad de la dosis estándar. Sin embargo, el tratamiento con dosis e intensidades menores al estándar sigue siendo común en estos pacientes, especialmente cuando son ancianos.

Por tanto, es evidente que uno de los desafíos de la quimioterapia consiste en optimizar los regímenes de tratamiento para minimizar los efectos secundarios hematotóxicos sin perjudicar el resultado del tratamiento. Con respecto a esto los factores de crecimiento hematopoyético han representado un progreso importante en la prevención y control del efecto mielotóxico de los fármacos quimioterapéuticos (216).

#### Pacientes de bajo y alto riesgo:

Los pacientes de bajo riesgo están definidos como aquellos en los que se espera pueden hacer neutropenia (CAN <500 cels/microL) por < o igual a 7 días y en quien no tienen comorbilidades activas o evidencia de disfunción renal o hepática. Este grupo de pacientes ha sido bien estudiado en estudios aleatorizados y ha mostrado un bajo riesgo de presentar complicaciones serias (190).

Muchos pacientes que reciben quimioterapia para tumores sólidos son considerados de bajo riesgo para complicaciones que requieren hospitalización o una hospitalización prolongada

Los pacientes de alto riesgo son aquellos en los que se espera una neutropenia (CAN < 500 cels/microL) por más de 7 días. Los pacientes con fiebre neutropénica

quienes tienen comorbilidades o una evidencia significativa de disfunción hepática o renal son también considerados de alto riesgo, asociado a la duración de la neutropenia.

Algunos expertos han definido a los pacientes de alto riesgo como aquellos en quienes se espera una neutropenia profunda (CAN  $<$  o igual a 100 cels/microL) por  $>$  7 días, basados en la experiencia que esos pacientes tienen complicaciones que comprometen la vida (190) (217) (218).

Riesgos basados en el desarrollo de su enfermedad:

Los pacientes que están neutropénicos como resultado de la inducción de la quimioterapia para leucemia mieloide aguda o como parte del régimen de acondicionamiento para trasplante alogénico de células hematopoyéticas son particularmente de alto riesgo para infecciones graves. Otros factores que confieren un estatus de alto riesgo incluyen mucositis oral o gastrointestinal, cáncer no controlado, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, pobre estado funcional y edad avanzada.

Los pacientes que reciben un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos o reciben quimioterapia de consolidación para leucemia pueden tener también periodos prolongados de neutropenia, pero parecen ser de menor riesgo, particularmente si estos están recibiendo factores estimulantes de colonias de granulocitos de manera profiláctica.

Los pacientes con tumores sólidos son generalmente de bajo riesgo para infecciones graves.

Guías: La IDSA, la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), la NCCN y la Sociedad Americana de Oncología (ASCO) recomiendan que una investigación del riesgo (alto riesgo vs bajo riesgo) para fiebre neutropénica relacionada con complicaciones médicas debería realizarse al momento de la investigación inicial del episodio de fiebre neutropénica (190) (217) (219).

La IDSA y ASCO definen pacientes neutropénicos de alto riesgo como aquellos con un CAN  $<$ 100cels/microL esperados por al menos  $>$  7 días o evidencia que presente condiciones de comorbilidad o disfunción hepática o renal significativa (190) (218).



La NCCN ha desarrollado criterios similares pero también incluyen una categoría de riesgo intermedio (217).

El índice de riesgo de la Asociación Multinacional para Cuidados de Soporte en Cáncer (MASCC) es una herramienta validada para medir el riesgo de fiebre neutropénica y complicaciones médicas relacionadas. El índice de riesgo de la MASCC puede ser usado como una alternativa al usar los criterios clínicos (213) (220) (221).

## **11. FACTORES ESTIMULANTES DE COLONIAS DE GRANULOCITOS**

El G-CSF recombinante (*filgrastim*) es una glucoproteína de 175 aminoácidos producida en *Escherichia coli*. Al contrario del G-CSF natural, no está glucosilado y porta una metionina N-terminal adicional. El principal efecto del filgrastim es la estimulación de las CFU-G para incrementar la producción de neutrófilos. También aumenta las funciones fagocítica y citotóxica de los neutrófilos.

Está demostrado que los factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF), pueden reducir la incidencia y la gravedad de la neutropenia inducida por quimioterapia, disminuyendo el riesgo de hospitalización debida a FN e infecciones y ayudando a garantizar que los pacientes reciban las dosis completas de quimioterapia mejorando la calidad de vida del paciente y potencialmente mejorando el control de la enfermedad y la supervivencia a largo plazo (207) (195) (196) (222) (223) (224) (225).

Tres nuevas guías de práctica clínica para el uso de factores de crecimiento mieloides han sido publicados por los profesionales de organizaciones oncológicas que incluyen: La Sociedad Americana de Oncología Clínica, La Organización Europea para la Investigación y La National Comprehensive Cancer Network (NCCN) han publicado recientemente guías para el uso de factores de crecimiento mieloides como apoyo a los pacientes que reciben quimioterapia antineoplásica, que sugieren para el uso de los G-CSF una estrategia adaptada al riesgo basada en el régimen de quimioterapia asignado, los factores del paciente y la intensidad del tratamiento (201) (226).

El uso rutinario profiláctico de G-CSF en los pacientes que reciben quimioterapia

sistémica se recomienda en los pacientes de alto riesgo (mayor 20 %) de desarrollar neutropenia febril o complicaciones asociadas que puedan comprometer el tratamiento.

Para los pacientes con riesgo intermedio (10 a 20 %), debe contemplarse la posibilidad de una profilaxis con G-CSF basada en la intensidad de tratamiento y la posible relación entre beneficios y perjuicios (227) (228). Sin embargo, el uso de estos factores también representa un aumento del coste del tratamiento de los pacientes con cáncer, por lo tanto, basándose en estudios de coste-efectividad, la guía publicada por la American Society of Clinical Oncology (ASCO) en el año 2005, en el que el comité estuvo de acuerdo de manera unánime que la reducción de FN justifica el uso de G-CSF y otros regímenes no iguales de efectivos que no requieren de G-CSF están disponibles.

La profilaxis primaria está recomendada para la prevención de FN en pacientes que tienen un alto riesgo basado en la edad (mayores de 65 años), historia médica, características de la enfermedad, mielotoxicidad de los regímenes de quimioterapia, irradiación previa de la pelvis u otras áreas que contienen médula ósea, así como neutropenia preexistente (227) (229) (230). La profilaxis secundaria cuando existe: riesgo de FN e infecciones en el siguiente ciclo de quimioterapia, en función de las características del paciente y del esquema de quimioterapia o bien si existe riesgo de disminución de la eficacia del tratamiento causado por: (231)

- Necesidad de disminuir de modo significativo la dosis de quimioterapia
- Necesidad de retrasar los ciclos de quimioterapia
- Falta de adherencia al protocolo de quimioterapia

Por lo tanto, la decisión de administrar profilaxis secundaria con G-CSF debe de estar basada en la valoración simultánea y conjunta tanto del riesgo de nuevos episodios neutropénicos, como de la intención del tratamiento de quimioterapia y, por tanto, en la necesidad o no de mantener y preservar la intensidad y la dosis del mismo (232). Los G-CSF aprobados son: filgrastim, pegfilgrastim y lenograstim; su principales efectos adversos son dolor óseo, síndrome gripal y reacciones en el sitio de la inyección (233) (234).

#### IV. JUSTIFICACIÓN

Los linfomas no Hodgkin y Hodgkin son una causa frecuente de neoplasias, ocupando el 7° y el 25° lugar entre todas las neoplasias respectivamente (1). La sobrevivencia a cinco años con tratamiento es de más del 70%, (1) siendo el manejo recomendado la quimioterapia, la radioterapia y el trasplante de médula ósea (2) (3) (4) (5).

La fiebre neutropénica y la infección documentada son los efectos adversos principales del tratamiento con quimioterapia de intensidad intermedia o alta que reciben los pacientes con linfoma (19) (235) (236). Estas dos complicaciones son directamente responsables de la mayoría de las hospitalizaciones y en gran medida de las muertes en este grupo de pacientes; (200) (221) por lo anterior los esfuerzos se han centrado en tratar de predecir la presencia de estas complicaciones; por ej. las guías NCCN y las escalas IPI, ECOG, etc. (16) (237).

En nuestra investigación, el análisis de las comorbilidades del paciente será utilizando las escalas conocidas IPI, ECOG, CIRS y Charlson comparadas con cada una de las comorbilidades de manera independiente con la finalidad de identificar factores que no estén incluidos en estas escalas y sin embargo sean significativos para que estos puedan ser añadidos a la evaluación de este tipo de pacientes.

Los parámetros que consideran estas escalas así como otras comorbilidades son fácilmente identificables a través de la historia clínica, exploración física y exámenes de laboratorio básicos en este grupo de pacientes, por eso es posible evaluar su relación con la presencia de FN o ID en un grupo de pacientes que reciban atención en un hospital de tercer nivel que cuentan con el servicio de hematología como son el Hospital Universitari d' Vall d' Hebron en Barcelona o el Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde" en México.

El poder predecir con mayor exactitud el riesgo de presentar FN o ID nos permitirá realizar acciones preventivas, por ejemplo la aplicación de G-CSF, utilizar esquemas de quimioterapia menos agresivos, hospitalizar oportunamente a los pacientes de mayor riesgo y el uso antibióticos profilácticos.

## V. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

### **Hipótesis**

Existen factores que incrementan el riesgo de presentar fiebre neutropénica o infección documentada en pacientes con linfoma que reciben regímenes de quimioterapia mielosupresora intermedia y alta.

### **Objetivo Primario**

Identificar factores que pueden relacionarse con la presencia de fiebre neutropénica o infección documentada en pacientes con linfoma que reciben regímenes de quimioterapia mielosupresora intermedia y alta.

### **Objetivos secundarios**

- Identificar características que puedan estar relacionados con FN o ID evaluando edad, estadio de la enfermedad, infiltración de médula ósea, tipo de linfoma, estado nutricional, la capacidad catabólica de la enfermedad, parámetros en sangre periférica y tiempo de ingreso hospitalario.
- Identificar comorbilidades independientes al ICC, CIRS, IPI o ECOG, que puedan estar relacionados con la aparición de FN o ID.
- Identificar cual de las escalas ECOG, IPI, ICC, ICCM y CIRS tiene la capacidad de predecir la aparición de FN o ID.
- Describir el uso de factores estimulantes de colonias como profilaxis primaria o secundaria.

## VI. MATERIAL Y MÉTODOS

### **Diseño del estudio:**

Se trata de un estudio transversal.

### **Población del estudio:**

Pacientes con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin o Hodgkin que recibieron quimioterapia mielosupresora alta o intermedia para el tratamiento de su enfermedad en la fecha comprendida del estudio, en el Servicio de Hematología tanto del Hospital Universitari d' Vall d' Hebron, en Barcelona, España como en el Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", en Guadalajara, Jalisco, México.

### **Lugar y periodo de realización:**

Este estudio se llevó a cabo en el Servicio de hematología tanto del Hospital Universitari d' Vall d' Hebron en Barcelona, España como en el Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcande", en Guadalajara, Jalisco, México, durante un periodo de 68 meses (marzo 2007 – noviembre 2012) e incluyó 220 pacientes con diagnóstico de linfoma.

### **Fuente de información:**

La información se registró en el cuaderno de recogida de datos diseñado para el estudio que fue la fuente de información para el análisis de datos. El reclutamiento de los sujetos elegibles para el estudio se hizo de forma consecutiva.

### **Definición de la población en estudio. Criterios de elegibilidad**

#### ***Criterios de inclusión***

- Mayor de edad
- Sujetos con diagnóstico de neoplasia confirmado histológicamente:
  - Enfermedad de Hodgkin (estadios IB- IV)
  - Linfoma no Hodgkin

- Sujetos que inician un nuevo régimen de quimioterapia (es decir, ciclo 1 día 1) con un riesgo alto o intermedio de desarrollar neutropenia febril, de acuerdo con las guías de la NCCN.
- Al menos cuatro ciclos de quimioterapia planificados.
- Expectativa de vida con tratamiento de tres meses como mínimo.
- El sujeto debe dar su consentimiento informado escrito para participar en el estudio en el Hospital Universitari d' Vall d'Hebrón y en el Hospital Civil de Guadalajara por tratarse de una investigación clasificada como sin riesgo (únicamente requiere la revisión de expedientes clínicos) se dispensa obtener el consentimiento por escrito (238).

***Criterios de exclusión:***

- Infección activa que requiera tratamiento o haber recibido antibióticos o antiinfecciosos sistémicos en las 72 horas previas al inicio de la quimioterapia.
- Cualquier tipo de alteración psiquiátrica del sujeto que comprometa la capacidad de dar el consentimiento informado por escrito para la participación en este estudio y / o cumplir con los procedimientos del estudio.
- Regímenes diarios de tratamiento no cíclicos.

**Consideraciones sobre el tamaño de la muestra**

Se establece un número de 220 pacientes; se decide utilizar datos de pacientes de forma retrospectiva siempre y cuando cumplan los criterios de inclusión y exclusión establecidos.

**VARIABLES E INSTRUMENTOS DE MEDICION, DEFINICION Y DESCRIPCION DE LAS MEDICIONES**

**Variables**

**Variable primaria**

**-Comorbilidad:** Presencia de enfermedades coexistentes o adicionales en relación al diagnóstico inicial o con respecto a la condición señalizadora sujeto del estudio. La comorbilidad puede afectar la capacidad de funcionar de los individuos

afectados y también su supervivencia, puede ser usado como indicador para pronosticar la duración de la permanencia en el hospital, factores de costos y el resultado o la supervivencia.

### **Variables secundarias**

**-Neutropenia:** descenso del recuento de los neutrófilos (segmentados y cayados) a valores inferiores en sangre periférica a  $2 \times 10^9$ .

**-Fiebre:** fenómeno patológico que se manifiesta por elevación de la temperatura normal del cuerpo y mayor frecuencia del pulso y la respiración.

**-Neutropenia febril inducida por quimioterapia:** es una circunstancia de riesgo potencial para la vida en pacientes de alto riesgo, generalmente aparece durante los primeros ciclos, con una incidencia media de presentación entre el día 10 y 11 de la administración de quimioterapia y a menudo está asociada a infecciones graves amenazantes para la vida. Es la principal causa de morbi-mortalidad asociada al tratamiento del cáncer.

**-Infección documentada inducida por quimioterapia:** es la presencia de infección que se documenta en un individuo que recibe tratamiento con quimioterapia; puede ser de etiología bacteriana, vírica, fúngica o protozoaria, en cualquier parte de la superficie corporal.

**-Mielotóxico:** Daño causado por algún agente tóxico a la médula ósea.

**-Nivel de albúmina:** Cantidad de la proteína principal del plasma en un individuo.

\* Nivel bajo: menor a 3.4 g/dl

\* Nivel normal: mayor a 3.4 g/dl

**-Nivel de deshidrogenasa láctica:** Cantidad de enzima contenida en el plasma de un individuo.

\* Nivel normal-bajo: menor a 180 UI/dl

\* Nivel alto: mayor a 180 UI/dl

**-Infiltración medular:** Aparición de células ajenas a las propias de la médula ósea, pudiendo ser de origen neoplásico, graso o infeccioso.

**-Escala IPI (Índice Pronóstico Internacional):** Instrumento creado para inferir el

pronóstico y la supervivencia de los pacientes con linfoma tomando en cuenta cinco parámetros (edad mayor de 60 años, etapas III o IV, más de un sitio extraganglionar, ECOG, nivel de LDH).

-Riesgo bajo: 0-1

-Riesgo intermedio: 2-3

-Riesgo alto: 4-5

**-Escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group):** Instrumento creado para medir la calidad de vida de un paciente oncológico. Valora la evolución de las capacidades del paciente en su vida diaria manteniendo al máximo su autonomía. Se puntúa de 0 a 5 (el cinco es paciente fallecido).

**-Escala Charlson:** Instrumento diseñado como índice de comorbilidad para predecir la mortalidad a largo plazo (1 año) en función de las patologías crónicas asociadas.

---

- Ausencia de comorbilidad: 0 – 1 puntos

- Comorbilidad baja: 2 puntos

- Comorbilidad alta: más de 3 puntos.

La escala Charlson puede ser modificada con la edad agregándose un punto a cada década de la vida después de los 50 años.

**-Escala CIRS:** Herramienta creada y validada en diferentes regiones del mundo y en poblaciones de pacientes muy diversas. La ventaja principal que ofrece es que su escala de puntuación define en qué medida están afectados órganos y sistemas, sin referirse a enfermedades concretas. La puntuación depende de la extensión que tiene el órgano o sistema afectado:

- 0: ausencia de la enfermedad

- 1: leve

- 2: moderado

- 3: severo

- 4: muy severo

---



## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

### **Estadísticas descriptivas**

El enfoque para el análisis estadístico fue de naturaleza descriptiva. Las variables categóricas se resumieron según el número y el porcentaje de sujetos con linfoma. Las variables continuas se resumieron mediante la media, la desviación estándar, la mediana, así como los valores mínimos y máximos. Se consideró significativo un valor de  $p$  menor a 0.05.

La generación de la base de datos inicial se realizó en Microsoft Excel 2007. El análisis estadístico se procesó con el programa estadístico Statistical Package for Social Sciences versión 17.0 (SPSS Inc., Chicago Illinois).

## **VII. OBLIGACIONES REGULATORIAS Y ETICAS**

### **Evaluación de riesgos y beneficios para los sujetos en investigación**

La participación en el estudio no implica riesgos para los pacientes aparte de los derivados del tratamiento de su enfermedad. No se les sometió a pruebas complementarias o visitas extraordinarias aparte de las normalmente previstas para este tipo de pacientes.

### **Hoja informativa y formulario de consentimiento del paciente**

Para los pacientes de México no se requirió consentimiento informado por tratarse de una investigación sin riesgo (Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título segundo, Capítulo I, Artículo 17).

Los pacientes de España fueron informados de los diferentes aspectos del estudio y se exigió la inclusión de su conocimiento por escrito.

### **Confidencialidad de los datos**

Los datos se obtuvieron de las historias clínicas de los pacientes. La identidad de los pacientes estará codificada en los formularios del estudio y nunca aparecerá su nombre ni ningún otro dato identificativo.

Todos los datos obtenidos se tratarán confidencialmente.

## VIII. CONSIDERACIONES PRÁCTICAS

### **Plan de trabajo:**

El estudio siguió el calendario que se muestra a continuación:

**Periodo de inclusión.** El periodo de inclusión duró aproximadamente 68 meses a partir del inicio del estudio. Se recogió información de todos los sujetos con linfoma no Hodgkin y enfermedad de Hodgkin que recibieron quimioterapia mielosupresiva alta (FN esperada mayor o igual 20%) o intermedia (FN esperada = 10-20%) en una hoja de registro. Se reclutaron los pacientes elegibles de forma consecutiva de un periodo que abarcó de marzo de 2007 a noviembre de 2012. Los datos se obtuvieron de las historias clínicas de los pacientes.

## IX. RESULTADOS

### Generalidades

Se revisaron los expedientes de 220 pacientes, los cuales recibieron en total 1,187 ciclos de quimioterapia que fueron analizados. El número de pacientes en cada ciclo se muestra en la tabla 6.

**Tabla 6. Pacientes en cada ciclo de quimioterapia.**

Ciclos de quimioterapia	No.	%
8	17	8 %
7	22	10 %
6	119	54 %
5	149	68 %
1, 2, 3 y 4	220	100 %

El 51% (112) de la población fueron masculinos y 49% (108) femeninos. La edad promedio fue 49 años con un rango de 18 a 81 años. El peso promedio fue de 66kg (rango de 42 a 125), la media de la estatura fue 1.64m (rango 1.39 a 1.88), la media del índice de masa corporal fue 25kg/m<sup>2</sup> (rango 18 a 38) y la superficie corporal promedio de 1.67m<sup>2</sup> (rango 1.30 a 2.30). Las características de los pacientes de acuerdo al hospital se muestran en la Tabla 7.

**Tabla 7. Características clínicas y demográficas de los pacientes por hospital.**

Características	Hospital	
	Vall d Hebron	Civil de Guadalajara
Pacientes	82 (37%)	138 (63%)
Edad	55 ± 19	46 ± 19
Peso	67 ± 13	65 ± 12
Talla	1.63 ± 0.1	1.64 ± 0.1
Índice de masa corporal	25 ± 4	24 ± 3
Superficie corporal	1.70 ± 0.2	1.66 ± 0.1

El 58% (128) de los pacientes tenían un inmunofenotipo de células B, 2% (5) de células T y en el resto no se determinó. El tipo histopatológico de linfoma y el estadio clínico se describen en las tablas 8 y 9.

**Tabla 8. Tipo de linfoma.**

Linfoma	No.	%
Linfoma difuso de células grandes B	89	40 %
Enfermedad de Hodgkin	62	28 %
Linfoma folicular	22	10 %
Linfoma del manto	15	7 %
Otros	32	15 %

**Tabla 9. Estadío clínico.**

Linfoma	No.	%
I A	18	8.2
II A	42	19.1
II B	19	8.6
III A	21	9.5
III B	46	20.9
IV A	23	10.5
IV B	51	23.2

Los regímenes de quimioterapia que más se administraron fueron R-CHOP (35%, 76 pacientes), ABVD (25%, 54 pacientes) y CHOP (22%, 48 pacientes). Tres sujetos recibieron radioterapia previa. De los pacientes 60% (133) recibieron 28 días de quimioterapia, 31% (68) 21 días y 9% (19) 14 días. En 99% de los sujetos la intención del tratamiento fue curativa.

La fiebre neutropénica se presentó en el 23% (50) de los pacientes en al menos un ciclo de quimioterapia y en 9% del total de los ciclos, la frecuencia en cada ciclo se muestra en la tabla 10, el primer ciclo fue en el que se presentó con mayor frecuencia (56, 25%). La infección documentada se presentó en 37% (82) de los pacientes en al menos un ciclo de quimioterapia y en el 9.6% del total de los ciclos, la frecuencia en cada ciclo se muestra en la tabla 10, se observó con mayor frecuencia en el tercer ciclo (29, 13%). La frecuencia de eventos de fiebre neutropénica e infección documentada se muestra en la tabla 11.

**Tabla 10. Fiebre neutropénica e infección documentada en cada ciclo de quimioterapia.**

Ciclo	Pacientes en el ciclo	Fiebre neutropénica	Infección documentada
1	220	56 (25%)	19 (8.5%)
2	220	9 (4%)	20 (9%)

<b>3</b>	220	12 (5%)	29 (13%)
<b>4</b>	220	12 (5%)	20 (9%)
<b>5</b>	149	9 (6%)	12 (8%)
<b>6</b>	119	8 (7%)	12 (10%)
<b>7</b>	22	1 (4.5%)	2 (9%)
<b>8</b>	17	-	-
<b>Total</b>	1,187	107 (9.0%)	114 (9.6%)

**Tabla 11. Eventos de fiebre neutropénica e infección documentada.**

<b>Eventos</b>	<b>Fiebre neutropénica</b>	<b>Infección documentada</b>
<b>1</b>	21% (47)	28% (61)
<b>2</b>	1% (3)	6% (13)
<b>3</b>	0.9% (2)	1% (3)
<b>4</b>	-	0.9% (2)
<b>5</b>	-	0.9% (2)

El 53% (117) de los pacientes tuvieron una comorbilidad, 46% (21) tenían dos, uno tuvo 11 y uno no tuvo ninguna. La hipertensión arterial fue la comorbilidad que se encontró con mayor frecuencia (53 sujetos), siguieron la enfermedad cardiaca congestiva con 18 sujetos y la diabetes mellitus con afección a órganos diana y úlcera péptica duodenal ambas con 16 sujetos, el resto de comorbilidades se presentan en la tabla 12.

**Tabla 12. Comorbilidades identificadas.**

<b>Comorbilidad</b>	<b>No.</b>	<b>Comorbilidad</b>	<b>No.</b>
Hipertensión arterial	53	Enfermedad cardiaca congestiva	18
Diabetes mellitus con afección a órganos diana	16	Diabetes mellitus sin afección a órganos diana	15
Úlcera péptica duodenal	16	Dislipidemia	15
Cataratas	13	Poliartrosis	9
Colon irritable	8	Enfermedad vascular periférica	8
Neumonía	8	Anemia	8
Enfermedad coronaria	7	Asma	7
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	7	Enfermedad cerebrovascular	7
Tabaquismo	7	Arritmia	6
Osteoporosis	6	Hiperplasia benigna de próstata	6
Hernia hiatal	6	Síndrome depresivo	6
Insuficiencia venosa	6	Artritis reumatoide	5
Hernia lumbar	5	Fisura anal	5
Nefrolitiasis	5	Gastritis	5
Amigdalectomía	5	Infarto al miocardio	4
Enfermedad renal leve	4	Glaucoma	4
Alcoholismo	4	Hepatitis B	4

<b>Rinitis alérgica</b>	4	SIDA	3
<b>Tuberculosis pulmonar</b>	3	Diarrea crónica	3
<b>Diverticulosis</b>	3	Vitíligo	3
<b>Infección de vías respiratorias superiores</b>	3	Lupus eritematoso sistémico	2
<b>Hipotiroidismo</b>	2	Síndrome de Shögren	2
<b>Hepatitis C</b>	2	Tiroiditis de Hashimoto	2
<b>Coletitiasis</b>	2	Parkinsonismo	1
<b>Epilepsia</b>	1	Fiebre reumática	1
<b>Pancreatitis aguda</b>	1	Meningitis previa	1
<b>Nefrectomía</b>	1	Osteomielofibrosis	1
<b>Cistitis crónica</b>	1	Hemiplejía	1
<b>Urticaria crónica</b>	1	Mastopatía fibroquística	1
<b>Enfermedad renal moderada-severa</b>	1	Resección transuretral de próstata	1
<b>Leiomioma uterino</b>	1	Hepatopatía leve	1

De acuerdo con la escala ECOG, se observó que el 56% (111) de los pacientes se clasificaron con un valor de cero, seguido de 26% (52) de sujetos con una puntuación de uno. Solo dos individuos se catalogaron con una puntuación de cuatro.

De los 220 pacientes, 8% (18) tuvieron un IPI leve, 34% (74) presentaron IPI intermedio y 58% (128) IPI alto.

De acuerdo con la escala de Charlson, la mayoría de los sujetos se clasificaron en las puntuaciones 2 y 3 con un porcentaje de 43% (94) y 24% (53) respectivamente. La puntuación con menos sujetos fue la nueve con 1.4% (3).

Para la escala Charlson modificada para la edad se encontró que el 32% (70) de los individuos se catalogaron con un valor de dos, seguido de las puntuaciones tres, cuatro y cinco con 28 (13%) sujetos cada una. De tal manera que 68.2% de los individuos tuvieron una comorbilidad alta con más de tres puntos de acuerdo a la escala de Charlson modificada para la edad.

En cuanto a la escala CIRS, el 19% (42) de los pacientes se ubicaron en una puntuación de tres, en las puntuaciones siete y cinco se tuvo un 13% (28) de sujetos. Únicamente un sujeto (0.5%) se ubicó en la categoría 15 y otro en la 16.

### **Fiebre neutropénica**

Los factores de riesgo analizados fueron edad, edad de 65 años o más, tipo de linfoma, infiltración a la médula ósea, estadio clínico, tiempo de ingreso

hospitalario, niveles de albúmina, deshidrogenasa láctica, hemoglobina, leucocitos y neutrófilos. Los identificados como significativos para la presencia de FN por el análisis univariado se muestran en la tabla 13.

**Tabla 13. Factores de riesgo para fiebre neutropénica (análisis univariado).**

Características	Fiebre Neutropénica		p
	Si	No	
Edad	54 ± 19.05	47 ± 19.53	0.040
Edad 65 y mas años	24 (7.1%)	35 (4.1%)	0.027
Infiltración a la médula ósea	29 (7.9%)	30 (3.7%)	0.002
Días de ingreso hospitalario	1.7 ± 1.81	0.6 ± 1.46	0.000
Hemoglobina	11.1 ± 2.27	12.1 ± 2.28	0.004
Leucocitos	1,564 ± 1739	2,401 ± 1727	0.002
Neutrófilos	689 ± 1076	905 ± 533	0.004

Los factores de riesgo identificados como significativos para la presencia de FN por el análisis multivariado se muestran en la tabla 14.

**Tabla 14. Factores de riesgo para fiebre neutropénica (análisis multivariado).**

Característica	OR	IC 95%	p
Días de ingreso hospitalario	0.8	0.05-0.65	0.013
Hemoglobina	2.4	1.1-5.3	0.031

OR = Razón de momios, IC= intervalo de confianza

En el análisis univariante la FN se asoció con las comorbilidades de hipertensión arterial, enfermedad renal, dislipidemia, síndrome depresivo y hernia lumbar (Tabla 15). En el análisis multivariado únicamente la enfermedad renal mantuvo su significancia estadística ( $p = 0.000$ ).

**Tabla 15. Comorbilidades asociadas con fiebre neutropénica (análisis univariado).**

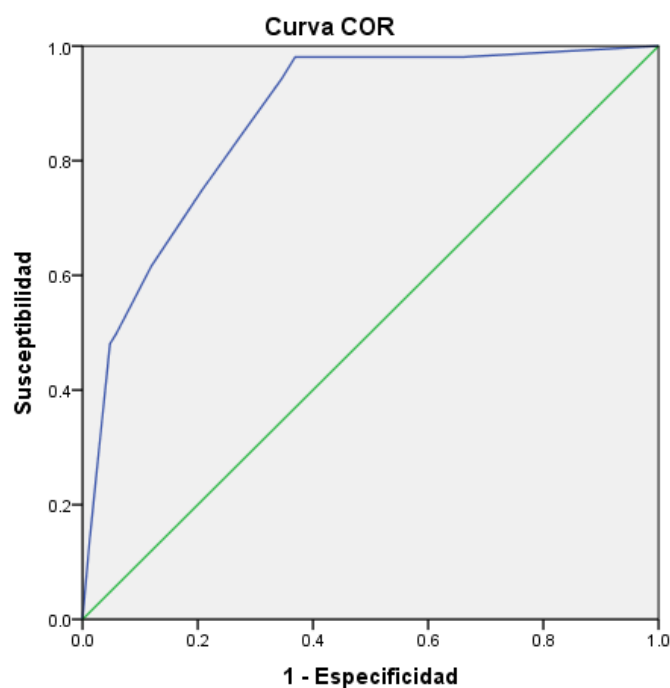
Características	Fiebre Neutropénica		p	OR	IC 95%
	SI % (n)	NO % (n)			
Hipertensión arterial	8.6 (19)	16 (34)	0.025	2.3	1.2-4.5
Enfermedad renal	1.8 (4)	0 (0)	0.003		
Dislipidemia	4.1 (9)	2.7 (6)	0.002	5.7	1.9-16.7
Síndrome Depresivo	1.8 (4)	0.9 (2)	0.029	6.9	1.3-38.9
Hernia lumbar	1.8 (4)	0.5 (1)	0.012	14	1.5-127.5

n= número de sujetos, OR= razón de momios, IC= intervalo de confianza.



El modelo se validó con la curva COR, la probabilidad para predecir el evento fiebre neutropénica fue significativa ( $p = 0.000$ ) con un área bajo la curva de 0.873 y un intervalo de confianza de 0.822 a 0.923. La sensibilidad y especificidad para determinar fiebre neutropénica con el modelo generado es de 62% y 88% respectivamente a partir del punto de corte de 0.4299 (Figura 1).

**Figura 1. Curva COR para el modelo multivariante de fiebre neutropénica.**



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

### **Fiebre neutropénica y escala ECOG.**

Al estratificar a la población con base en la escala ECOG no se observó una tendencia significativa en relación a la frecuencia de FN, algunos puntajes altos y otros bajos presentaron similares eventos de FN, cabe mencionar que la mayor frecuencia de FN ocurrió en el estadio 4.

**Tabla 16. Eventos de fiebre neutropénica y escala ECOG.**

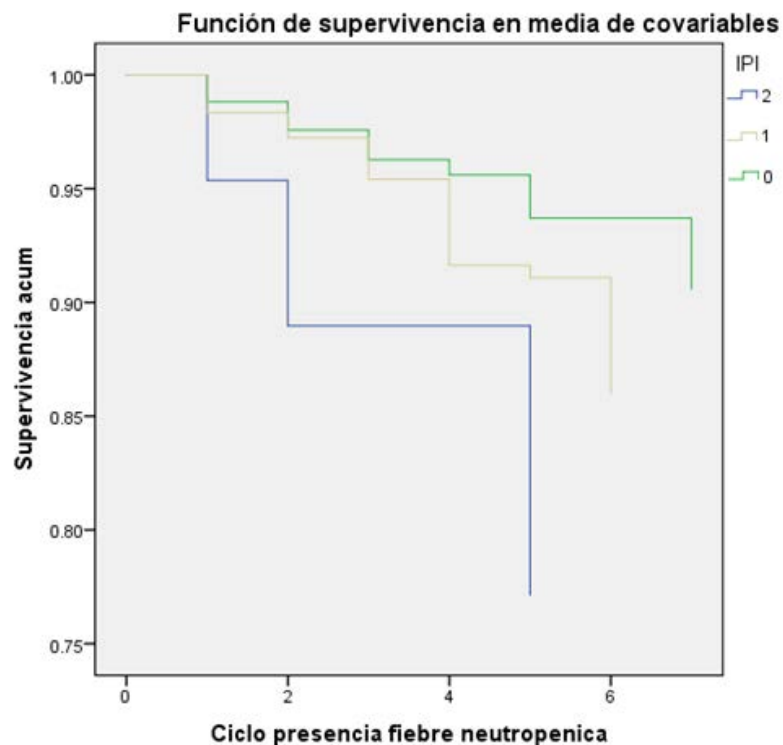
Etapa	Fiebre neutropénica
0	35 (5.1%)
1	15 (4.8%)

<b>2</b>	6 (5%)
<b>3</b>	2 (3.6%)
<b>4</b>	1 (8.3)

### Fiebre neutropénica y escala IPI.

De acuerdo con el análisis multivariado se observó que los sujetos con un IPI de 0 tienen menor riesgo de presentar un evento de fiebre neutropénica a lo largo de los seis ciclos de quimioterapia que los sujetos con un valor de 2. Los individuos con un IPI de 2 son los que tienen una menor supervivencia dado que presentan la mayor cantidad de eventos de fiebre neutropénica desde el primer ciclo. (Figura 2) Mediante la curva COR se validó el modelo que fue significativo para la identificación de casos con fiebre neutropénica ( $p = 0.000$ ), el área bajo la curva fue de 0.218 con un intervalo de confianza del 95% entre 0.16 y 0.28.

**Figura 2. Curva de supervivencia en los pacientes clasificados de acuerdo a la escala IPI para el evento de fiebre neutropénica.**

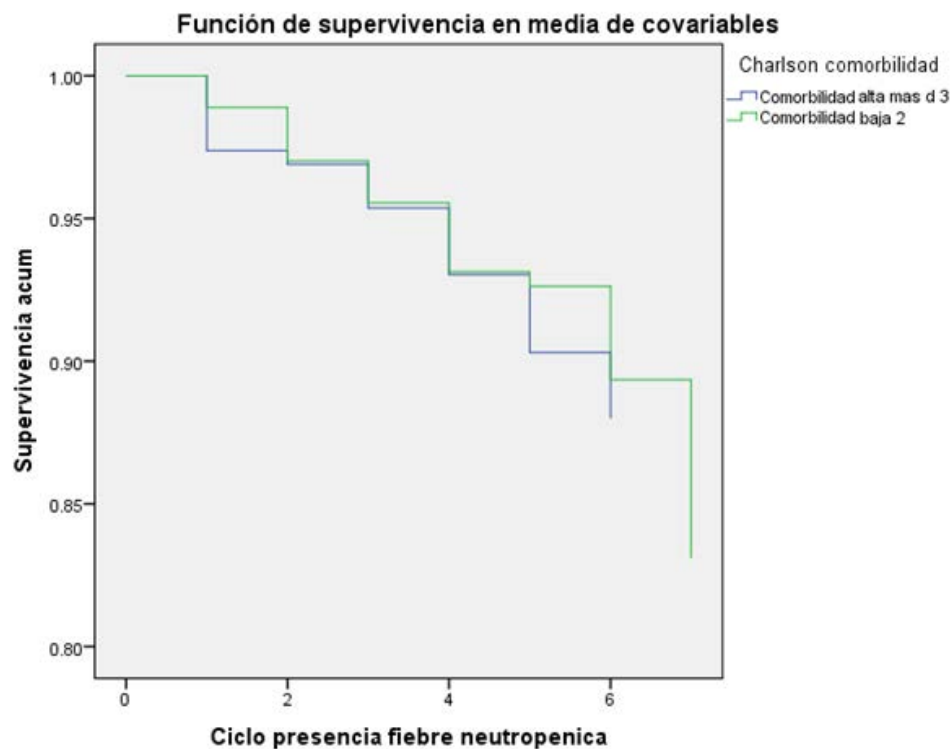


### Fiebre neutropénica y escala Charlson.

Las puntuaciones de la escala de Charlson se clasificaron en dos categorías: uno con la escala igual a dos que se consideró de baja comorbilidad y los sujetos con más de tres se catalogaron con una comorbilidad alta. En la gráfica se observa que ambos grupos tienen un comportamiento similar en cuanto a eventos de fiebre neutropénica en los ciclos de quimioterapia, el grupo con comorbilidad baja tienen menos casos con fiebre neutropénica en el ciclo uno (Figura 3).

El modelo fue válido, el área bajo la curva fue de 0.232 con un intervalo de confianza de 95% entre 0.171 y 0.292 y un valor de  $p$  de 0.000 para la curva COR.

**Figura 3. Sobrevida de los pacientes estratificados de acuerdo con la escala Charlson para la predicción de fiebre neutropénica.**



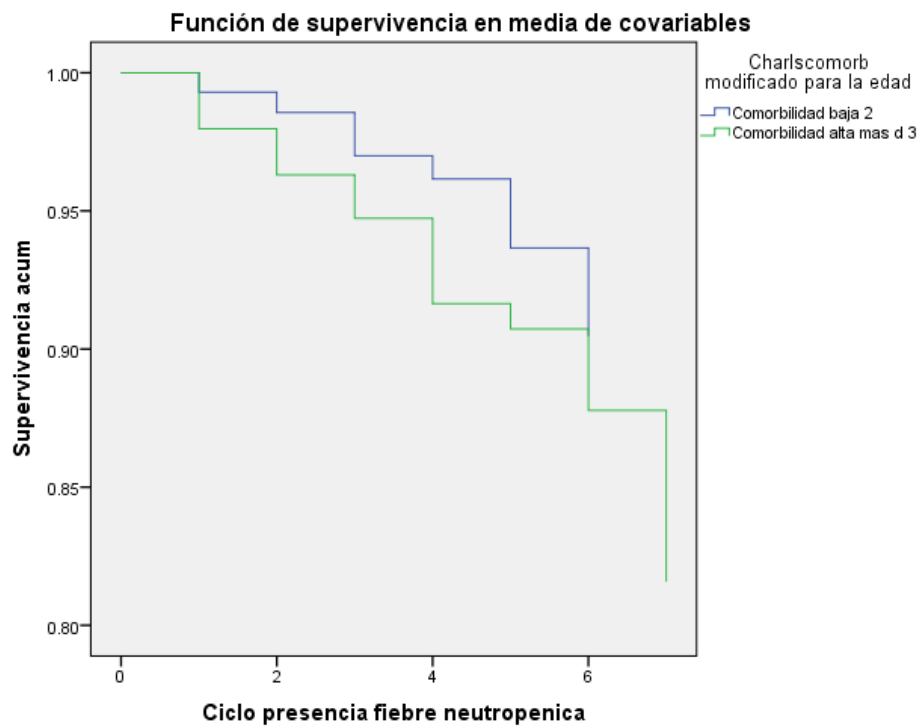
### Fiebre neutropénica escala de Charlson modificada para la edad.

La escala de Charlson modificada para la edad se clasificó en dos grupos, uno incluyó los sujetos con puntuación a dos y el resto se agrupó con todos los sujetos con más de tres puntos en la escala. La figura 4 muestra que el grupo con una

baja comorbilidad tiene una mejor sobrevida que el grupo con alta comorbilidad, dado que presenta menos eventos de fiebre neutropénica a lo largo de los ciclos de quimioterapia.

Al validar el modelo mediante curva COR se encontró que es significativo con un valor de p de 0.000, área bajo la curva de 0.238 con un intervalo de confianza de 95% entre 0.176 a 0.300.

**Figura 4. Sobrevida global para fiebre neutropénica a través de los ciclos de quimioterapia de acuerdo con la escala Charlson modificada para la edad.**

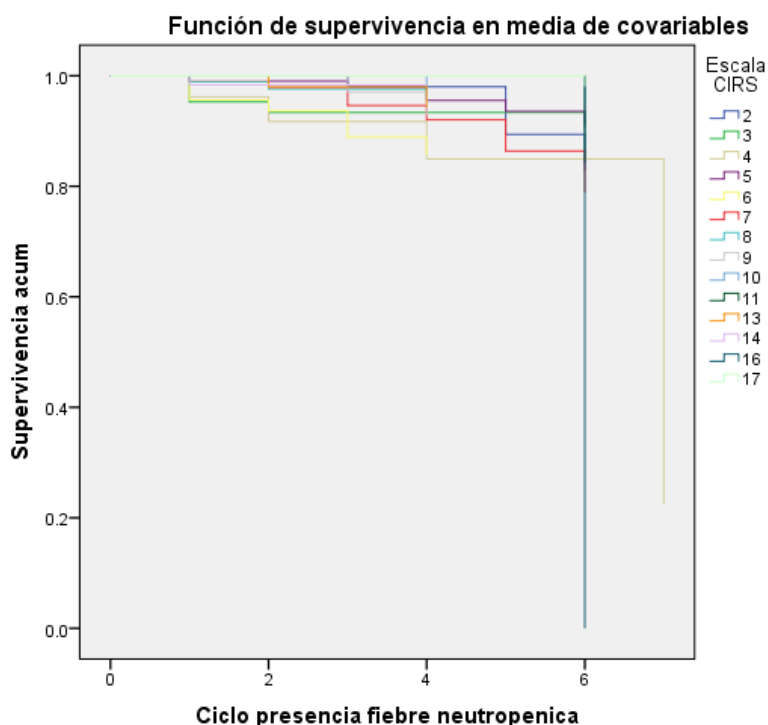


### **Fiebre neutropénica y Escala CIRS.**

Al estratificar a la población con base en la escala CIRS no se observó una tendencia clara en relación a la frecuencia de FN, algunos puntajes altos y otros bajos presentaron similares eventos de FN (Figura 5).

El modelo se validó y se encontró significativo con un valor de p igual a 0.000 y un área bajo la curva de 0.150 en un intervalo de confianza del 95% entre 0.098 y 0.203.

**Figura 5. Análisis de sobrevida para fiebre neutropénica estratificado con base en la escala CIRS.**



### Infección documentada

Los factores de riesgo identificados como significativos para la presencia de ID por el análisis univariado se muestran en la tabla 17 y los que continuaron siendo significativos en el análisis multivariado en la tabla 18.

**Tabla 17. Factores de riesgo para infección documentada (análisis univariado).**

Características	Infección Documentada		p
	Si	No	
Edad	54 ± 19	46 ± 20	0.002
Edad 65 y mas años	41 (12%)	73 (8.6%)	0.042
Días de ingreso hospitalario	1.7 ± 2.1	0.4 ± 0.97	0.000
Albúmina baja	42 (13%)	51 (8.2%)	0.010
Deshidrogenasa láctica alta	64 (13%)	27 (6.2%)	0.001
Hemoglobina	11.5 ± 1.6	12.3 ± 1.4	0.006

**Tabla 18. Factores de riesgo para infección documentada (análisis multivariado)**

Característica	OR	IC 95%	p
Edad	1.02	1.002-1.042	0.032
Hemoglobina	0.7	0.5-0.9	0.003

OR= razón de momios, IC= Intervalo de confianza.

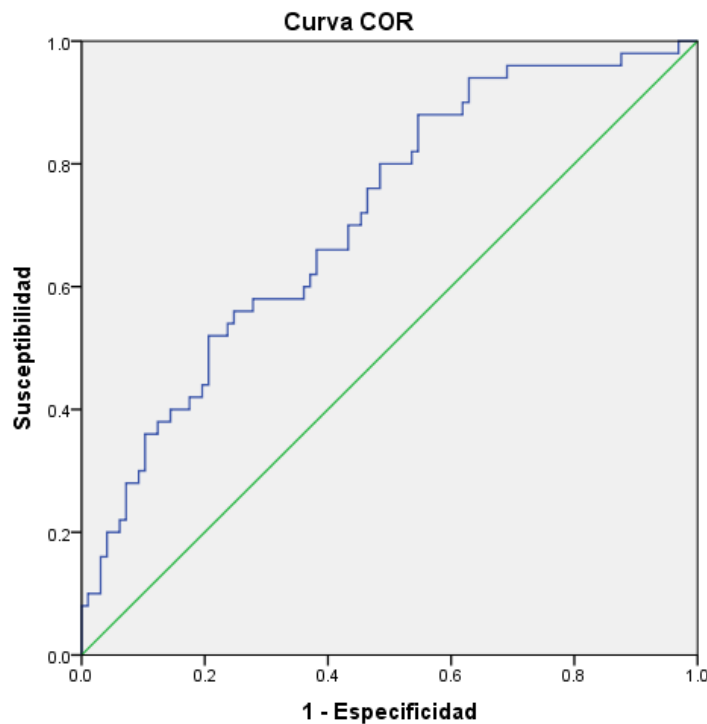
En el análisis univariante la ID se relacionó con las comorbilidades de diabetes mellitus sin afección a órganos diana, úlcera péptica duodenal, osteoporosis y fibrosis pulmonar (Tabla 19) y con la presencia de cinco o más comorbilidades ( $p = 0.0021$ ). En el análisis multivariado únicamente la úlcera péptica duodenal fue significativa (OR=4.4, IC 95% 1.02-19.1,  $p 0.047$ ).

**Tabla 19. Comorbilidades asociadas con infección documentada (análisis univariado).**

Características	Infección Documentada		p	OR	IC 95%
	Si % (n)	No % (n)			
Diabetes mellitus sin afección a órganos diana	0.5 (1)	6.4 (14)	0.011	0.11	0.01-0.9
Úlcera péptica duodenal	5.0 (11)	2.3 (5)	0.013	4.2	1.4-12.6
Osteoporosis	2.3 (5)	0.5 (1)	0.026	9.1	1.04-79.1
Fibrosis pulmonar	1.4 (3)	0.0 (0.0)	0.049		

El modelo se validó con la curva COR, la probabilidad para predecir el evento infección documentada fue significativa ( $p = 0.00003$ ) con un área bajo la curva de 0.712 y un intervalo de confianza de 0.626 a 0.798. La sensibilidad y especificidad para determinar infección documentada con el modelo generado es de 62% y 63% respectivamente a partir del punto de corte de 0.3298 (Figura 6).

**Figura 6. Curva COR para el modelo de multivariante para infección documentada.**



**Infección documentada y escala ECOG.**

Al estratificar a la población con base en la escala ECOG no se observó una tendencia significativa en relación a la frecuencia de ID, algunos puntajes altos y otros bajos presentaron similares eventos de ID, cabe mencionar que la mayor frecuencia de ID ocurrió en el estadio 4 (Tabla 20).

**Tabla 20. Eventos de infección documentada y escala ECOG.**

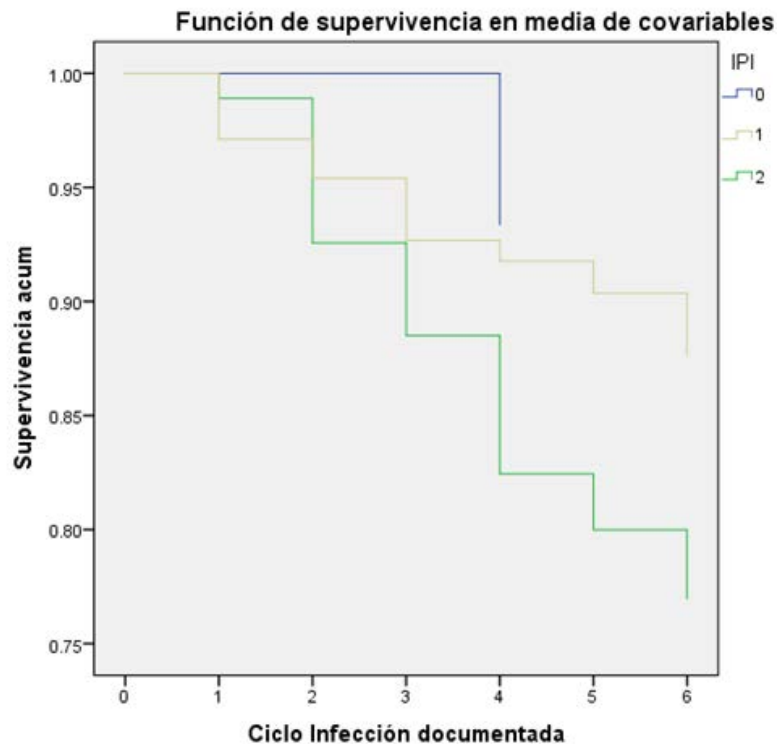
Etapa	Infección documentada
0	47 (6.9%)
1	39 (12.5%)
2	15 (12.5%)
3	5 (8.9%)
4	8 (66.7%)

**Infección documentada y Escala IPI**

De acuerdo con el análisis multivariado se observó que los sujetos con un IPI de 2 tienen mayor riesgo de presentar un evento de infección documentada a lo largo

de los seis ciclos de quimioterapia que los sujetos con un valor de 1. Los individuos con un IPI de cero son los que tienen una mejor supervivencia al tener ausencia de eventos de infección documentada dentro de los primeros cuatro ciclos de quimioterapia. Para la puntuación 2 de IPI se observa el primer evento de infección documentada desde el ciclo 1 (Figura 7).

**Figura 7. Curva de supervivencia en los pacientes clasificados de acuerdo a la escala IPI.**



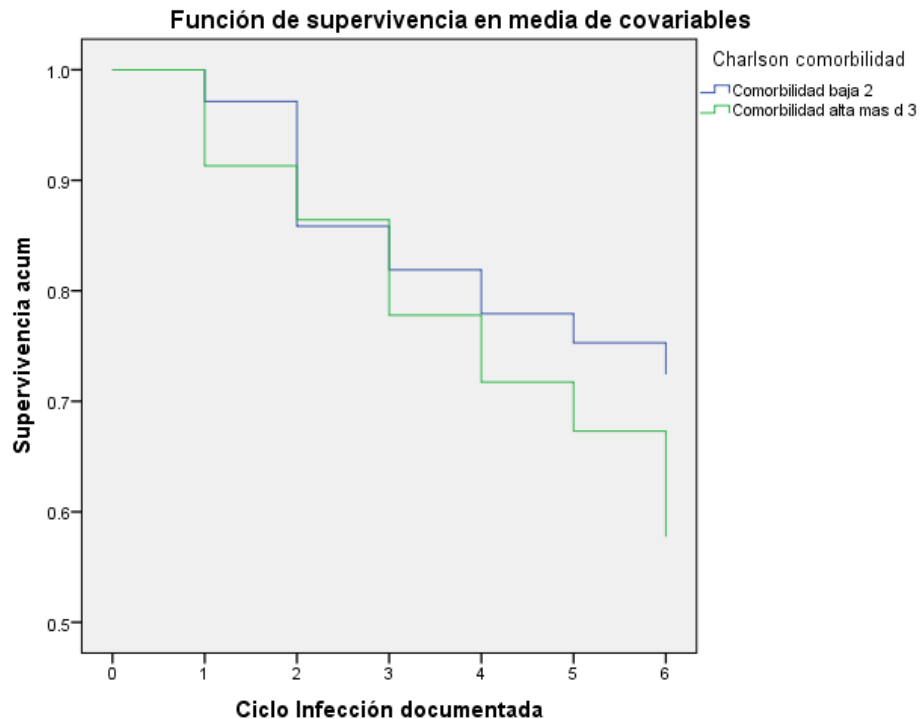
### **Infección documentada y Escala Charlson.**

Las puntuaciones de la escala de Charlson se clasificaron en dos categorías, las menores a dos se consideraron como una comorbilidad baja y las superiores a tres como una comorbilidad alta. Se observa que los sujetos con comorbilidad alta tienen más eventos de infección documentada a través de los ciclos de quimioterapia que los sujetos con una comorbilidad baja (Figura 8). Al validar el modelo mediante curva COR se encontró que es significativo en la predicción de



la infección documentada con un valor de p de 0.006, área bajo la curva de 0.362 con un intervalo de confianza de 95% entre 0.259 a 0.465.

**Figura 8. Sobrevida de los pacientes estratificados de acuerdo con la escala Charlson para la predicción de infección documentada.**

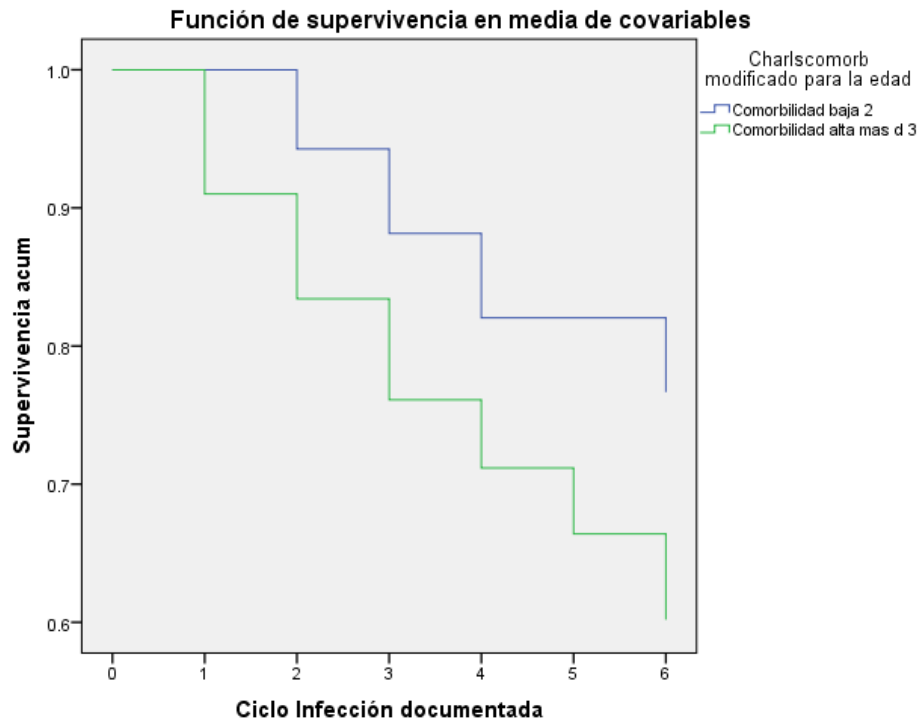


### **Infección documentada y Escala Charlson modificada para la edad.**

La escala de Charlson modificada para la edad se clasificó en dos categorías, mayor a una puntuación de tres se identificó como de alto riesgo y con una puntuación igual o menor a dos como de bajo riesgo. Con base en esta clasificación se generó el modelo multivariante mediante regresión de Cox, el modelo se validó y se encontró que predice la infección documentada de manera significativa, el área bajo la curva fue de 0.353 con un intervalo de confianza de 95% entre 0.253 y 0.453 y un valor de p de 0.004 para la curva COR. En el diagrama de supervivencia se observa que el grupo con un riesgo alto presenta una sobrevida más baja en comparación con el grupo de bajo riesgo. El grupo de

bajo riesgo presenta eventos de infección documentada a partir del ciclo dos de quimioterapia y el grupo de alto riesgo desde el primer ciclo (Figura 9).

**Figura 9. Supervivencia global para infección documentada a través de los ciclos de quimioterapia de acuerdo con la escala Charlson modificada para la edad.**

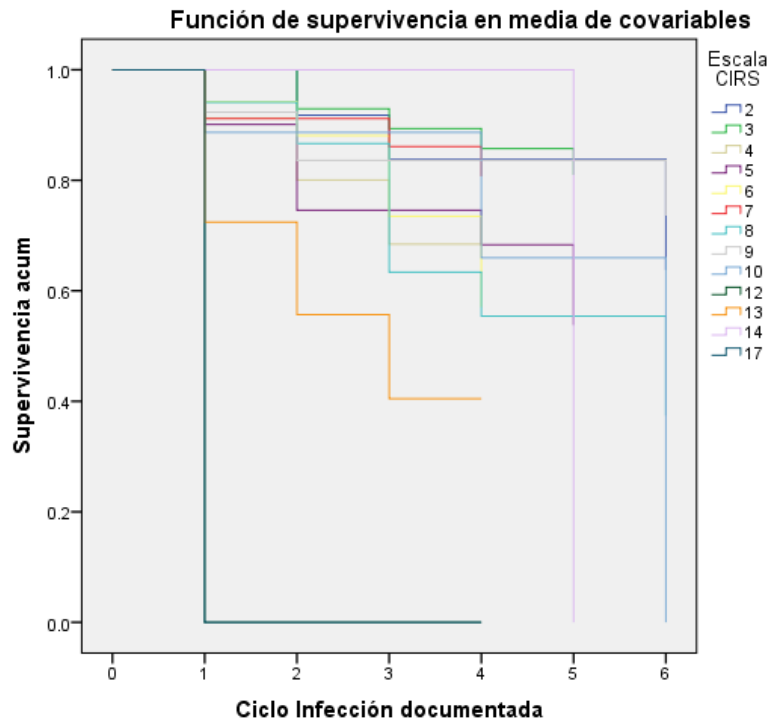


### **Infección documentada y Escala CIRS.**

Al estratificar a la población con base en la escala CIRS tampoco se observó una tendencia clara en relación a la frecuencia de ID, algunos puntajes altos y otros bajos presentaron similares eventos de ID. (Figura 10)

El modelo se validó y se encontró significativo con un valor de p igual a 0.012 y un área bajo la curva de 0.373.

**Figura 10. Análisis de sobrevida para infección documentada estratificado con base en la escala CIRS.**



### Factores estimulantes de colonias

El 76% de la población fue tratada con un fármaco estimulador de granulocitos. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas cuando se administra G-CSF en el primer ciclo de quimioterapia para prevenir la fiebre neutropénica ( $p = 0.024$ , OR 0.261 IC 95% 0.079 a 0.858). Igualmente se encontraron diferencias estadísticamente significativas en pacientes de 65 años o más al comparar el uso de G-CSF y la presencia de fiebre neutropénica ( $p = 0.007$ , OR 0.776 IC 95% 0.676 a 0.891). Para infección documentada no hay diferencias significativas.

## X. DISCUSIÓN

El tratamiento del linfoma con quimioterapia a dosis intermedias o altas puede causar neutropenia profunda y prolongada; lo que puede llevar a la hospitalización para el tratamiento de neutropenia febril o a una infección potencialmente mortal. En nuestro estudio observamos como factores de riesgo significativos la edad, los niveles de hemoglobina, los días de estancia hospitalaria, la presencia de enfermedad renal, de úlcera péptica duodenal, las puntuaciones más altas en las escalas de IPI, Charlson y Charlson modificado por edad.

Se ha descrito en artículos publicados por Balducci L (239), Lyman GH et al (203) y por otros como Pettengell R et al (237), que el riesgo de desarrollar neutropenia febril o infección documentada depende de diversos factores como la edad del paciente, las características de su enfermedad, el tratamiento quimioterapéutico y los antecedentes del paciente, así como del uso de G-CSF.

En nuestra investigación las tasas de FN e ID fueron mayores a lo reportado en diferentes publicaciones en donde la mayoría coinciden con una tasa menor, tales como Chao Ch et al (235), en donde la presencia de FN va de 9.5% hasta 18% en la reportada por Dale D et al (240); Sin embargo estos autores predicen el riesgo de complicaciones neutropénicas únicamente en el primer ciclo de quimioterapia; otros investigadores como Pettengell R et al (237) reporta una incidencia de FN en cualquier ciclo de quimioterapia que llega a ser de 22% para LnH y 15% para LH similar a lo encontrado en nuestra investigación donde evaluamos la FN e ID en todos los ciclos de quimioterapia administrados.

En nuestro estudio encontramos que la edad como factor predictor significativo de infección documentada o fiebre neutropénica fue más frecuente en los mayores de 65 años, esto también ha sido observada por diversos autores como Lyman GH et al, (241) Timmer-Bonte et al, (242) entre otros en la que describen que la edad está comúnmente acompañada con un decline en la función de órganos o tejidos críticos y esto probablemente se relacione con una pérdida en las reservas fisiológicas. Los pacientes con pocas reservas tienen el riesgo de

descompensación por sobre-exposición a estrés severo como el de la quimioterapia.

En cuanto a las características de la enfermedad no observamos que los estadios más avanzados, III, IV y B, tuvieran una relación clara con la presencia de fiebre neutropénica o infección documentada; es sorprendente que no encontramos un riesgo mayor en los estadios avanzados pues Chao Ch et al, (235) encontraron que los pacientes que presentaban estadios avanzados de la enfermedad incrementan el riesgo de desarrollar FN, lo que debe ser considerado cuando estos pacientes reciban manejo con quimioterapia.

Identificamos que los pacientes con infiltración a la médula ósea presentaron una tendencia a desarrollar fiebre neutropénica que no fue significativa, esto se puede relacionar con la presencia de neutropenias más severas y prolongadas que existe en los pacientes con infiltración a la MO, exacerbado por la aplicación de agentes mielosupresores. La infiltración a la MO no predijo el desarrollo de infección documentada.

Otro parámetro encontrado y que tiene una relación clara con el desarrollo de FN o ID es el mayor tiempo de ingreso hospitalario. Está claro que a un mayor tiempo de estancia hospitalaria existe un riesgo aumentado de exposición a agentes infecciosos intrahospitalarios, por este motivo se considera relevante administrar profilaxis antimicrobiana en pacientes cuya hospitalización será prolongada (243). Los pacientes con un evento de FN tienen más posibilidades de experimentar una administración de quimioterapia subóptima y una mayor incidencia de hospitalizaciones no planificadas que aquellos sin FN. Las hospitalizaciones relacionadas con FN pueden afectar la administración de quimioterapia e incurrir en costos substanciales tal como lo demostraron Pettenguell R et al (244).

El estado nutricional del paciente valorado con los niveles de albúmina tuvo en nuestro análisis una implicación directa con la incidencia de infección documentada en el análisis univariado. Es sorprendente que nuestro grupo de pacientes con mal estado nutricional no mostraron mayor frecuencia de FN a pesar de tener niveles bajos de albúmina pues esto condiciona un deterioro en el sistema inmunológico, como lo ha demostrado Intragumtornchai T et al. (245)

donde la desnutrición tiene una relación clara en el desarrollo de fiebre neutropénica en los pacientes con linfoma tratados con quimioterapia.

En nuestro estudio la actividad catabólica de la enfermedad demostrada con la elevación de la LDH presentó una relación directa con el desarrollo de infección documentada en el análisis univariado, la presencia de fiebre neutropénica no se relacionó con este parámetro, contradictorio a lo que demostró Intragumtornchai T et al (245) al encontrar una relación clara de la elevación en los niveles de lactato deshidrogenasa como predictor del desarrollo de fiebre neutropénica.

En esta investigación los niveles bajos de hemoglobina resultaron significativos en el análisis multivariable con la presencia de FN e ID, esto parece estar explicado debido a que en los pacientes con cáncer existe una expresión disregulada de citocinas y una alteración en la hematopoyesis, modulando paradójicamente a la baja en periodos de mayor demanda hematopoyética. Esta modulación negativa puede explicar, al menos en parte, la mayor incidencia de anemia principalmente en pacientes ancianos con cáncer. La disregulación de la expresión de estas y otras citocinas tales como la interleucina 2 puede contribuir a la inmunidad celular alterada y ser un mecanismo de deterioro de la respuesta hematológica, la génesis y la resistencia terapéutica. Por lo tanto puede explicarse que al encontrarse una hematopoyesis baja durante estos periodos contribuya a incrementar el riesgo de presentar FN e ID tal como lo demostró Baraldi-Junkins CA et al. (246).

En nuestro estudio la insuficiencia renal estuvo relacionada con la presencia de FN, la cual puede estar condicionada por los defectos en las cuatro fases de la farmacocinética (absorción, distribución, metabolismo, eliminación/excreción) que presentan los pacientes con insuficiencia renal. La disminución en la excreción de la quimioterapia favorece la mielotoxicidad por dichos fármacos. (247) También se observaron en el análisis univariado asociaciones de FN con dislipidemia, depresión y hernia lumbar, estos factores no se habían informado con anterioridad y no se identificó literatura al respecto. La dislipidemia no representa un factor con impacto directo en la génesis de la FN y de comprobarse esta asociación, podría buscarse una relación con los efectos de las alteraciones en las concentraciones

de lípidos en el funcionamiento del sistema inmune. Podría considerarse que la depresión es un evento frecuente en pacientes con neoplasias y que les predispone a incurrir en menor apego a tratamiento, menor autocuidado y la posibilidad de exponerse a mayores riesgos. La hernia hiálica presentó un intervalo de confianza muy amplio, por lo que lo primero sería confirmar esta asociación con otros estudios.

La muestra de pacientes analizada presentó un mayor riesgo de desarrollar ID en aquellos que tenían el antecedente de úlcera péptica duodenal. Existe una relación clara y conocida que los pacientes que reciben quimioterapia y sufren algún trastorno gastrointestinal el tratamiento puede condicionar lesión de la mucosa intestinal, cambios intrínsecos del tubo digestivo, infiltración a la mucosa y hemorragia, añadiendo a esto un sistema inmune deteriorado para combatir los microorganismos de la flora intestinal; estos factores facilitan la multiplicación de bacterias y producción de endotoxinas a nivel local, con la subsecuente bacteremia, que en casos severos puede llevar a la necrosis y hemorragia tal como lo reportado por Dávila ML et al, (248) Durán-Pérez et al. (249)

En gran parte de la muestra analizada, la escala IPI obtuvo valores intermedio-altos, señalando que esta mayoría son pacientes de alto riesgo, cabe señalar que esta escala fue diseñada para predecir el pronóstico y la supervivencia de los pacientes con linfoma. En nuestra investigación fue un buen parámetro para predecir el riesgo de desarrollar FN o ID como lo ha demostrado Pfeundschiuh M et al (250) quienes también han encontrado una relación clara con la presencia de FN. Esta escala en especial predice el curso de los pacientes con linfomas agresivos de acuerdo a algunas características clínicas como es la edad superior a 60 años, cifras elevadas de LDH, afectación del estado general, estadios avanzados y la localización extraganglionar de la enfermedad, caracterizando así a los pacientes más deteriorados, infiriendo en el pronóstico y la SV.

La escala de Charlson con puntuaciones mayores se relacionó significativamente con la presencia de FN e ID. Esta escala realiza una interacción directa validada de las comorbilidades asociadas al paciente, algunas de ellas resultando las mismas de las que tuvieron mayor peso en nuestra investigación tales como la

úlceras gastroduodenales, la insuficiencia renal y el propio Dx. de linfoma, prediciendo con este modelo la mortalidad a un año en pacientes con comorbilidad asociada y optimizando su tratamiento tal como lo demostraron Chen-Hardee S et al y (186) Kobayashi Y et al. (251).

La escala de Charlson corregida con la edad fue creada debido al incremento de la población anciana y el recurrente aumento de las enfermedades oncológicas, dándose a conocer la interacción entre la edad y las enfermedades concomitantes sobre el importante decremento de la expectativa de vida y fue creada con la finalidad de mejorar la determinación de un tratamiento óptimo para pacientes ancianos con cáncer y otras comorbilidades. En nuestra investigación resultó significativa tanto para predecir el desarrollo de FN como de ID, por lo que es de suma importancia que se considere a la edad avanzada como un factor de riesgo agregado en el momento de caracterización y elección del tratamiento de los pacientes con linfoma tal como lo dice Baraldi-Junkins CA et al (246), quien demostró que las reservas de las células de la médula ósea pueden disminuir con la edad y esto puede contribuir a una toxicidad hematológica incrementada con agentes mielosupresores, resultando en neutropenia. La incidencia de neutropenia severa y prolongadas es mayor en ancianos. En nuestros gráficos de supervivencia es claro que cuando los pacientes se estratifican por edad se acentúa la diferencia en eventos de FN e ID.

La escala de ECOG una de las más utilizadas en pacientes con linfoma no fue un buen predictor de FN o ID en nuestra investigación, contrario a lo demostrado por Extermann M et al (252) y Pettengell R et al (237) entre otros que demostraron que esta escala puede predecir el riesgo de desarrollo de FN. Cabe señalar que dicha escala es de tipo funcional, la cual puede subestimar o pasar algunas comorbilidades que pueden tener un riesgo significativo en este tipo de pacientes. Esta escala es más utilizada como una estadificación de la enfermedad y supervivencia más que como una escala que pueda predecir el riesgo de FN o ID.

La escala CIRS no resultó significativa con la predicción de FN ó ID. En estudios publicados a la fecha por Andrew M, (185) Evens et al, (189) Gribben JG et al,



(12) esta escala únicamente ha sido valorada para medir el estado funcional y la supervivencia de los pacientes y no así el riesgo del desarrollo de FN o ID

Por lo anterior podemos concluir que somos capaces de predecir el riesgo de presentar FN o ID al utilizar la escala IPI, Charlson y Charlson corregido por edad así como valorar comorbilidades y antecedentes tales como enfermedad renal, presencia de úlcera péptica duodenal, infiltración a la médula ósea, niveles bajos de hemoglobina y días de ingreso hospitalario; por lo que deberíamos de considerar que los pacientes que cumplan estas condiciones de riesgo se agregue a su tratamiento de quimioterapia el uso profiláctico con G-CSF y antimicrobianos para de esta manera disminuir sus complicaciones y mejorar su pronóstico.

Finalmente, en nuestro estudio, el uso de G-CSF resultaron útiles en la profilaxis del desarrollo de FN en el primer ciclo de tratamiento de quimioterapia y en pacientes de 65 años o más en todos los ciclos, tal como lo reportado por Pettenguell R et al. (237) Para ID no se identificaron diferencias.

## XI. CONCLUSIONES

1. En pacientes con linfoma que reciben regímenes de quimioterapia mielosupresora intermedia y alta la frecuencia de fiebre neutropénica fue de 23% y de 37% para infección documentada.
2. En este grupo de pacientes las características relacionadas con fiebre neutropénica fueron los días de estancia hospitalaria y los niveles de hemoglobina y con infección documentada fueron la edad y los niveles de hemoglobina.
3. Las comorbilidades que mostraron relación con la aparición de fiebre neutropénica fue enfermedad renal y para infección documentada la úlcera péptica duodenal.
4. En este grupo de pacientes las escalas Índice Pronóstico Internacional, Índice de Comorbilidad de Charlson y especialmente el Índice de Comorbilidad de Charlson Modificado con la edad, tienen la capacidad de predecir la aparición de fiebre neutropénica o infección documentada, a diferencia de la Escala del Grupo Cooperativo Oncológico del Oriente y de la Escala de Valoración Acumulativa de Enfermedades.
5. Los factores estimulantes de colonias de granulocitos mostraron diferencias significativas en la profilaxis de fiebre neutropénica para el primer ciclo de quimioterapia y en pacientes de 65 y más años en todos los ciclos. Para infección documentada no se identificaron diferencias.

## **XII. LINEAS DE INVESTIGACIÓN A FUTURO**

Nuestro estudio identificó diversos factores clínicamente relevantes que fueron predictivos para la presencia de FN o ID en los pacientes que reciben quimioterapia y tienen diagnóstico de linfoma. Algunos de los factores de riesgo encontrados en nuestra investigación no están incluidos en las guías de práctica clínica, debido a que estas son basadas en la revisión de estudios de otro tipo de neoplasias no hematológicas y no específicamente en los pacientes con linfoma, por lo que estos factores identificados podrían agregarse para diseñar un modelo validado por estudios prospectivos en esta patología.

Las Escalas IPI, Charlson y Charlson modificado con la edad podrían validarse a futuro con una muestra mayor de casos y estudios prospectivos para que puedan ser utilizadas en la evaluación de la medición de riesgo para la presencia de FN o ID en pacientes con linfoma.

La comorbilidad debe evaluarse independientemente del estado funcional. Las escalas IPI y Charlson son herramientas confiables para su uso en ensayos de pacientes con cáncer de mayor edad. Ambos pueden ser probados en estudios posteriores como predictores de resultados tales como toxicidad del tratamiento, cambios en el estado funcional o supervivencia.

### XIII. BIBLIOGRAFÍA

1. National Cancer Institute. National Institute of Health. [Online]; 2017. Available from: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/nhl.html>
2. Pfreundschuh M, Trüper L, Ostensborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP like chemotherapy alone in young patients with good prognosis diffuse large B cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MIn T) Group. *Lancet Oncol.* 2006;7:379-91.
3. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et al. Long term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood.* 2010;116:2040-5.
4. Moskowitz C, Bertino J, Glassman J, et al. Ifosfamide, carboplatin, and etoposide: a highly effective cytorreduction and peripheral-blood progenitor-cell mobilization regimen for transplant eligible patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 1999;17:3776-85.
5. Martin A, Conde E, Arnan M, et al. R-ESHAP as salvage therapy for patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma : the influence of prior exposure to rituximab on outcome. A GEL/TAMO study. *Haematologica.* 2008;93:1829-36.
6. Brusamolino E, Lazzarino M, Orlandi E, et al. Early-stage Hodgkin's disease: long-term results with radiotherapy alone or combined radiotherapy and chemotherapy. *Ann Oncol.* 1994;5:101-6.
7. Wingard JR. Treatment of neutropenic fever syndromes in adults with hematologic malignancies and hematopoietic cell transplant recipients (high-risk patients). [Monografía en Internet]: Up to Date; 2018 Feb [acceso 16 Enero 2018] Disponible en:<http://www.uptodate.com/>
8. Wingard JR. Prophylaxis of infection during chemotherapy induced neutropenia in high-risk adults. [Monografía en Internet]: Up to date. 2018 Feb. [acceso 13 sep 2016] Disponible en:<http://www.uptodate.com/>
9. Yong Won C, Seong Hyun J, Mi Sun A, et al. Patterns of Neutropenia and Risk Factors for Febrile Neutropenia of Difuse Large B Cell Lymphoma Patients Treated with Rituximab-CHOP. *J Korean Med Sci.* 2014;29:1493-500.
10. Pieternella L, Antonio SS, Francesca GR. Impact of Age Group on Febrile Neutropenia Risk Assessment and Management in patients With Diffuse large B Cell Lymphoma Treated With R-CHOP Regimens. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2012;12:297-305.
11. Andre W, Karin B, Mels H. Comorbidity is an independent prognostic factor in patients with advanced-stage diffuse large B cell lymphoma treated with R-CHOP: a population-based cohort study. *Br J Haematol.* 2014;165:489-496.
12. Gribben JG. One step back but 2 steps forward. *Blood* 2009;114:3359-3360.
13. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982;5:649-55.

14. International Non Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive Model for aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 1993;329:987-94.
15. Shipp M. Prognostic factors in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Who was "high risk" disease? *Blood.* 1994;83:1165-73.
16. Blay JY, Gomez F, Sebban C, et al. The International Prognostic Index Correlates to Survival in Patients With Aggressive Lymphoma in Relapse: Analysis of the PARMA Trial. *Blood.* 1998;92:3562-8.
17. Harris N, Jaffe E, Stein H, et al. A revised European American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood.* 1994;84: 1361-92.
18. Sibon D, Fournier M, Brière J, et al. Long term outcome of adults with systemic anaplastic large-cell lymphoma treated within the Groupe D Étude des Lymphomes de l'Adulte trials. *J Clin Oncol.* 2012;30:3939-46.
19. Chao C, Page JH, Yang SJ, et al. History of chronic comorbidity and risk of chemotherapy induced febrile neutropenia in cancer patients not receiving G-CSF prophylaxis. *Ann Oncol.* 2014;25:1821-9.
20. Gruschkus SK, Lairson D, Dunn JK. Comparative Effectiveness of White Blood Cell Growth Factors on Neutropenia, Infection, and Survival in Older People with Non-Hodgkin's Lymphoma Treated with Chemotherapy. *J Am Geriatr Soc.* 2010;58:1885-95.
21. Armitage JO. Treatment of non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1993;328:1023-30.
22. Foon KA, Fisher RI. Lymphoma. Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ (eds). *Williams Hematology.* 1995;5:1076-96.
23. Labardini MJ, Cervera E, Corrales A et al. Linfoma no Hodgkin Onco-guía. *Cancerología* 2001;6:139-152.
24. León RE. Linfomas (no Hodgkin). In Ruiz Arguelles GJ. *Fundamentos de hematología.* 2nd ed. México: Panamericana; 1998.223-238.
25. Aster JC, Pozdnyakova O. Epidemiology, pathologic features. and diagnosis of classical Hodgkin lymphoma. [Monografía en Internet]: UpToDate; 2005 [acceso 31 de mayo de 2017] Disponible en:<http://www.uptodate.com/>
26. Freedman A, Friedberg JW, Aster JC. Clinical presentation and diagnosis of non Hodgkin lymphoma.[Monografía en Internet]: Up to Date; 2014. [acceso 22 mayo 2014] Disponible en:<http://www.uptodate.com/>
27. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al. Classification of Lymphoid neoplasm: the microscope as a tool for disease discovery. *Blood.* 2008;112:4384-99.
28. Cozen W, Katz J, Mack TM. Risk patterns of Hodgkin's disease in Los Angeles vary by cell type. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1992;1:261-8
29. Glasser SL. Regional variation in Hodgkin's disease incidence by histologic subtype in the US. *Cancer.* 1987;60:2841-7

30. MacNally RJ, Alston RD, Cairns DP, et al. Geographical and ecological analyses of childhood acute leukaemias and lymphomas in North-West England. *Br J Haematol.* 2003;123:60-5.
31. Hu E, Hufford S, Lukes R, et al. Third-World Hodgkin's disease at Los Angeles County-University of Southern California Medical Center. *J Clin Oncol.* 1988; 6:1285-92.
32. Jarrett RF, MacKenzie J. Epstein-Barr virus and other candidate viruses in the pathogenesis of Hodgkin's disease. *Semin Hematol.* 1999; 36:260-9.
33. Flavell KJ, Biddulph JP, Powell JE, et al. South Asian ethnicity and material deprivation increase the risk of Epstein-Barr virus infection in childhood Hodgkin's disease. *Br J Cancer.* 2001; 85:350-6.
34. Vianna NJ, Poland AK. Epidemiologic evidence for transmission of Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 1973; 289:499.
35. Vianna NJ, Greenwald P, Brady J, et al. Hodgkin's disease: cases with features of a community outbreak. *Ann Intern Med.* 1972;77:169-80.
36. Grufferman S, Cole P, Levitan TR. Evidence against transmission of Hodgkin's disease in high schools. *N Engl J Med.* 1979;300:1006-11.
37. Linabery AM, Erhardt EB, Fostand RK, et al. Infectious, autoimmune and allergic diseases and risk of Hodgkin lymphoma in children and adolescents: a Children's Oncology Group Study. *Int J Cancer.* 2014;135:1454-69.
38. Mueller N, Evans A, Harris NL, et al. Hodgkin's disease and Epstein-Barr virus. Altered antibody pattern before diagnosis. *N Engl J Med.* 1989;320:689-95.
39. Lehtinen T, Lumio J, Dillner J, et al. Increased risk of malignant lymphoma indicated by elevated Epstein-Barr virus antibodies- A prospective study. *Cancer Causes Control.* 1993;4:187-93.
40. Alexander FE, Jarrett RF, Lawrence D, et al. Risk factors for Hodgkin's disease by Epstein-Barr virus (EBV) status: prior infection by EBV by another agents. *Br J Cancer.* 2000;82:1117.
41. Hjalgrim H, Askling J, Sorensen P, et al. Risk of Hodgkin's disease and other cancers after infectious mononucleosis. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:1522-8.
42. Siddon A, Lozovatsky L, Mohamed A, et al. Human herpesvirus 6 positive Reed-Sternberg cells in nodular sclerosis Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol.* 2012;158:635-43.
43. Lacroix A, Collot-Teixerat S, Mardivirin L, et al. Involvement of human Herpesvirus-6 variant B in classic Hodgkin's lymphoma via DR7 oncoprotein. *Clin Cancer Res.* 2010;16:4711-21.
44. Grufferman S, Davis MK, Ambinder RF, et al. A prospective effect of breast-feeding on risk of Hodgkin's disease in children. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1988;12:13-20.
45. Davis MK, Savitz DA, Graubard BI. Infant feeding and childhood cancer. *Lancet.* 1988;2:365-8.
46. Chang ET, Zheng T, Weir EG, et al. Aspirin and the risk of Hodgkin's lymphoma in a population-based case-control study. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96:305-15.

47. Nieters A, Rohrmann S, Becker N, et al. Smoking and lymphoma risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J Epidemiol.* 2008;167:1081-9.
48. Castillo JJ, Dallia S, Shun H. Meta-analysis of the association between cigarette smoking and incidence of Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2011;29:3900-6.
49. Kroll ME, Murphy F, Pirie K, et al. Alcohol drinking, tobacco smoking and subtypes of haematological malignancy in the UK Million Women Study. *Br J Cancer.* 2012;107:879-87.
50. Kamper-Jorgensen N, Rostgaard K, Glaser SL, et al. Cigarette smoking and risk of Hodgkins lymphoma and its subtypes: a pooled analysis from the International Lymphoma Epidemiology Consortium (InterLymph). *Ann Oncol.* 2013;24:2245-55.
51. Goedert JJ, Coté TR, Virgo P, et al. Spectrum of AIDS-associated malignant disorders. *Lancet.* 1998;351:1833-9.
52. Tinguely M, Vonlanthen R, Muller E, et al. Hodgkin's disease-like lymphoproliferative disorders in patients with different underlying immunodeficiencies states. *Mod Pathol.* 1998;11:307-12.
53. Glaser SL, Clarke CA, Gulleigh ML, et al. Population-based patterns of human immunodeficiency virus-related Hodgkin lymphoma in the Greater San Francisco Bay Area, 1988-1998. *Cancer.* 2003;98:300-9.
54. Garnier JL, Lebranchu Y, Dantal J, et al. Hodgkin's disease after transplantation. *Transplantation.* 1996;61:71-6.
55. Landgreen O, Pfeiffer RM, Kristinsson SY, et al. Survival patterns in patients with Hodgkin's lymphoma with a pre-existing hospital discharge diagnosis of autoimmune disease. *J Clin Oncol.* 2010;28:5081-7.
56. Hollander P, Rostgaard K, Smedby KE, et al. Autoimmune and atopic disorders and risk of classical Hodgkin's lymphoma. *Am J Epidemiol.* 2015;182:624-32.
57. Goldin LR, Pfeiffer RM, Gritley G, et al. Familial aggregation of Hodgkin lymphoma and related tumors. *Cancer.* 2004;100:1902-8.
58. Goldin LR, Bjorkholm M, Kristinsson SY, et al. Highly increased familial risk for specific lymphoma subtypes. *Br J Haematol.* 2009;146:91-4.
59. Hjalgrim H, Rasmussen S, Rostgaard K, et al. Familial clustering of Hodgkin lymphoma and multiple sclerosis. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96:780-4.
60. Kharazmi E, Fallah M, Pukkala E, et al. Risk of familial classical Hodgkin lymphoma by relationship, histology, age, and sex: a joint study from five Nordic countries. *Blood.* 2015;126:1990-5.
61. Grufferman S, Cole T, Smith PG, et al. Hodgkin's disease in siblings. *N Engl J Med.* 1997;296:248-55.
62. Mack TM, Cozen W, Shibata DK, et al. Concordance for Hodgkin's disease in identical twins suggesting genetic susceptibility to the young-adult form of the disease. *N Engl J Med.* 1995;332:413-8.

63. Oza AM, Tonks S, Lim J, et al. A clinical and epidemiological study of human leukocyte antigen-DPB alleles in Hodgkin's disease. *Cancer Res.* 1994;54:5101-5.
64. Harty LC, Lin AY, Goldstein AM, et al. HLA-DR, HLA-DQ and TAP genes in familial Hodgkin disease. *Blood.* 2002;99:690-3.
65. Kamper PM, Kjeldsen E, Clausen N, et al. Epstein-Barr virus-associated familial Hodgkin lymphoma: paediatric onset in three of five siblings. *Br J Haematol.* 2005;129:615-7.
66. Diepstra A, Niens M, Vellenga E, et al. Association with HLA class I in Epstein-Barr virus positive and with HLA class III in Epstein-Barr virus negative Hodgkin's lymphoma. *Lancet.* 2005;365:2216-24.
67. Huang X, Kushekhar K, Nolte I, et al. Multiple HLA class I and II association in classical Hodgkin lymphoma and EBV status defined subgroups. *Blood.* 2011;118:5211-7.
68. Cozen W, Li D, Best T, et al. A genome-wide meta-analysis of nodular sclerosis Hodgkin lymphoma identifies risk loci at 6p21.32. *Blood.* 2012;119:469-75.
69. Huang X, Kushekhar K, Nolte L, et al. HLA associations in classical Hodgkin lymphoma: EBV status matters. *PLoS One.* 2012;7:e39986.
70. Frumkin H. Agent orange and cancer: an overview for clinicians. *CA Cancer J Clin.* 2003;53:245-55.
71. Engels EA, Cerhan JR, Linet MS, et al. Immune-related conditions and immune-modulating medications as risk factors for non Hodgkin's lymphoma: A case-control study. *Am J Epidemiol.* 2005;162:1153-61.
72. Talamini R, Montella M, Crovatto M, et al. Non-Hodgkin's lymphoma and hepatitis C virus: A case-control study from Northern and Southern Italy. *Int J Cancer.* 2004;110:380-5.
73. Negri E, Little D, Boiocchi M, et al. B-cell non Hodgkin's lymphoma and hepatitis C virus infection: a systematic review. *Int J Cancer.* 2004;111:1-8.
74. Takkouche B, Etminan M, Montes-Martinez A. Personal use of hair dyes and risk of cancer: a meta-analysis. *JAMA.* 2005;293:2516-25.
75. Altieri A, Bermejo JL, Hemninki K. Familial risk from non Hodgkin lymphoma and other lymphoproliferative malignancies by histopathologic subtype: the Swedish family-cancer database. *Blood.* 2005;106:668-72.
76. Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, et al. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut.* 2005;54:1121-5.
77. Brennan P, Scélo G, Hemninki K, et al. Second primary cancers among 109 000 cases of non Hodgkin's lymphoma. *Br J Cancer.* 2005;93:159-66.
78. Smedby KE, Hjalgrim H, Askling J, et al. Autoimmune and chronic inflammatory disorders and risk of non Hodgkin lymphoma by subtype. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:51-60.
79. Saadoun D, Sallam J, Ghillami-Dalbin P, et al. Increased risk of lymphoma and death among patients with non-hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia. *Arch Intern Med.* 2006;166:2101-8.



80. Chiu BC, Dave BJ, Blair A, et al. Agricultural pesticide use and risk of t(14;18)-defined subtypes of non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2006;108:1363-9.
81. Rafnsson V. Risk of non-Hodgkin's lymphoma and exposure to hexachlorocyclohexane, a nested case-control study. *Eur J Cancer*. 2006; 42:2781-5.
82. Ramos-Casals M, la Civita L, de Vita S, et al. Characterization of B cell lymphoma in patients with Sjogren's syndrome and hepatitis C virus infection. *Arthritis Rheum*. 2007;57:161-70.
83. Chang ET, Smedby KE, Hjalgrim H, et al. Family history of hematopoietic malignancy and risk of lymphoma. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:1466-74.
84. Wang SS, Slager SL, Brennan P, et al. family history of hematopoietic malignancies and risk of non-Hodgkin lymphoma (NHL): a pooled analysis of 10211 cases and 11 905 controls from the International Lymphoma Epidemiology Consortium (InterLymph). *Blood*. 2007;109:3479-88.
85. Lu Y, Sullivan-Halley J, Cozen W, et al. Family history of haematopoietic malignancies and non-Hodgkin's lymphoma risk in the California teachers study. *Br J Cancer*. 2009;100:524-26.
86. Herro E, Dicaudo DJ, Davis MD, et al. Review of contemporaneous mycosis fungoides and B-cell malignancy at Mayo Clinic. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61:271-5.
87. Clarke CA, Morton LM, Lynch C, et al. Risk of lymphoma subtypes after solid organ transplantation in the United States. *Br J Cancer*. 2013;109:280-8.
88. Zhang y, Sanjose SD, Bracci PM, et al. Personal use of hair dye and the risk of certain subtypes of non-Hodgkin lymphoma. *Am J Epidemiol*. 2008;167:1321-31.
89. Eriksson M, Hardell L, Carlberg M, et al. Pesticide exposure as risk factor for non-Hodgkin lymphoma including histopathological subgroup analysis. *Int J Cancer*. 2008;123:1657-63.
90. Agopian J, Navarro JM, Gac AC, et al. Agricultural pesticide exposure and the molecular connection to lymphomagenesis. *J Exp Med*. 2009;206:1473-83.
91. Thompson CA, Habermann TM, Wang AH, et al. Antioxidant intake from fruits, vegetables and other sources and risk of non-Hodgkins Lymphoma: The Iowa Woomen's Health Study. *Int J Cancer*. 2010;126:992-1003.
92. Chang ET, Canchola AJ, Cockbrn M, et al. Adulthood residential ultraviolet radiation, sun sensitivity, dietary vitamin D, and risk of lymphoid malignancies in the California Teachers Study. *Blood*. 2011;118:1591-9.
93. Ollberding NJ, Maskarinec G, Conroy SM, et al. Prediagnosis circulating carotenoid levels and the riskof non-Hodgkin lymphoma: the multiethnic cohort. *Blood*. 2012;119:5817-23.
94. Cahoon EK, Pfeiffer RM, Wheeler DC, et al. Relationship between ambient ultraviolet radiation and non-Hodgkin lymphoma subtypes: a U.S. population-based study of racial and ethnic groups. *Int J Cancer*. 2015;136:E432-E441.
95. Ulcickas Yood M, Quesenberry CP, Guo D, et al. Incidence of non-Hodgkin's Lymphoma among individuals with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2007;46:107-12.
96. Wang F, Xu RH, Han B, et al. High incidence of hepatitis B virus infection in B-cell subtype non-Hodgkin lymphoma comparated with other cancers. *Cancer*. 2007;109:1360-4.

97. Castillo JJ, Dalia S, Pascual SK. Association between red blood cell transfusions and development of non-Hodgkin lymphoma: a meta-analysis of observational studies. *Blood*. 2010;116:2897-907.
98. Ekstrom Smedby K, Vajdic CM, Falster M, et al. Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: a pooled analysis within the Interlymph Consortium. *Blood*. 2008;111:4029-38.
99. Goldin LR, Landgren O. Autoimmunity and lymphomagenesis. *Int J Cancer*. 2009;124:1497-502.
100. Anderson LA, Gadalla S, Morton LM, et al. Population-based study of autoimmune conditions and the risk of specific lymphoid malignancies. *Int J Cancer*. 2009;125:398-405.
101. Fallah M, Liu X, Ji J, et al. Autoimmune diseases associated with non-Hodgkin lymphoma: a nationwide cohort study. *Ann Oncol*. 2014;25:2025-30.
102. Lichtman MA. Obesity and the risk for a hematological malignancy: leukemia, lymphoma, or myeloma. *Oncologist*. 2010;15:1083-101.
103. Larsson SC, Wolk A. Body mass index and risk of non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer*. 2011;47:2422-30.
104. von Wasielewski R, Mengel M, Fischer R, et al. Classical Hodgkin's disease. Clinical impact of the immunophenotype. *Am J Pathol*. 1997;151:1123-30.
105. Wu D, Thomas A, Fromm J. Reactive T cells by flow cytometry distinguish Hodgkin lymphomas from T cell/histiocyte-rich large B cell lymphoma. *Cytometry B Clin Cytom*. 2016;90:424-32.
106. David JA, Huang J. Diagnostic Utility of Flow Cytometry Analysis of Reactive T Cells in Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma. *Am J Clin Pathol*. 2016;145:107-115.
107. Cheson BD, Fisher R, Barrington S, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014;32:3059-67.
108. Barrington S, Mikhael N, Kostakoglu L, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol*. 2014;32:3048-58.
109. Laurent C, Baron M, Amara N, et al. Impact of Expert Pathologic Review of Lymphoma Diagnosis: Study of Patients From the French Lymphopath Network. *J Clin Oncol*. 2017;35:2008-17.
110. Slap GB, Connor JL, Wigton RS, et al. Validation of a model to identify young patients for lymph node biopsy. *JAMA*. 1986;255:2766-73.
111. Slap GB, Brooks J, Schwartz J. When to perform biopsies of enlarged peripheral lymph nodes in young patients. *JAMA*. 1984;252:1321-6.
112. Pangalis GA, Vassilakopoulos TP, Boussiotis VA, et al. Clinical approach to lymphadenopathy. *Semin Oncol*. 1993;20:570-82.

113. Pangalis GA, Polliack A. Benign and Malignant lymphadenopathies: Clinical and Laboratory Diagnosis. Hardwood Academic Publishers, Chur, Switzerland. 1993; 0 th Ed:31.
114. Pappa V, Hussain H, Reznik R, et al. Role of image-guided core-needle biopsy in the management of patients with lymphoma. *J Clin Oncol*. 1996;14:2427-30.
115. Ben-Yehuda D, Polliack A, Okon E, et al. Image-guided core-needle biopsy in malignant lymphoma: experience with 100 patients that suggests the technique is reliable. *J Clin Oncol*. 1996;14:2431-4.
116. Lachar WA, Shahab I, Saad AJ. Accuracy and cost-effectiveness of core needle biopsy in the evaluation of suspected lymphoma: a study of 101 cases. *Arch Pathol Lab Med*. 2007;131:1033-9.
117. Asoglu O, Porter L, Donohue JH, et al. Laparoscopy for the definitive diagnosis of intra-abdominal lymphoma. *Mayo Clin Proc*. 2005;80:625-31.
118. Lee YT, Terry R, Lukes RJ. Biopsy of peripheral lymph nodes. *Am Surg*. 1982;48:536-9.
119. Sriwatanawongsa V, Cardoso R, Chang P. Incidence of malignancy in peripheral lymph node biopsy. *Am Surg*. 1985;51:587-90.
120. Doberneck RC. The diagnostic yield of lymph node biopsy. *Arch Surg*. 1983;118:1203-5.
121. Steinfurt DP, Conron M, Tsui A, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for the evaluation of suspected lymphoma. *J Thorac Oncol*. 2010;5:804-9.
122. Hehn ST, Grogan TM, Miller TP. Utility of fine-needle aspiration as a diagnostic technique in lymphoma. *J Clin Oncol*. 2004;22:3046-52.
123. Florentine BD, Staymates B, Rabadi M, et al. The reliability of fine-needle aspiration biopsy as the initial diagnostic procedure for palpable masses: a 4 year experience of 730 patients from a community hospital-based outpatient aspiration biopsy clinic. *Cancer*. 2006;107:406-16.
124. Hunter S, Samir A, Eisner B, et al. Diagnosis of renal lymphoma by percutaneous image guided biopsy: experience with 11 cases. *J Urol*. 2006;176:1952-6.
125. Swerdlow SH, Campo E, Harris N, et al. World Health Organization Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. In IARC Press; 2008; Lyon. 1612
126. Swerdlow SH, Campo E, Pileri S, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127:2375-90.
127. Armitage JO. How I treat patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2007;110:29-36.
128. Siebert JD, Harvey LA, Fishkin PA, et al. Comparison of lymphoid neoplasm classification. A blinded study between a community and an academic setting. *Am J Clin Pathol*. 2001;115:650-5.
129. Lester JF, Dojcinov SD, Attanoos RL, et al. The clinical impact of expert pathological review in lymphoma management: a regional experience. *Br J Haematol*. 2003;123:463-8.
130. Proctor IE, McNamara C, Rodriguez-Justo M, et al. Importance of expert central review in the diagnosis of lymphoid malignancies in a regional cancer network. *J Clin Oncol*. 2011;29:1431-5.

131. Zeppa P, Marino G, Troncone G, et al. Fine-needle cytology and flow cytometry immunophenotyping and subclassification of non-Hodgkin lymphoma: a critical review of 307 cases with technical suggestions. *Cancer*. 2004;102:55-65.
132. Langerak AW, Groenen PJ, Bruggemann M, et al. EuroClonality/BIOMED-2 guidelines for interpretation and reporting of Ig/TCR clonality testing in suspected lymphoproliferations. *Leukemia*. 2012;26:2159-71.
133. Conlan MG, Bast M, Armitage JO, et al. Bone marrow involvement by non-Hodgkin's lymphoma: the clinical significance of morphologic discordance between the lymph node and bone marrow. Nebraska lymphoma Study Group. *J Clin Oncol*. 1990;8:1163-72.
134. Foucar K, McKenna R, Frizzera G, et al. Bone marrow and blood involvement by lymphoma in relationship to the Lukes-Collins classification. *Cancer*. 1982;49:888-97.
135. Ponzoni M, Li C. Isolated bone marrow non-Hodgkin's lymphoma: a clinicopathologic study. *Mayo Clin Proc*. 1994;69:37-43.
136. Bennett JM, Cain KC, Glick JH, et al. The significance of bone marrow involvement in non-Hodgkin's lymphoma: the Eastern Cooperative Oncology Group experience. *J Clin Oncol*. 1986;4:1462-9.
137. McKenna RW, Bloomfield CD, Brunning RD. Nodular lymphoma: bone marrow and blood manifestations. *Cancer*. 1975;36:428-40.
138. Stein RS, Ultmann JE, Byrne GE jr, et al. Bone marrow involvement in non-Hodgkin's lymphoma: implications for staging and therapy. *Cancer*. 1976;37:629-36.
139. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, et al. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res*. 1971;31:1860-1.
140. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol*. 1989;7:1630-6.
141. Rosenberg SA. Validity of the Ann arbor staging classification for the non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer treat Rep*. 1977;61:1023-7.
142. Moormeier JA, Williams SF, Golomb HM. The staging of non-Hodgkin's lymphomas. *Semin Oncol*. 1990;17:43-50.
143. Anderson T, Chabner BA, Young RC, et al. Malignant lymphoma. 1. The histology and staging of 473 patients at the National Cancer Institute. *Cancer*. 1982;50:2699-707.
144. Colonna P, Jais JP, Desablens B, et al. Mediastinal tumor size and response to chemotherapy are the only prognostic factors in supradiaphragmatic Hodgkin's disease treated by ABVD plus radiotherapy: ten-year results of the Paris-Ouest-France 81/12 trial, including 262 patients. *J Clin Oncol*. 1996;14:1928-35.
145. Andrieu JM, Bayle-Weisgerber C, Bairon M, et al. The chemotherapy-radiotherapy sequence in the management of Hodgkin's disease. Results of a clinical trial. *Eur J Cancer*. 1979;15:153-61.

146. Colonna P, Andrieu JM, Ghouadni R, et al. Hodgkin's disease, clinical stages IA to IIIB:combined modality therapy (3 MOPP followed by curative and prophylactic radiotherapy including the spleen). Six-year results. *Eur J Haematol.* 1987;39:356-61.
147. Bonfante V, Santoro A, Viviani S, et al. ABVD in treatment of Hodgkin's disease. *Semin Oncol.* 1992;19:38-45.
148. Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. *N Engl J Med.* 2011;365:203-12.
149. Hehn S, Miller T. What is the treatment of choice for advanced-stage Hodgkin's lymphoma: ABVD, Stanford V or BEACOPP. *Curr Hematol Rep.* 2004;3:17-26.
150. Gordon L, Hong F, Fisher R. Randomized phase III trial of ABVD versus Stanford V with or without radiation therapy in locally extensive and advanced-stage Hodgkin lymphoma: an intergroup study coordinated by the eastern cooperative oncology group (E2496). *J Clin Oncol.* 2013; 31:684-91.
151. Shipp MA, Klatt M, Yeap B, et al. Patterns of relapse in large cell lymphoma patients with bulky disease; implications for the use of adjuvant radiation therapy. *J Clin Oncol.* 1989;7:613-8.
152. Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M, et al. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B cell lymphoma in British Columbia. *J Clin Oncol.* 2005;23:5027-33.
153. Pettengell R, Linch D. Haemato-Oncology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. Position paper on the therapeutic use of rituximab in CD20 positive diffuse large B cell non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol.* 2003;121:44-8.
154. Björkholm M, Andersson T, Ahlbom A, et al. CNOP (mitoxantrone) chemotherapy is inferior to CHOP (doxorubicin) in the treatment of patients with aggressive non Hodgkin lymphoma (meta-analysis). *Eur J Haematol.* 2008;80:477-82.
155. Mey UJ, Orlopp KS, Flieger D, et al. Dexamethasone, high dose cytarabine, and cisplatin in combination with rituximab as salvage treatment for patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Invest.* 2006;24:593-600.
156. Crump M, Baetz T, Couban S, et al. Gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin in patients with recurrent or refractory aggressive histology B cell non Hodgkin lymphoma: a Phase II study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC-CTG). *Cancer.* 2004;101:1835-42.
157. López A, Gutiérrez A, Palacios A, et al. GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with refractory/relapsing diffuse large-cell lymphoma: a phase II study. *Eur J Haematol.* 2008;80:127-32.
158. Robach E, Ustun C, Kallab A, et al. Rituximab provides durable remission in a patient with refractory aggressive diffuse B cell lymphoma failing salvage chemotherapy. *Leuk-Lymphoma.* 2002;43:2235-6.
159. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med.* 1998;339:1506-14.

160. Mauch P, Goodman R, Hellman S. The significance of mediastinal involvement in early stage Hodgkin's disease. *Cancer*. 1978;42:1039-45.
161. Leopold KA, Canellos GP, Rosenthal D, et al. Stage IA-IIB Hodgkin's disease: staging and treatment of patients with large mediastinal adenopathy. *J Clin Oncol*. 1989;7:1059-65.
162. Schomberg PJ, Evans RG, O'Connell MJ, et al. Prognostic significance of mediastinal mass in adult Hodgkin's disease. *Cancer*. 1984;53:324-8.
163. Huges-Davies L, Tarbell NJ, Coleman C, et al. Stage IA-IIB Hodgkin's disease: management and outcome of extensive thoracic involvement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;39:361-9.
164. Spech L, Nordentoft A, Cold S, et al. Tumor burden as the most important prognostic factor in early stage Hodgkin's disease, relation to other prognostic factors and implications for choice of treatment. *Cancer*. 1988;61:1719-27.
165. Mauch P, Tarbell N, Weinstein H, et al. Stage IA and IIA supradiaphragmatic Hodgkin's disease: prognostic factors in surgically staged patients treated with mantle and paraaortic irradiation. *J Clin Oncol*. 1988;6:1576-83.
166. Cosset JM, Henry-Amar M, Meerwaldt JH, et al. The EORTC trials for limited stage Hodgkin's disease. The EORTC Lymphoma Cooperative Group. *Eur J Cancer*. 1992;28A:1847-50.
167. Roach M3rd, Brophy N, Cox R, et al. Prognostic factors for patients relapsing after radiotherapy for early-stage Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*. 1990;8:623-9.
168. Healey E, Tarbell N, Kalish L, et al. Prognostic factors for patients with Hodgkin's disease in first relapse. *Cancer*. 1993;71:2613-20.
169. Mauch PM, Kalish LA, Marcus KC, et al. Long-term survival in Hodgkin's disease relative impact of mortality, second tumors, infection, and cardiovascular disease. *Cancer J Sci Am*. 1995;1:33-42.
170. Henry-Amar M. Second cancers after radiotherapy and chemotherapy for early stages of Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst*. 1983;71:911-6.
171. Pedersen-Bjergaard J, Larsen SO. Incidence of acute non lymphocytic leukemia, preleukemia, and acute myeloproliferative syndrome up to 10 years after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 1982;307:965-71.
172. Crnkovich M, Leopold K, Hoppe RT, et al. Stage I to IIB Hodgkin's disease: the combined experience at Stanford University and the Joint Center for Radiation Therapy. *J Clin Oncol*. 1987;5:1041-9.
173. Anderson H, Deakin DP, Wagstaff J, et al. A randomised study of adjuvant chemotherapy after mantle radiotherapy in supradiaphragmatic Hodgkin's disease. Hodgkin's disease PS IA-IIB: a report from the Manchester lymphoma group. *Br J Cancer*. 1984;49:695-702.
174. Tubiana M, Henry-Amar M, Hayat M, et al. The EORTC treatment of early stages of Hodgkin's disease: the role of radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1984;10:197-210.

175. Gospodarowicz MK, Sutcliffe SD, Clark RM, et al. Analysis of supradiaphragmatic clinical stage I and II Hodgkin's disease treated with radiation alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;22:859-65.
176. Liao Z, Ha CS, Vlachaki MT, et al. mantle irradiation alone for pathologic stage I and II Hodgkin's disease: long term follow-up and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;50:971-7.
177. Lee SM, Ryder WD, Clemons MJ, et al. Treatment outcome and prognostic factors for relapse after high-dose chemotherapy and peripheral blood stem cell rescue for patients with poor risk high grade non Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 1999;24:271-7.
178. Shipp MA, Ross KN, Tamayo P, et al. Diffuse large B-cell lymphoma outcome prediction by gene expression profiling and supervised machine learning. *Nat Med.* 2002;8:68-74.
179. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1993;329:987-94.
180. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40:373-83.
181. Newschaffer CJ, Bush TL, Penberthy LT. Comorbidity measurement in elderly female breast cancer patients with administrative and medical records data. *J Clin Epidemiol.* 1997;50:725-33.
182. Hall WH, Ramanathan R, Samir N, et al. An electronic application for rapid calculating Charlson comorbidity score. *BMC Cancer.* 2004;4:94
183. Charlson ME, Szatrowski TP, Peterson J, et al. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol.* 1994;47:1245-51.
184. Abizanda S, Paterna M, Martinez S, et al. Evaluación de la comorbilidad en la población anciana: utilidad y validez de los instrumentos de medida. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2010;45:219-28.
185. Sorrow ML, Maris MB, Storb R, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT) specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood.* 2005;106:2912-9.
186. Chen-Hardee S, Chrischilles E, Voelker M, et al. Population-based assessment of hospitalizations for neutropenia from chemotherapy in older adults with non-Hodgkin's lymphoma (United States). *Cancer Causes Control.* 2006;17:647-54.
187. Linn B, Linn M, Gurel L. Cumulative illness rating scale. *J Am Geriatr Soc.* 1968;16:622-26.
188. Pfreundschuh M. How I treat elderly patients with diffuse large B cell lymphoma. *Blood.* 2010;116:5103-10.
189. Evens AM, Helenowski I, Ramsdale E, et al. A retrospective multicenter analysis of elderly Hodgkin lymphoma: outcomes and prognostic factors in the modern era. *Blood.* 2012;119:691-5.
190. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis.* 2011;52:e56-93.
191. Goldman. In *Cecil Textbook of Medicine*. 22<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p. 980-984.

192. García Conde J, Sierra J, San Miguel JF. Hematología. Madrid: ARAN Ediciones SL; 2003. p. 679-682.
193. Beutler E, Lichtman MA, Coller BS. In Williams Hematology. 6th ed. New York: Mc Graw-Hill; 2001. p. 817-818.
194. Maldonado J, García E, Sanz Alonso MA, et al. En Medicina Interna de Ferreras. 14th ed. Madrid, España: Harcourt Brace; 2000. p 531.
195. Gabrilove JL. Analysis of current neutropenia therapies, including pegfilgrastim. Clin Cornerstone. 2006;8:19-28.
196. Levenga TH, Timer-Bonte JN. Review of the value of colony stimulating factors for prophylaxis of febrile neutropenic episodes in adult patients treated for haematological malignances. Br J Haematol. 2007;138:146-52.
197. Case D, Desch C, Kalman L. Community-based trial of R-CHOP and maintenance rituximab for intermediate or high grade non Hodgkin lymphoma with first cycle filgrastim for older patients. Clin Lymphoma myeloma. 2007;7:354-60.
198. Kyle U, Pirlich M, Schuetz T, et al. Is nutritional depletion by nutritional Risk Index associated with increased length of hospital stay. A population based study. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2004;28:99-104.
199. de Luis D, Izaola O, Cuella L, et al. Nutritional assessment predictive variables at hospital admission related with length of stay. Ann Nutr Metab. 2006;50:394-8.
200. Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy induced neutropenia:risks, consequences and new directions for its management. Cancer. 2004;100:228-37.
201. Wilson-Royalty M, Lawless G, Palmer C, et al. Predictors for chemotherapy-related severe or febrile neutropenia: are view of the clinical literature. J Oncol Pharm Practice. 2001;7:141-47.
202. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. Cancer. 2006;106:2258-66.
203. Lyman GH, Crawford J, Kuderer NM, et al. Final risk prediction model for neutropenic complications in patients receiving cancer chemotherapy. Blood. 2008;112:474-5.
204. Crawford J, Dale DC, Kuderer NM, et al. Risk and timing of neutropenic events in adult cancer patients receiving chemotherapy:the results of a prospective nationwide study of oncology practice. J Natl Compr Canc Netw. 2008;6:109-18.
205. Wagner L, Beaumont J, Ding B, et al. Measuring health-related quality of life and neutropenia specific concerns among older adults undergoing chemotherapy:validation of the functional Assessment of Cancer Therapy Neutropenia (FACT-N). Support Care Cancer. 2008; 16:47-56.
206. Kouroukis CT, Chia S, Verma S, et al. Canadian supportive care recommendations for the management of neutropenia in patients with cancer. Curr Oncol. 2008;15:9-23.
207. García Conde J, San Miguel JF, Sierra J. En Hematología: Madrid: ARAN; 2003. p. 679-82.
208. Goldman. In Cecil Textbook of Medicine. 22nd ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p 980-984.



209. Carstensen M, Sorensen JB. Out patient management of febrile neutropenia: time to revise the present treatments strategy. *J Support Oncol*. 2008;6:199-208.
210. Freifeld A, Sankaranarayanan J, Ullrich F, et al. Clinical practice patterns of managing low risk adult febrile neutropenia during cancer chemotherapy in the USA. *Support Care Cancer*. 2008;16:181-91.
211. Talcott JA, Finberg R, Mayer RJ, et al. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. Clinical identification of a low risk subgroup at presentation. *Arch Intern Med*. 1988;148:2561-8.
212. Schimpff SC. Empiric antibiotic therapy for granulocytopenic cancer patients. *Am J Med*. 1986;80:13-20.
213. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol*. 2000;18:3038-51.
214. Coia L, Hoskins W, Wagman L, et al. Cancer Management; A Multidisciplinary Approach. In *J. Tto. Infectious Complication*. NY: R. Paz; 1999:869-99.
215. American Society of Clinical Oncology. Outcomes of cancer treatment for technology assessment and cancer treatment guidelines. *J Clin Oncol*. 2006;14:671-9.
216. Lyman GH, Morrison VA, Dale DC, et al. Risk of febrile neutropenia among patients with intermediate grade non Hodgkin's lymphoma receiving CHOP chemotherapy. *Leuk Lymphoma*. 2003;44:2069-76.
217. Baden LR, Swamithan S, Angarone M, et al. Prevention and Treatment of cancer-related infections, version 2.2016, NCCN. *Clinical Practice Guidelines in Oncology*. *J Natl Compr Cancer Netw* 2016;14:882-913.
218. Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, et al. Antimicrobial prophylaxis and out patient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy. *J Clin Oncol*. 2013;31:794-810.
219. de Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, et al. Management of febrile neutropenia. *Ann Oncol*. 2010;21:252-6.
220. Paesmans M, Klastersky J, Maertens J, et al. Predicting febrile neutropenic patients at low risk using the MASCC score: does bacteremia matter? *Support Care Cancer*. 2011;19:1001-8.
221. Klastersky J, Paesmans M, Georgala A, et al. Outpatient oral antibiotics for febrile neutropenic cancer patients using a score predictive for complications. *J Clin Oncol*. 2006;24:4129-34.
222. Ozer H, Mirtsching B, Rader M. et al Neutropenic events in community practices reduced by first and subsequent cycle. *Oncologist*. 2007;12: 484-94.
223. Morrison V, Wong M. Observational study of the prevalence of febrile neutropenia in patients who received filgrastim or pegfilgrastim. *J. Manag Care Pharm*. 2007;13:337-48.
224. Lyman G. Risks and consequences of chemotherapy-induced neutropenia. *Clin Cornerstone*. 2006;8:S12-8.

225. Cosler L, Eldar-Lissai A. Use of granulocyte colony-stimulating factors. *Pharmacoeconomics*. 2007;25:343-51.
226. Crawford J, Becker PS, Armitage JO, et al. For the National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Myeloid growth factors. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15:1520-41.
227. Lyman GH, Kleiner JM. Summary and comparison of myeloid growth factor guidelines in patients receiving cancer chemotherapy. *Cancer treat Res* 2011;157:145-65.
228. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH. Update of recommendations for the use of white blood cell growth. *J Clin Oncol*. 2006;24:3187-205.
229. Lyman GH, Shayne M. Granulocyte colony-stimulating factors: finding the right indication. *Curr Opin Oncol*. 2007;19:299-307.
230. Lionne-Huyghe P, Kuhnowski F. Indications of G-CSF administration in hematologic disorders. *Bull Cancer*. 2006;93:453-62.
231. Greil R. ESMO Recommendations for the application of hematopoietic growth factors. *Ann Oncol*. 2005;16:i80-2.
232. Ozer H, Armitage J. Up Date of Recommendations for the use of hematopoietic Colony Stimulating. *J Clin Oncol*. 2000;18:3558-85.
233. Green M, Koelbl H. A randomized double blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol*. 2003;14:29-35.
234. Listed Na. Granulocytic growth factors and cancer-related neutropenia: limited effects. *Prescrire Int*. 2006;15:189-91
235. Chao C, Page JH, et al. Chronic Comorbidities and Chemotherapy Induced Febrile neutropenia in patients with Non Hodgkin Lymphoma. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2012;120:3671.
236. Henk HJ, Deeter RG, Kaye JA. Effect of Age on Neutropenia Related Hospitalizacion in Non Hodgkin's Lymphoma Patients Receiving Myelosuppressive Chemotherapy. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2011;118:2082.
237. Pettengell R, Bosly A, Suczs TD, et al. Multivariate analysis of febrile neutropenia occurrence in patients with non-Hodgkin lymphoma: data from the INC-EU Prospective Observational European Neutropenia Study. *Br J Haematol*. 2009;144:677-85.
238. Diario Oficial de la Federación. Reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud. 2014.
239. Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the older person: a practical approach. *Oncologist*. 2000;5:224-37.
240. Dale DC, McCarter GC, Crawford J, et al. Mielotoxicity and dose intensity of chemotherapy: reporting practices from randomized clinical trials. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2003;1:440-54.
241. Lyman GH, Lyman CH, Agboola O. Risk models for predicting chemotherapy-induced neutropenia. *Oncologist*. 2005;10:427-37.

242. Timmer-Bonte J, de Boo T, Smit H, et al. Prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia by prophylactic antibiotics plus or minus granulocyte colony-stimulating factor in small-cell lung cancer: a Dutch Randomized Phase III Study. *J Clin Oncol*. 2005;23:7974-84.
243. Pettengell R, Johnsen H, Lugtenburg P, et al. Impact of febrile neutropenia on R-CHOP chemotherapy delivery and hospitalizations among patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Support Care Cancer*. 2012;20:647-52.
244. Pettengell R, Johnsen H, Lugtenburg P, et al. Impact of febrile neutropenia on R-CHOP chemotherapy delivery and hospitalizations among patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Support Care Cancer*. 2012;20:647-52.
245. Intragumtornchai T, Sutheesophon J, Sutcharitchan P, et al. A predictive model for life-threatening neutropenia and febrile neutropenia after the first course of CHOP chemotherapy in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2000;37:351-60.
246. Baraldi-Junkins C, Berk A, Rothstein G, et al. Hematopoiesis and cytokines. Relevance to cancer and aging. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2000;14:45-61.
247. Launay-Vacher V, Janus N, Deray G. Renal insufficiency and cancer treatments [NCBI]. *ESMO Open*; 2016;1:1-6
248. Dávila M. Neutropenic enterocolitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2006;22:44-47.
249. Durán-Pérez EG, Lujano-Solis LA, Ornelas-Escobedo E, et al. Enterocolitis neutropénica. *Rev Med Hosp Gen Mex*. 2010;73:202-208.
250. Pfreundschuh M, Truemper L, Gill D, et al. First Analysis of the Completed Mabthera International (Mint) Trial in Young Patients with Low-Risk DLBC: addition of Rituximab to a CHOP-Like Regimen Significantly Improves Outcome of All Patients with the Identification of a Very Favorable IPI=0. *Blood*. 2004;104:157.
251. Kobayashi Y, Miura K, Hojo A, et al. Charlson Comorbidity Index is an independent prognostic factor among elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2011;137:1079-84.
252. Extermann M, Overcash J, Lyman G, et al. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *J Clin Oncol*. 1998;16:1582-7.

## **XIV. ANEXOS**

### **HOJA DE INFORMACION**

#### **Incidencia de fiebre neutropénica o infección documentada inducida por quimioterapia mielosupresora intermedia o alta en pacientes con linfoma.**

Le pedimos que participe en este estudio de investigación porque usted tiene un linfoma y recibirá quimioterapia. Para que la quimioterapia sea eficaz, debe aceptarse cierto grado de toxicidad. El conocimiento de las causas de toxicidad de la quimioterapia es clave para la mejora de las decisiones clínicas.

El objetivo de este estudio de investigación es determinar el número de pacientes con linfoma que padecen fiebre neutropénica o infección documentada y determinar cuantos de estos pacientes reciben la quimioterapia de forma planificada. Este estudio también ayudará a definir mejor los factores de riesgo de neutropenia en los pacientes con linfoma. Se trata que esta investigación nos ayude a predecir mejor que pacientes tienen más probabilidades de sufrir fiebre neutropénica e infección documentada durante el tratamiento para el cáncer y de esta manera permita tomar medidas preventivas en aquellos pacientes con mayor riesgo.

Se espera que este estudio dure aproximadamente 4-6 meses para cada paciente en función del ciclo de quimioterapia que reciba y de los ciclos de quimioterapia que se le administren.

Este estudio solo tiene la intención de observar la evolución de su tratamiento y no tiene ninguna intención experimental. El enfoque diagnóstico y terapéutico decidido por su médico será el mismo tanto si decide participar o no en el estudio. De la misma forma, no se requerirán pruebas de diagnóstico complementarias debido a su participación en este estudio.

Su participación en este estudio de investigación es totalmente voluntaria y podrá retirarse en cualquier momento. Si decide retirarse del estudio, su atención no se verá comprometida de ninguna manera. Recibirá asistencia de la misma manera y toda la medicación que necesitaría en condiciones normales si así lo precisara.

Su historia clínica puede ser examinada y copiada por los miembros del Comité Ético. Al firmar este formulario de consentimiento, usted (o su representante legal) autoriza el acceso a esta información confidencial.

Igualmente y siempre tratados de manera anónima, los datos de su historia que se recojan para este estudio podrán ser accesibles para otras organizaciones y comités éticos de España y otros países y siempre se tratara de salvaguardar la protección adecuada de la privacidad de sus datos y la confidencialidad de los mismos.

Usted podrá en todo momento ejercer su derecho de acceso, rectificación, oposición y retirada de sus datos. El ejercicio de estos derechos implicaría la retirada de su participación en este estudio, ya que los datos de su historia clínica son necesarios para que Usted pueda participar en este estudio.

## CONSENTIMIENTO INFORMADO

Usted \_\_\_\_\_, ha sido informado que:

Nombre del paciente

1. Su participación es voluntaria y es libre de retirarse del estudio en cualquier momento, sin perjuicio para su futura asistencia. Si decide retirarse, lo notificará a su médico para que su participación en el estudio pueda suspenderse de forma ordenada.
2. Su médico o el investigador puede decidir retirarle del estudio en cualquier momento.
3. Usted o su representante legal serán informados en el momento oportuno de cualquier información que pueda tener relevancia respecto a su voluntad de continuar participando en el estudio. A criterio de su médico o su investigador, se le puede pedir a usted o a su representante legalmente aceptable que firme una modificación del consentimiento informado o un anexo al consentimiento que proporcione esta información.
4. Usted puede hacer preguntas en cualquier momento sobre este estudio, el proceso de consentimiento informado o sus derechos como sujeto de investigación poniéndose en contacto con:

\_\_\_\_\_  
Nombre del investigador

### Firmas

Está satisfecho con las respuestas a todas sus preocupaciones y preguntas sobre este estudio de investigación.

Al firmar este documento, usted confirma que acepta participar en este estudio y que ha recibido una copia de este documento.

\_\_\_\_\_  
Firma del paciente

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Persona que ha comentado el  
Consentimiento informado

\_\_\_\_\_  
Fecha

## CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

Código del paciente \_\_\_\_\_

### CRITERIOS DE INCLUSION

No\_\_ Si\_\_ Diagnóstico de neoplasia confirmada histológicamente: Enfermedad de Hodgkin (fase IB\_ IV) o linfoma no Hodgkin (IPI de 0-2 ajustado por edad)

No\_\_ Si\_\_ Sujeto que inicia un nuevo régimen de quimioterapia (Ciclo 1, día 1) con riesgo alto o intermedio de desarrollar neutropenia febril, de acuerdo con las guías NCCN.

No\_\_ Si\_\_ Al menos 4ciclos de quimioterapia planificados.

No\_\_ Si\_\_ Expectativa de vida con tratamiento de 3 meses como mínimo.

No\_\_ Si\_\_ Mayor de edad

No\_\_ Si\_\_ Entrega de hoja de información al paciente y obtención del consentimiento por escrito.

### CRITERIOS DE EXCLUSION

No\_\_ Si\_\_ Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia

No\_\_ Si\_\_ Infección inactiva que requiera tratamiento o haber recibido antibióticos o antiinfecciosos sistémicos en las 72 hrs previas al inicio de la quimioterapia.

No\_\_ Si\_\_ Participación simultanea en ensayos clínicos enmascarados con G-CSF

No\_\_ Si\_\_ Cualquier tipo de alteración psíquica del sujeto que comprometa la capacidad de dar el consentimiento informado por escrito para la participación de este estudio.

No\_\_ Si\_\_ Regímenes diarios de tratamiento no cíclicos.

### DATOS DEMOGRAFICOS:

Sexo: Hombre: \_\_\_\_\_ Mujer: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Altura: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_ Superficie corporal: \_\_\_\_\_

ECOG: 0 \_\_ 1\_\_ 2\_\_ 3\_\_ 4\_\_ No disponible\_\_

### HISTORIA CLINICA:

Tiene el paciente algún antecedente conocido de enfermedad o intervención quirúrgica relacionado con alguno de los siguientes sistemas:

	Resuelto	En curso	
Sentidos (Visión, oído, Olfato y gusto)	No__ Si__	_____	_____
Cardiovascular	No__ Si__	_____	_____
Respiratorio	No__ Si__	_____	_____
Gastrointestinal	No__ Si__	_____	_____
Hepático/Biliar	No__ Si__	_____	_____
Genitourinario/reproductor	No__ Si__	_____	_____
Renal	No__ Si__	_____	_____



Régimen de tratamiento      Dosis (mg/m<sup>2</sup>)      Fecha de inicio      Fecha de fin

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**REGIMEN DE QUIMIOTERAPIA PLANEADO**

Régimen de QT: \_\_\_\_\_

No. De ciclos programados: \_\_\_\_\_ Días de duración de los ciclos: \_\_\_\_\_

Fecha de inicio previsto primer ciclo QT : \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Dosis estándar de QT programada:

	Fármaco(especificar)	Dosis (mg/m <sup>2</sup> )	Dosis (mg)	Vía de administración	Fecha de inicio	Fecha del fin	Días del ciclo
1							
2							
3							
4							
5							
6							

Intención del tratamiento:

- Curativo
- Prolongar la supervivencia
- Paliativo

**ESQUEMA DE CICLOS PLANEADOS**

	Esquema	Número de ciclo	Fecha inicio	Fecha de fin

Código del paciente \_\_\_\_\_

**TOXICIDAD NO HEMATOLOGICA DEL TRATAMIENTO (GRADOS 3-4)**

	Grado		Grado		Grado
Reacción alérgica	_____	Estreñimiento	_____	Anorexia	_____
Fatiga/ astenia	_____	Diarrea	_____	Fiebre neutropénica	_____
Insomnio	_____	Mucositis	_____	Dolor	_____
Dermatitis	_____	Gastritis	_____	Otro	_____

**TRANSFUSIONES**

¿Ha recibido transfusiones de hematíes?: \_\_\_\_\_ Si \_\_\_\_\_ No No. Concentrados de hematíes: \_\_\_\_\_



¿Ha recibido tratamiento con agentes eritropoyéticos?:  Si  No

Especificar agente:  EPO-a  EPO-B  DARBOPOETIN Dosis: \_\_\_\_\_ No. Días \_\_\_\_\_

¿Ha recibido transfusiones de plaquetas?:  Si  No No. Actos transfusionales: \_\_\_\_\_

**MEDICACION CONCOMITANTE:**

**(Anticuerpos monoclonales, antibióticos, antifúngicos, inmunosupresores)**

Fármaco	Dosis	Vía de administración	Días de tratamiento

**RADIOTERAPIA (si procede)**

Fecha de administración: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Dosis de RT recibida (Gy): \_\_\_\_\_ No. Días: \_\_\_\_\_

¿Defunción? :  Si  No Motivo: \_\_\_\_\_

**OBSERVACIONES:**

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Código del paciente \_\_\_\_\_

**FINALIZACION DEL TRATAMIENTO**

Peso: \_\_\_\_\_ Kg ECOG:  0  1  2  3  4  No disponible

**CONTRO ANALITICO (tras finalizar la quimioterapia)**

Hematíes (x 10<sup>12</sup> /l): \_\_\_\_\_

Plaquetas (x 10<sup>9</sup>/l): \_\_\_\_\_

Hematocrito (%): \_\_\_\_\_

Bilirrubina (mg/ 100 ml): \_\_\_\_\_

Hemoglobina (g /dl): \_\_\_\_\_

Creatinina (mg / 100 ml): \_\_\_\_\_

Leucocitos (x 10<sup>9</sup>/l): \_\_\_\_\_

LDH (U/L): \_\_\_\_\_

Neutrófilos (x 10<sup>9</sup>/l): \_\_\_\_\_

GOT o AST (U/L): \_\_\_\_\_

Linfocitos (x 10<sup>9</sup> /l): \_\_\_\_\_

GPT o ALT (U/L): \_\_\_\_\_

Monocitos (x 10<sup>9</sup>/l): \_\_\_\_\_

Albúmina (g/dl): \_\_\_\_\_

**VALORACION DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO**

Remisión completa

Enfermedad estable

Remisión parcial

Progresión

¿Recaída?  Si  No Fecha \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Localización \_\_\_\_\_

¿Muerte?  Si  No Fecha \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Causa \_\_\_\_\_