

UNIVERSIDAD PRIVADA SAN JUAN BAUTISTA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



**FACTORES PRONÓSTICOS DE SUPERVIVENCIA A LOS 5 AÑOS EN
PACIENTES CON LINFOMA DE BURKITT ATENDIDOS EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS. AÑOS
2000-2014, LIMA.**

TESIS

PRESENTADA POR BACHILLER

SOLF CAMPOS ROSSANA LISSETTI

**PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE
MÉDICO CIRUJANO**

LIMA – PERÚ

2022

ASESOR

Dr. Vallenás Pedemonte, Francisco A.

AGRADECIMIENTO

Agradezco a mi asesor por sus conocimientos brindados para que logre la realización de este trabajo, así como a todos los docentes que han sido parte de mi desarrollo como futuro médico.

DEDICATORIA

El presente trabajo está dedicado a mi madre, a mi esposo Rolig y a mis hijos, por su paciencia, comprensión y por ser parte de mis sueños, y principalmente a Dios por brindarme la vida.

RESUMEN

Objetivo: Determinar los factores pronósticos de supervivencia a los 5 años en pacientes con linfoma de Burkitt atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) durante los años 2000-2014, Lima Perú.

Métodos: En un estudio retrospectivo se revisaron las historias clínicas de 55 pacientes con linfoma de Burkitt. Los datos recopilados fueron las características clínicas, tratamiento y supervivencia. La supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP) fueron estimadas mediante el Método de Kaplan-Meier, las curvas de supervivencia según las características clínicas fueron comparadas mediante test de logrank o Breslow. Los factores pronósticos fueron determinados mediante el modelo de regresión de Cox.

Resultados: La mediana de edad fue de 34 años, 78.2% fueron de sexo masculino y 72.7% habían presentado síntomas B. El tumor primario fue ganglionar en 89.1%, de localización retroperitoneal en 42.9% y cervical/supraclavicular en 38.8%. El tumor fue mayor de 10cm en 72.7% de los pacientes, el 30.9% fueron de estadio clínico III y 47.3% estadio IV. El 32.7% fueron reactivos a VIH. El 80% recibieron quimioterapia y los restantes tuvieron tratamiento paliativo. La mediana de seguimiento fue de 9 años. La mediana de SG fue de 6.9 meses con una tasa de supervivencia a 5 años fue de 26.3%. La mediana de SLP fue 7.3 meses, alcanzado una tasa de a 5 años fue de 30.8%. La SG presenta diferencia significativa en relación a síntomas B, nivel de DHL, albúmina, beta-2 microglobulina y estatus de VIH ($p < 0.05$). En análisis multivariado mediante el modelo de Cox, sólo la presencia de síntomas B y status de VIH fueron los factores asociados a la SG ($p < 0.05$) y las demás variables no tuvieron efecto significativo.

Conclusión: La tasa de Supervivencia a 5 años de los pacientes con linfoma de Burkitt fue de 26.3%. Los pacientes con síntomas B y VIH positivo tuvieron peor supervivencia que el resto de los pacientes.

PALABRAS CLAVE: Linfoma de Burkitt, supervivencia a 5 años, cáncer, factores pronósticos.

ABSTRACT

Objective: to determine the prognostic factors of survival at 5 years in patients with Burkitt's lymphoma treated at the National Institute of Neoplastic Diseases (INEN) during the years 2000-2014, Lima Peru.

Methods: a retrospective study, the medical records of 55 patients with Burkitt's lymphoma were reviewed. The data collected included clinical characteristics, treatment and survival. The overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) were estimated using the Kaplan-Meier method, the survival curves according to the clinical characteristics were compared using the Breslow test. Prognostic factors were determined using the Cox regression model.

Results: the median age was 34 years, 78.2% of the patients were male and 72.7% had B symptoms. The primary tumor was lymph node in 89.1%, retroperitoneal location in 42.9% and cervical / supraclavicular location in 38.8%. The tumor was larger than 10cm in 72.7% of the patients, 30.9% were in clinical stage III and 47.3% in stage IV. 32.7% were reactive to HIV. 80% received chemotherapy and the remainder had palliative treatment. The median follow-up was 9 years. The median OS was 6.9 months with a 5-year survival rate of 26.3%. The median PFS was 7.3 months, reaching a 5-year rate of 30.8%. OS presents a significant difference in relation to B symptoms, DHL level, albumin, beta-2 microglobulin and HIV status ($p < 0.05$). In multivariate analysis using the Cox model, only the presence of B symptoms and HIV status were the factors associated with OS ($p < 0.05$) and the other variables had no significant effect.

Conclusion: The 5-year survival rate of patients with Burkitt's lymphoma was 26.3%. Patients with B symptoms and HIV positive had a worse survival than the rest of the patients.

KEY WORDS: Burkitt lymphoma, 5-year survival, cancer, prognostic factors.

INTRODUCCIÓN

La presente tesis es una investigación que tuvo por objetivo establecer los factores pronósticos de supervivencia a los 5 años en pacientes con linfoma de Burkitt (LB). Esta neoplasia es un tipo de linfoma no Hodgkin, que deriva de células B centro germinales, se caracteriza por su alta agresividad y rápido crecimiento. Descrita hace más de 50 años por el cirujano Irlandés Denis Burkitt, es una entidad potencialmente curable pero frecuentemente diagnosticada en estadios avanzados de progresión de enfermedad, la población mayormente afectada es pediátrica y adultos jóvenes. Se caracteriza por presentar características clínicas y epidemiológicas heterogéneas en diferentes regiones del mundo, lo cual ha permitido que sea clasificada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en LB endémico, LB esporádico y LB asociado a inmunodeficiencia. Su diagnóstico se determina con los parámetros morfológicos, inmunofenotípicos y genéticos. Su tratamiento es alentador con los avances en inmunoterapia y quimioterapia, el tratamiento será beneficioso en función de un diagnóstico oportuno.

Este trabajo se centra en las características clínicas para establecer los factores pronósticos del Linfoma de Burkitt en toda la población de pacientes diagnosticados en los años de estudio en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN). Se organizó la presentación de este estudio en cinco capítulos.

CAPÍTULO I: Se analizaron los elementos fundamentales para abordar el problema a investigar.

CAPÍTULO II: Se desarrollan los aspectos teóricos, de gran relevancia para la fundamentación de la presente tesis.

CAPÍTULO III: Se expone la metodología estadística que responde a los objetivos del estudio desde el punto de vista descriptivo e inferencial, así como la interpretación de los resultados.

CAPÍTULO IV: Se ofrece la discusión de los hallazgos encontrados en la presente tesis con otros autores precedentes nacionales y/o internacionales de trabajos de investigación publicados.

CAPÍTULO V: Se presentan las conclusiones, producto de los resultados estadísticos obtenidos en relación a los objetivos planteados en el estudio.

Finalmente, se detallan las principales aportaciones de la investigación basada en los resultados y/o conclusiones obtenidas, con miras a nuevas perspectivas del conocimiento para futuras investigaciones sobre este tipo de patología, y que sirva como contribución en el abordaje y formas de intervención que impliquen la optimización en la atención de los pacientes con Linfoma de Burkitt.

ÍNDICE

CARÁTULA	I
ASESOR	II
AGRADECIMIENTO	III
DEDICATORIA	IV
RESUMEN	V
ABSTRACT	VI
INTRODUCCIÓN	VIII
LISTA DE TABLAS	XII
LISTA DE GRÁFICOS	XIII
LISTA DE ANEXOS	XIV
CAPITULO I: EL PROBLEMA	1
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	2
1.2.1. GENERAL	2
1.2.2. ESPECÍFICOS	2
1.3. JUSTIFICACIÓN	2
1.4. DELIMITACIÓN DEL ÁREA DE ESTUDIO	3
1.5. LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN	3
1.6. OBJETIVOS	4
1.6.1. GENERAL	4
1.6.2. ESPECÍFICOS	4
1.7. PROPÓSITO	4
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	5
2.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS	5
2.2. BASE TEÓRICA	14
2.3. MARCO CONCEPTUAL	28
2.4. HIPÓTESIS	30
2.4.1. GENERAL	30
2.4.2. ESPECÍFICOS	30
2.5. VARIABLES	31

2.6. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE TÉRMINOS	31
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	34
3.1. DISEÑO METODOLÓGICO	34
3.1.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN	34
3.1.2. NIVEL DE INVESTIGACIÓN	34
3.2. POBLACIÓN Y MUESTRA	34
3.3. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	35
3.4. DISEÑO DE RECOLECCION DE DATOS	36
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	38
4.1. RESULTADOS	38
4.2. DISCUSIÓN	55
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	59
5.1. CONCLUSIONES	59
5.2. RECOMENDACIONES	59
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	61
BIBLIOGRAFÍA	61
ANEXOS	66

LISTA DE TABLAS

TABLA 1. CARACTERISTICAS CLINICAS DE LOS PACIENTES	40
TABLA 2. NIVELES DE ALBÚMINA, DHL, BETA-2 MICROGLOBULINA Y ESTATUS VIH DE LOS PACIENTES	41
TABLA 3. MODALIDAD DE TRATAMIENTO QUE RECIBIERON LOS PACIENTES	42
TABLA 4. RECURRENCIA/PROGRESIÓN, ESTADO ACTUAL Y SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES	44
TABLA 5. RESPUESTA CLÍNICA SEGÚN EL ESQUEMA DE TRATAMIENTO	45
TABLA 6. SUPERVIVENCIA GLOBAL SEGÚN LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES	47
TABLA 7. FACTORES ASOCIADOS A LA SUPERVIVENCIA GLOBAL	49

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1. SUPERVIVENCIA GLOBAL DE LOS PACIENTES CON LINFOMA DE BURKITT	50
GRÁFICO 2. SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN DE LOS PACIENTES CON LINFOMA DE BURKITT	50
GRÁFICO 3. SUPERVIVENCIA GLOBAL SEGÚN LA EDAD DE LOS PACIENTES CON LINFOMA DE BURKITT	51
GRÁFICO 4. SUPERVIVENCIA GLOBAL SEGÚN SEXO DE LOS PACIENTES CON LINFOMA DE BURKITT	51
GRÁFICO 5. SUPERVIVENCIA GLOBAL SEGÚN GANGLIO CERVICAL/SUPRACLAVICULARES DE LOS PACIENTES	52
GRÁFICO 6. SUPERVIVENCIA GLOBAL SEGÚN PRESENCIA DE SÍNTOMAS DE LOS PACIENTES	52
GRÁFICO 7. SUPERVIVENCIA GLOBAL SEGÚN EL ESTADIO CLÍNICO DE LOS PACIENTES	53
GRÁFICO 8. SUPERVIVENCIA GLOBAL SEGÚN EL NIVEL DE DHL DE LOS PACIENTES	53
GRÁFICO 9. SUPERVIVENCIA GLOBAL SEGÚN EL NIVEL DE ALBÚMINA DE LOS PACIENTES	54
GRÁFICO 10. SUPERVIVENCIA GLOBAL SEGÚN EL NIVEL DE B2M DE LOS PACIENTES	54
GRÁFICO 11. SUPERVIVENCIA GLOBAL SEGÚN EL ESTATUS DE VIH DE LOS PACIENTES	55

LISTA DE ANEXOS

ANEXO 01: MATRIZ DE CONSISTENCIA	66
ANEXO 02: MATRIZ DE OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLE	70
ANEXO 03: VALIDEZ DE INSTRUMENTOS-CONSULTA DE EXPERTOS	75
ANEXO 04: INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	79

CAPITULO I: EL PROBLEMA

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer es un problema de salud a nivel mundial, pues así lo demuestran sus tasas de incidencia y mortalidad. El linfoma es un término usado para describir cánceres con origen en el sistema linfático, se clasifica en linfoma de Hodgkin y el linfoma no Hodgkin.

En el Perú, la situación del cáncer a partir del año 2015, representa la primera causa de muerte, el linfoma no Hodgkin (LNH), ocupa el quinto lugar de la estadística de cáncer más frecuentes. Estas cifras pueden ser atribuidas a determinantes sociales de la salud como la educación, pobreza, accesibilidad, estilos de vida y exposición a infecciones oncogénicas como el virus de Epstein Barr (VEB) y el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), cuya prevalencia se da en países de bajos recursos como el nuestro.

El linfoma de Burkitt, es un subtipo de (LNH) de los más agresivos, se caracteriza por ser un cáncer de progreso rápido, su cuadro clínico mayormente es extraganglionar, lo cual puede ser causa de un error en el abordaje del cuadro clínico, y siendo su diagnóstico muchas veces en estadios de fase avanzada, un diagnóstico tardío y una referencia no oportuna, hace que nos enfrentemos a cuadros clínicos de mayor compromiso y sin tratamiento adecuado, es rápidamente mortal, para el tratamiento se utiliza en ocasiones quimioterapia intensa de acuerdo a la gravedad del cuadro clínico del paciente, pudiendo establecerse en estadios iniciales de la enfermedad una tasa de curación de más del 80% de los casos.

No hemos encontrado reportes de una casuística amplia con seguimiento de factores pronósticos y supervivencia en nuestro país acerca de este tipo de linfoma, por lo que este estudio contribuirá de manera importante en el conocimiento de esta patología.

1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.2.1. GENERAL

¿Cuáles son los factores pronósticos de supervivencia a los 5 años en pacientes con linfoma de Burkitt atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) durante los años 2000-2014, Lima Perú?

1.2.2. ESPECÍFICOS

¿Cuáles son las características clínicas de los pacientes con linfoma de Burkitt atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) durante los años 2000-2014, Lima Perú?

¿Cuál es la tasa de supervivencia a 5 años de los pacientes con linfoma de Burkitt atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) durante los años 2000-2014, Lima Perú?

¿Cuáles son los factores asociados a la supervivencia global de los pacientes con linfoma de Burkitt atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) durante los años 2000-2014, Lima Perú?

1.3. JUSTIFICACIÓN

Justificación teórica:

Las enfermedades no transmisibles entre ellas el cáncer son las de mayor mortalidad en el Perú^{1,2}. El linfoma de Burkitt, por sus características clínicas puede ser de alta mortalidad si no es diagnosticado oportunamente, por tal motivo este estudio es relevante, ya que el conocimiento de esta patología, permite brindar al paciente el tratamiento adecuado, mejorar su pronóstico y calidad de vida.

Justificación práctica:

Este estudio nos permitió conocer los aspectos clínicos de los pacientes diagnosticados y atendidos en los años establecidos del presente estudio. así

como la influencia de ciertos factores pronósticos relacionados a la supervivencia.

Justificación Metodológica.

La presente investigación utilizó un instrumento que es la ficha de recolección de datos, realizado por la investigadora con el apoyo de los especialistas del INEN, en el cual se toman en cuenta datos importantes a evaluar en la historia clínica, y que servirá de referente en futuras investigaciones.

Justificación económica social:

A nivel social, el cáncer afecta a los sectores más vulnerables de mayor pobreza tanto rural como urbana,^{4,5} esta patología debe estar presente entre las posibilidades diagnósticas de Médicos Generales y especialistas para un diagnóstico y referencia a centros especializados.

A nivel económico, la detección oportuna de esta patología permite disminuir gastos de tratamiento o complicaciones por ser una patología agresiva.

1.4. DELIMITACIÓN DEL ÁREA DE ESTUDIO.

Este estudio se llevó a cabo en pacientes oncológicos con linfoma de Burkitt, diagnosticados y tratados entre los años 2000 a 2014, en el INEN, Lima Perú. El tema del presente trabajo, se encuentra clasificado como alta prioridad de investigación de salud en el Perú 2013-2023, del Instituto Nacional de Salud (INS), Enfermedades no transmisibles: Cáncer³.

1.5. LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN

Dificultad de acceso a los datos por el aislamiento social.

Al ser un estudio retrospectivo el llenado y la letra legible de la historia clínica serán fundamentales para el registro adecuado de los datos.

1.6. OBJETIVOS

1.6.1. GENERAL

Determinar los factores pronósticos de supervivencia a los 5 años en pacientes con linfoma de Burkitt atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) durante los años 2000-2014, Lima Perú.

1.6.2. ESPECÍFICOS

Describir las características clínicas de los pacientes con linfoma de Burkitt atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) durante los años 2000-2014, Lima Perú.

Determinar la tasa de supervivencia a 5 años de los pacientes con linfoma de Burkitt atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) durante los años 2000-2014, Lima Perú.

Identificar los factores asociados a la supervivencia global de los pacientes con linfoma de Burkitt atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) durante los años 2000-2014, Lima Perú.

1.7. PROPÓSITO

Este estudio tiene como finalidad promover la continuidad de la investigación en cáncer, por ser una prioridad en salud. Conociendo los factores pronósticos del linfoma de Burkitt, nos permite ampliar su abordaje integral, mejorar la calidad de vida y disminuir su mortalidad por tratarse de un cáncer agresivo.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

ANTECEDENTES INTERNACIONALES

Autores : Puga B, Bustamante K, Molina J, Andrade A.⁶

Título : Pacientes HIV positivo con Linfoma de Burkitt, tratados con quimioterapia intensiva en el Hospital del Salvador entre 2011 y 2014: Protocolo Nacional de Cáncer del Adulto, Chile.

Fuente : Rev. Méd. Chile, 2015;143(12):1505-1511

Resumen:

Objetivo : Analizar la respuesta al tratamiento del linfoma de Burkitt en pacientes VIH positivos. **Material y métodos:** Se evaluaron pacientes con diagnóstico de VIH positivos y linfoma de Burkitt que fueron tratados con el protocolo PANDA realizado en un hospital público. **Resultados:** se evaluó ocho pacientes del sexo masculino con edades entre los 25 y 43 años, el 63% con cuadro clínico en estadio IV. Todo el grupo de pacientes usaron un régimen de quimioterapia intensa, tres pacientes usaron tratamiento quimioterápico sin Rituximab. Se logró la remisión completa en el 87% de los pacientes. Un paciente reaccionó adversamente al tratamiento y un paciente presentó una recaída a los 5 meses y falleció. El 58% y 60% tuvieron una supervivencia global y libre de recaídas. Dentro de las complicaciones se presentaron cuadros de neutropenia febril de alto riesgo en todos los pacientes, sin causar muertes. **Conclusiones:** el tratamiento de quimioterapia intensa para linfoma de Burkitt, en pacientes con VIH, tuvo buena efectividad, una tasa baja de recaídas y una alta tasa de curación.

Autores : Mukhtar F, Boffetta P, Risch HA, Park JY, Bubu OM, Womack L et al.⁷

Título : Survival predictors of Burkitt's lymphoma in children, adults and elderly in the United States during 2000–2013. [Predictores de supervivencia

del linfoma de Burkitt en niños, adultos y ancianos en los Estados Unidos durante 2000-2013.]

Fuente : International journal of cancer, 2017 April 01; 140(7): 1494–1502.

Resumen : El objetivo fue conocer los predictores de supervivencia en tres grupos de edad niños, adultos y ancianos, a los 10, 40 y 70 años respectivamente. Los autores del estudio sospecharon que los predictores de supervivencia podían diferir según los grupos de edad, por lo tanto, en estos tres grupos de edad: infantes (<15 años), adultos (40-70 años) y ancianos (> 70 años), se buscó determinar los predictores de supervivencia para Linfoma de Burkitt (LB). Se utilizó la base de datos de Epidemiología, Vigilancia y Resultados Finales (SEER) durante los años 2000-2013, identificándose 797 niños, 1,994 adultos y 757 pacientes ancianos diagnosticados recientemente de LB. Fueron utilizados modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox ajustados para determinar los factores pronósticos de supervivencia en cada grupo de edad. Resultados: Se estableció que la supervivencia relativa a cinco años en BL para estos tres grupos etáreos (niños, adultos y ancianos) fueron 90,4, 47,8 y 28,9%, respectivamente. Se observó que, en los ancianos, tener la enfermedad en al menos el estadio II y múltiples tumores primarios fueron relacionados a una mayor mortalidad.

En los adultos, estar con la enfermedad en estadio III o IV, ser de raza afroamericana y presentar un tumor primario en médula ósea fue asociado con un incremento de la mortalidad, si el cuadro se presentaba con enfermedad en estadio IV y múltiples tumores primarios se asoció con un peor resultado en los niños. Conclusiones: Los hallazgos de este estudio demuestran que niños, adultos y ancianos tienen diferentes proporciones de supervivencia y predictores de mortalidad. Se establece que el Linfoma de Burkitt que se origina en la médula ósea en comparación con otros sitios parece tener un mayor incremento de mortalidad en los pacientes adultos.

Autores: Yang D, Wang P, Chen J, Li C X, Zhang Y, Chen XC et al.⁸

Título : Long term efficacy of COPADM regimen in the treatment of 20 patients with Burkitt lymphoma. [Eficacia a largo plazo del régimen COPADM en el tratamiento de 20 pacientes con linfoma de Burkitt.]

Fuente : Chinese Journal of Hematology; 2018 Aug; 39(8): 645–649.

Resumen : El objetivo fue investigar la eficacia a largo plazo del régimen COPADM (Ciclofosfamida, Oncovin, Prednisona, Adriamicina, Metotrexato) en el tratamiento del linfoma de Burkitt (BL). Método: se evaluaron de forma retrospectiva los datos clínicos de 39 pacientes con LB desde abril de 2006 a junio de 2017. Según los diferentes esquemas de quimioterapia, los pacientes fueron divididos en grupo COPADM y grupo control. Resultados: Del total de 39 pacientes con BL, 26 eran hombres y 13 mujeres. La mediana de edad registrada fue de 30 (11-63) años, incluidos 25 pacientes menores de 40 y 14 mayores de 40 años. De ellos, 33 pacientes se encontraban en estadio III-IV de enfermedad, 13 pacientes presentaban síntomas B y 25 pacientes tenían calificación IPI ≥ 3 . Veinte pacientes que recibieron tratamiento con el esquema COPADM, presentaron supervivencia global (SG) a los 5 años y la supervivencia libre de progresión (SLP) de $(83,5 \pm 2,6) \%$ y $(73,2 \pm 3,1) \%$, respectivamente. Diecinueve pacientes en el grupo de control tuvieron una SG y SSC (supervivencia sin complicaciones) a 5 años de $(47,4 \pm 2,4) \%$ y $(42,1 \pm 2,4) \%$, respectivamente. En los dos grupos se presentaron diferencias significativas en la SG y la SSC (todos $P < 0,001$). De los 20 pacientes pertenecientes al grupo COPADM, 12 de ellos eran más jóvenes (edad ≤ 40 años), su SG y SSC a 5 años fueron $(93,7 \pm 3,9) \%$ y $(83,3 \pm 5,4) \%$, respectivamente. En el otro grupo 8 pacientes tenían edades mayores a 40 años y su SG y SSC a 5 años fueron $(48,3 \pm 8,5) \%$, $(37,6 \pm 6,0) \%$, respectivamente. En los pacientes jóvenes la SG como la SSC fueron significativamente mejores que en los pacientes mayores ($P = 0,004$, $P = 0,045$). Hubo 24 pacientes tratados con la combinación de rituximab, su SG y SSC a 5 años fueron $(73,9 \pm 9,2) \%$ y $(69,9 \pm 9,6) \%$, respectivamente. Los otros 15 pacientes fueron tratados sin rituximab y su SG y SSC a 5 años fueron

(51,3 ± 13,3) % y (38,1 ± 12,9) %, respectivamente. Presentándose diferencias significativas en la SG y la SSC en los dos grupos (P = 0,042, P = 0,008). Conclusión: el esquema de tratamiento COPADM puede mejorar la eficacia de BL, este esquema combinado con Rituximab brinda a los pacientes con BL un mayor beneficio. La edad mayor a 40 años tiene un pronóstico significativamente peor en que en los de edades menores a 40 años.

Autores : Oosten LEM, Chamuleau MED, Thielen FW, de Wreede LC, Siemes C, Doorduijn JK et al.⁹

Título : Treatment of sporadic Burkitt lymphoma in adults, a retrospective comparison of four treatment regimens. [Tratamiento del linfoma de Burkitt esporádico en adultos, una comparación retrospectiva de cuatro regímenes de tratamiento.]

Fuente : Annals of Hematology 2018, 97:255–266. Países Bajos.

Resumen : El objetivo es comparar la eficacia, la toxicidad y los costos de cuatro estrategias de tratamiento empleadas con frecuencia para el linfoma de Burkitt: el Berlin-Frankfurt-Münster (BFM), el Lymphome Malins B (LMB), el HOVON y los regímenes CODOX-M/IVAC. Métodos: en este estudio observacional, se tomaron datos de 147 pacientes adultos tratados en ocho centros de referencia. Luego de la patología, 105 de estos casos se diagnosticaron como linfoma de Burkitt, lo que dio lugar a los siguientes regímenes de tratamiento: 36 pacientes con esquema LMB, 19 pacientes con BFM, 29 pacientes con esquema HOVON y 21 pacientes recibieron CODOX-M / IVAC. La mediana de edad fue de 39 años, con un rango 14 – 74 años; el tiempo medio del seguimiento fue de 47 meses. Resultados: No hubo diferencias significativas entre los regímenes de tratamiento con respecto a la supervivencia general y la supervivencia libre de progresión, tasas de respuesta y tasas de recaída. No se encontraron diferencias significativas en la edad, la proporción de sexos, el estadio clínico de la enfermedad o el porcentaje de pacientes con diagnóstico de VIH entre los diferentes grupos de tratamiento. Todos los grupos de tratamiento se compararon en la evaluación

de la supervivencia libre de progresión a cinco años (69%, $p = 0,966$) y la supervivencia general a 5 años (69%, $p = 0,981$). Se presentó toxicidad relacionada con el tratamiento la cual fue comparable con solo la hepatotoxicidad observada con mayor frecuencia en el esquema CODOX / M-IVAC ($p = 0,004$), pero este esquema, tuvo la mayor ventaja respecto a los costos, duración del tiempo del tratamiento y el cumplimiento del tratamiento esquematizado. Conclusión: los cuatro regímenes de tratamiento para el linfoma de Burkitt brindaron resultados casi similares en cuanto a eficacia y seguridad, pero presentan diferencia en la duración y los costos del tratamiento. Estas diferencias se pueden considerar al momento de guiar la elección del tratamiento en los futuros enfoques.

Autores : Ze-Long L, Pan-Pan L, Xi-Wen B, De-Xin L, Yu W. et al.¹⁰

Título : Trends in survival of patients with stage I/II Burkitt lymphoma in the United States: A SEER database analysis. [Tendencias en la supervivencia de pacientes con linfoma de Burkitt en estadio I / II en Estados Unidos: análisis de una base de datos SEER]

Fuente : Cáncer Medicine 2019; 8(3): 874–881.

Resumen : El objetivo fue conocer las tendencias de supervivencia de los pacientes con etapa I / II (etapa limitada) de linfoma de Burkitt (BL) ya que la información sobre estas es limitada. Materiales y métodos: Se extrajeron datos de pacientes con LB en estadio I / II de la base de datos de resultados SEER (vigilancia, epidemiología y resultados finales) para realizar este análisis. Los periodos de tiempo se dividieron en dos etapas (1983-2001 y 2002-2014) ya que la etapa reciente reflejaba un tratamiento con quimioterápicos con regímenes más intensivos, además del uso de rituximab, el uso de terapias con antirretrovirales (ART) y mejoras en la atención de apoyo. Resultados: Los pacientes con BL en estadio limitado tuvieron una supervivencia general (SG) a 5 años significativamente mejor en la era 2002-2014 en ambos análisis univariados y análisis multivariados, en comparación con los de la era 1983-2001 (64,1% vs 57,4%). Sin embargo, los resultados

clínicos de las pacientes edades (0-19 años y los de edad avanzada (≥ 60 años) no hubo mejora significativa. Los pacientes con edades avanzadas y de raza negra se relacionaron con una SG más pobre en el análisis multivariante, y se estableció que el sexo, el sitio y la aplicación de radioterapia no tuvo influencia significativa en la SG. Conclusión: Los pacientes con LB en estadio limitado tuvieron mejor pronóstico de vida en la era 2002-2014, pero el resultado era de pobre pronóstico en los pacientes de edad avanzada. Se recomienda identificar nuevos fármacos dirigidos a moléculas y nuevos enfoques terapéuticos de carácter personalizado que mejore el tratamiento de los pacientes con LB.

Autores : Roschewski M, Dunleavy K, Abramson JS, Powell BL, Link BL, et al.¹¹

Título : Multicenter Study of Risk-Adapted Therapy With Dose-Adjusted EPOCH-R in Adults With Untreated Burkitt Lymphoma [Estudio multicéntrico de la terapia adaptada al riesgo con EPOCH-R con dosis ajustada en adultos con linfoma de Burkitt no tratado]

Fuente : Journal of Clinical Oncology; 2020 ;38(22): 2519-2529.USA.

Resumen : El objetivo fue determinar si el tratamiento con etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, prednisona y rituximab (DA-EPOCH-R) en dosis ajustadas puede obviar la necesidad de quimioterapia de dosis muy intensivas en adultos con linfoma de Burkitt para evitar el tratamiento altamente tóxico con secuelas tardías que implica el uso de quimioterapia de dosis intensivas. El criterio de valoración principal fue la supervivencia libre de eventos (SSC) y los criterios secundarios fueron la toxicidad y los predictores de SSC y supervivencia general (SG). Materiales y métodos: Se realizó un estudio multicéntrico adaptado al riesgo de DA-EPOCH-R en el linfoma de Burkitt en etapa adulta sin tratamiento. entre 2010 y 2017, se inscribieron 113 pacientes en 22 centros y 98 (87%) eran de alto riesgo. La terapia fue igualmente eficaz en Los pacientes con evaluación clínica de menor riesgo quienes recibieron tratamiento con tres ciclos sin

profilaxis del SNC y los pacientes con tratamiento de alto riesgo recibieron seis ciclos con profilaxis intratecal del SNC o tratamiento intratecal prolongado si se encontraba involucradas las leptomeninges. Resultados: La mediana de edad fue 49 años como promedio (rango, 18-86) y el 62% tenía ≥ 40 años. El LCR y/o la médula ósea estaban comprometidos en 29 (26%) de los pacientes y 28 (25%) tenían diagnóstico VIH positivos. La mediana de seguimiento fue de 58,7 meses, la SSC y SG fueron 84,5% y 87,0%, respectivamente, y la SSC fue 100% y 82,1% en pacientes con evaluación de bajo y alto riesgo. La terapia administrada fue eficaz en todos los grupos de edad en estudio, el estado del VIH y los grupos de riesgo del Índice de pronóstico internacional. La intervención del Fluido cerebroespinal identificó el grupo con mayor riesgo de muerte temprana relacionada con la toxicidad o fracaso del tratamiento. Cinco pacientes murieron durante el tratamiento relacionados durante la terapia (4%). Se presentó neutropenia febril en el 16% de los pacientes y la complicación de síndrome de lisis tumoral fue raro. Conclusión: el esquema DA-EPOCH-R adaptada al riesgo ha mostrado efectividad en el linfoma de Burkitt en adultos, independientemente de la edad o el estado serológico, y con buena tolerancia al tratamiento. Recomendaciones: Es necesario mejorar estrategias de tratamiento para adultos con afectación del LCR.

Autores : Seyoung Seo, Jung Yong Hong, Shinkyoo Yoon, Changhoon Yoo, Ji Hyun Park, Jung Bok Lee et al.¹²

Título : Prognostic significance of serum beta-2 microglobulin in patients with diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era [Importancia pronóstica de la microglobulina beta-2 sérica en pacientes con linfoma difuso de células B grandes en la era del rituximab].

Fuente: Oncotarget, 2016; Vol. 7, No. 47

Resumen : El objetivo fue establecer la importancia de la microglobulina beta-2 sérica como pronóstico para la supervivencia libre de progresión a cinco años y supervivencia global en pacientes con diagnóstico de linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) en la etapa del uso del rituximab.

Materiales y métodos: se realiza el análisis retrospectivo de información con un registro de 833 pacientes con LDCBG, que recibieron tratamiento con el esquema de Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina y prednisona (R-CHOP) y evaluar el pronóstico de la microglobulina beta-2 sérica en un corte ≥ 2.5 mg /L. Resultados: La supervivencia global (SG, 83,8% frente a 49,2%; $p < 0,001$) y la supervivencia libre de progresión a cinco años (SLP, 76,1% frente a 41,0%; $p < 0,001$) fue significativamente negativa en los pacientes que presentaron elevaciones de microglobulina beta-2 sérica ($n = 290$, 34,8%, presencia de los cinco parámetros del Índice de pronóstico internacional, pacientes con síntomas B acompañantes, el compromiso de una función renal alterada y afectación de la médula ósea se relacionaron con una pobre supervivencia libre de progresión y supervivencia global en estos pacientes. En la evaluación del análisis multivariado, una elevación de microglobulina beta-2 representó un factor de mal pronóstico para la SLP (cociente de riesgos instantáneos [HR], 1,70; intervalo de confianza con resultados del 95% [CI], 1,29-2,24; $p < 0,001$) y SG (HR, 2,0; IC del 95%, 1,47-2,75; $p < 0,001$). En un estudio de cohorte de validación independiente de 258 pacientes que fueron tratados con esquema de R-CHOP con LDCBG de novo, los niveles elevados de microglobulina beta-2 continuaron siendo mal pronóstico significativo para la SLP (HR, 2,03; IC del 95%, 1,23-3,32; $p = 0,005$) y mostró una tendencia elevada de asociación con peor SG (HR, 1,64; IC del 95%, 0,98-2,75; $p = 0,062$). Conclusión: Los niveles séricos de microglobulina beta-2, tiene un significado como factor pronóstico independiente para los pacientes con diagnóstico de DLBCL recibiendo tratamiento R-CHOP.

ANTECEDENTES NACIONALES

Autores: Rojas Blancas ZL.¹³

Título: Factores asociados a la supervivencia en pacientes con Linfoma no Hodgkin con infección del virus de inmunodeficiencia humana atendidos en el Hospital Nacional Hipólito Unanue durante el periodo 2014-2018.

Fuente: Tesis para optar el grado de médico cirujano, Facultad de Medicina, Universidad Privada San Juan Bautista; 2020.

Resumen:

El objetivo de esta investigación fue hallar los factores asociados a la supervivencia en los pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia humana que Linfoma no Hodgkin, atendidos en el Hospital Nacional Hipólito Unanue durante el periodo 2014-2018. El estudio fue analítico, retrospectivo, correlacional y siguió el método de Kaplan-Meier, tras analizar las historias clínicas y los criterios de inclusión y exclusión, se obtuvo una población de 19 personas. Los resultados hallados indican que casi el sexo predominante fue el masculino (78.9%), el 63.2% de los pacientes estaban en estadio clínico I y II al momento del diagnóstico de Linfoma no Hodgkin, 94.7% de pacientes recibió tratamiento de algún tipo, la supervivencia de los pacientes con ambas patologías fue una mediana de 18 meses, mientras que la tasa de supervivencia global al año fue 78.9%, la carga viral y el conteo de linfocitos CD4, fueron factores asociados. En conclusión, la carga viral y el conteo de linfocitos CD4 pueden influir en la supervivencia de los pacientes con LNH y VIH.

Autores: Del Castillo Glenny R.¹⁴

Título: Características clínicas, epidemiológicas y respuesta al tratamiento de pacientes con linfoma no Hodgkin, Hospital Nacional Dos de mayo 2004-2011, Lima-Perú.

Fuente: Revista Médica Carrionica 2017; 4 (1):1.

Resumen: El objetivo de este estudio fue hallar las características clínicas y epidemiológicas del Linfoma No Hodgkin, así como también la respuesta al tratamiento en los pacientes con esta patología del servicio de Oncología médica del Hospital nacional Dos de Mayo. Este estudio fue de tipo descriptivo y retrospectivo. Se analizaron 126 casos de Linfoma No Hodgkin registrados desde el año 2004 al 2011. Se halló que la mayoría de pacientes eran hombres (59.6%), la edad promedio fue 48 años, el lugar de procedencia y nacimiento más frecuente era Lima. La localización más frecuente de la

enfermedad fue ganglionar, en cuanto a las localizaciones extraganglionares, los lugares más frecuentes fueron el área nasal y piel. Los síntomas B fueron los más frecuentes junto con las linfadenopatías. Histológicamente, el Linfoma de células grandes difuso B fue el patrón más frecuente. Mas del 45% de personas tuvieron una respuesta completa al tratamiento con quimioterapia y más del 27% de personas habían fallecido al momento de la investigación. En conclusión, la población estudiada tiene cualidades clínicas, epidemiológicas y respuesta al tratamiento semejantes a los descritos en la literatura mundial.

2.2. BASE TEÓRICA

RESEÑA HISTÓRICA

La primera descripción de Linfoma de Burkitt se realizó a principios del siglo 20, por Albert Cook, médico misionero de Uganda, se trataba de un cuadro clínico de un paciente pediátrico con la presencia de una masa tumoral de considerable tamaño en la región maxilar, posteriormente numerosos patólogos documentaron otros casos de tumoraciones de mandíbula en población pediátrica en África, posteriormente el cirujano Irlandés Denis Burkitt, realizó la primera aportaciones y estudios acerca de esta tumoración, realizó el reporte de 32 casos de población pediátrica en Uganda, presentando tumoraciones en mandíbula y abdomen de crecimiento rápido siendo confirmada en 1960 por Davies y O Connor, y él lo atribuyó como una denominación de linfoma, y Wright en el año 1963 reporta las características de la citología lo que permitió establecer la diferencia de otros tipos de linfoma¹⁵.

Cliff Nelson, Ted Williams y Denis Burkitt, al inicio de la década de los años 60, en el sur y este de África, visitaron unos 60 hospitales, donde estudiaron la distribución e incidencia de Linfoma de Burkitt, además observaron que se relacionaba con zonas de precipitaciones y temperaturas que se describieron en la malaria, lo cual lo relacionaron que podría estar relacionada a ciertos

insectos vectores. Posteriormente Michael Epstein manifiesta la posibilidad que se desarrolle un cáncer que esté causado por un virus, ocasionado por un vector dependiendo de ciertos climas, con la microscopía electrónica se logra identificar por primera vez, una forma diferente de herpes virus, estando presente en ciertas células tumorales. En el año 1964 se logra aislar el virus de Epstein Barr, y esto se logra por los aportes de los especialistas en virología Yvonne Barr, y Bert Achong, quienes cultivan células humanas de la estirpe linfocítica^{15, 16}.

LINFOMA DE BURKITT

El linfoma de Burkitt (LB) pertenece a la clasificación del linfoma No Hodgkin, es una neoplasia de linfocitos de células B, derivados del centro germinal del folículo linfoide, se caracteriza por ser un linfoma muy agresivo de rápido crecimiento en humanos, con tiempo de duplicación celular de 24 a 48 horas, presenta características de ser indiferenciado, difuso y alto grado de malignidad, con cuadro clínico frecuente de afección extraganglionar, y con mayor predisposición en la etapa pediátrica, este linfoma de células B es de tamaño mediano con citoplasma basófilo y figuras mitóticas. Presenta reordenamientos del oncogén *MYC* de forma característica pero no específica y en una proporción variable de casos encontramos la presencia del virus de Epstein Barr^{15,16,23}

Tres variantes clínicas del (LB), son reconocidas el tipo endémico (mayor prevalencia en África), el tipo esporádico (en América), y el relacionado a inmunodeficiencias (más frecuente el VIH), cada uno presenta variaciones a nivel morfológico y evolución de sus manifestaciones clínicas.^{16,17,18}

ETIOPATOGENIA

El linfoma de Burkitt se origina del centro germinal de las células B, las alteraciones pueden darse por desórdenes del oncogén C-MYC, quien se

encarga de regular la transcripción, procesos celulares como la diferenciación, proliferación y muerte de la célula^{15,24}

La infección del VEB se asocia en un 95% a Linfoma de Burkitt tipo endémico, en un 20 a 30% al Linfoma de Burkitt de tipo esporádico, y en un 25 a 40% de los casos se relaciona a inmunodeficiencia. La infección por el VEB puede ser un factor asociado para la patogénesis del (LB) La etiología no es del todo definida, esta puede variar en los tres subtipos de linfoma, condicionando diferentes manifestaciones, otras infecciones asociadas son inmunosupresión por infecciones persistentes, VIH y malaria¹⁸.

TIPOS DE LINFOMA DE BURKITT.

TIPO ENDÉMICO

Este tipo de variante se presenta en África ecuatorial, se le ha relacionado a la presencia de la malaria endémica y a una infección temprana del virus del Epstein Barr, su alta incidencia se observa con mayor frecuencia en niños africanos (5 a 15 por 100 000 niños). Su frecuencia tiene un pico en las edades de 4 a 7 años y una relación en el sexo masculino/ femenino de 2 a 1. Las manifestaciones clínicas se presentan mayormente con afectación de protrusión de globos oculares, daño mandibular, tumor facial y pérdida de piezas dentales en un 50 – 60% de los casos, en menor porcentaje la presencia de masas abdominales a nivel de ovarios o riñones, y con afección de médula ósea en un 10%. Este tipo de linfoma se asocia con algunas excepciones al virus de Epstein Barr (EBV)^{17,18}.

TIPO ESPORÁDICO

Este tipo de linfoma se presenta en forma universal, no influye el área geográfica ni climática, su presentación mayormente se da en niños y adultos jóvenes menores de 35 años. En EE. UU y Europa constituye el 1%-2% de todos los linfomas, y de los linfomas en edad pediátrica corresponden el 30 al 50%. La edad de presentación en niños es entre los 3 y 12 años y en adultos el promedio es de 30 años, su frecuencia es mayor en varones que mujeres de 4:1. La prevalencia de esta enfermedad está relacionada a un bajo nivel

económico y además relacionado a procesos infecciosos tempranos por el EBV. Las formas clínicas de presentación más frecuentes son las masas abdominales en la región ileocecal en un 60 -80%, muchas de ellas voluminosas que pueden afectar al hígado, bazo, infiltración ósea (30%), sistema nervioso central (15%) otras formas de compromiso son el área nasal, los senos paranasales, orofaringe y amígdalas. Es más frecuente encontrar afección de los ganglios linfáticos en adultos que en niños.^{18,19,20}

TIPO ASOCIADO A INMUNODEFICIENCIA

Este tipo de variante de linfoma de Burkitt, está asociada a la infección del (VIH), en menor porcentaje asociado a pacientes que recibieron trasplante de órgano sólido, y con inmunodeficiencias congénitas.¹⁸ En su asociación al (VIH) se observa cuando el conteo de linfocitos CD 4 tiene cifras mayores a 200 células por microlitro, y muestra en frecuencia el criterio más importante del síndrome de inmunodeficiencia adquirida.³⁰

VIH Y LINFOMA DE BURKITT

Los pacientes con VIH tienen más predisposición a desarrollar cáncer, entre ellos los linfomas malignos, el linfoma difuso de células grandes B, incluido el del sistema nervioso central y el linfoma de Burkitt son responsables del 90% de los linfomas no Hodgkin que se relacionan a VIH.^{15,18,22}

La infección por el VIH contribuye a una vigilancia inmunológica deteriorada, alteraciones genéticas, infección con virus oncogénicos, afectación crónica de linfocitos B, reduce los linfocitos T CD4, provocando inmunosupresión en el paciente y a la vez favoreciendo infecciones por gérmenes oportunistas y en el peor de los casos desarrollo de ciertas neoplasias como es el linfoma de Burkitt, que representa el 40% de los casos de linfoma relacionados a VIH.¹⁶ Morfológicamente, el LB en el VIH presenta variaciones en el tamaño y forma celular, con predisposición a morfología plasmocitoide presenta núcleo

excéntrico y citoplasma anfófilico, pueden presentar un nucléolo central que remeda un inmunoblasto plasmocitoide.¹⁵

El compromiso clínico involucra principalmente: íleon, ciego, nódulos linfáticos y médula ósea. En el SNC ocurren presentaciones variables, particularmente en estadios avanzados, el mayor compromiso es leptomeníngeo más que parenquimatoso.^{15,30}

Los tratamientos antirretrovirales han mejorado notablemente su supervivencia con disminución de afecciones oportunistas, siendo caso contrario la presencia de neoplasias, la primera en frecuencia es el sarcoma de Kaposi, seguido del (LNH) la cual es 100 veces más frecuente que en un paciente sin inmunosupresión.^{18,22}

CUADRO CLÍNICO

El cuadro clínico se caracteriza por afectación ganglionar y en ocasiones compromiso extraganglionar.¹⁵ Las manifestaciones clínicas se presentan según el tipo epidemiológico que manifieste, por la agresividad y el alto índice de replicación tumoral de este tipo de neoplasia, los pacientes pueden presentar un estadio avanzado (estadio III/ IV) al momento del diagnóstico y presencia de masas tumorales de crecimiento rápido, otros casos pueden encontrarse con compromiso del SNC y la médula ósea, en ciertas ocasiones se puede encontrar en estadios iniciales I y II (estadio limitado) ^{15,16}

En el linfoma de Burkitt de tipo endémico, se muestra afectación en el 50% a nivel de las órbitas y la mandíbula, en ciertas ocasiones se podría encontrar compromiso abdominal. En el LB esporádico la clínica más frecuente puede ser dolor abdominal, distensión, intususcepción, sangrado gastrointestinal y complicaciones como ascitis y derrame pleural, además puede asociarse a masas voluminosas abdominales. El mayor compromiso se presenta a nivel ileocecal, una característica similar al tipo endémico es que puede comprometer ovarios, riñones y mamas, los tumores de mandíbula son menos frecuentes¹⁵.

En las formas asociadas a inmunodeficiencia, un 40% de LNH tiene presentación extranodal, siendo la cavidad oral una localización poco frecuente de los LNH asociados a VIH, correspondiendo a un 3-4% de los casos como sitio primario de la neoplasia.¹⁶

DIAGNÓSTICO

El Linfoma de Burkitt, requiere un plan de evaluación integral del paciente, estudio de parámetros de anatomía patológica mediante la biopsia de un ganglio linfático, estudio de una tumoración extraganglionar, algunas veces aspiración de médula ósea, estudios de inmunofenotipos y estudio genético.^{25,31}

PLAN DE EVALUACIÓN Y MANEJO

El plan de evaluación de un paciente con (LB) consiste en el examen físico integral, el cual debe evaluar las áreas nodales, el anillo de Waldeyer, el tamaño del bazo y del hígado, evaluación del status performance para la clasificación de Zubrod o de ECOG(*Eastern Cooperative Oncology Group*), así como evaluar la presencia de los síntomas B como son sudoración, fiebre, y disminución de peso mayor al 10% en los 6 últimos meses, evaluación de hemograma completo, LDH, panel metabólico, ácido úrico, tomografía computarizada de cuello, abdomen y pelvis con contraste, punción lumbar, citometría de flujo de líquido cefalorraquídeo, biopsia de médula ósea, aspirado unilateral o bilateral, test de HIV, test de hepatitis B, ecocardiograma, se debe realizar test de diagnóstico de embarazo en mujeres en etapa fértil (si tiene planificado en su tratamiento indicaciones de radioterapia o esquemas de quimioterapia).^{25,26,31}

Útil en casos seleccionados: el test de hepatitis C, tomografía computarizada de cuello con contraste, enfoque en casos de fertilidad y banco de esperma, resonancia magnética cerebral con o sin contraste, posibilidad de PET/ CT scan.^{25,27}

Anatomía patológica

En el estudio patológico a través de la biopsia ganglionar mediante el uso de hematoxilina-eosina, se evidencian células medianas no hendidas con un alto grado de proliferación, además de presencia de algunos histiocitos con fragmentos celulares en su interior que muestran el aspecto de imagen en “cielo estrellado”, este patrón es característico de múltiples macrófagos con citoplasma claro y abundante, representando a la imagen de (estrellas) están las células tumorales en apoptosis con cuerpos fagocíticos, y representando la imagen de cielo, se encuentran las células tumorales basófilas. Estas masas tumorales provocan una alteración del tejido observándose áreas de necrosis o hemorragia en un grupo de células linfoides atípicas, además de presencia de múltiples figuras mitóticas^{15,16,24}.

Morfológicamente los tres subtipos de linfoma de Burkitt pueden mostrar características parecidas, pero la frecuencia de este tipo histológico es más frecuente observado en el subtipo esporádico, con mayor presentación en etapa pediátrica, seguido del sub tipo endémico, y encontrándose la diferencia en el asociado a inmunosupresión que puede mostrar cambios morfológicos de formas pleomórficas y diferenciación plasmocitoide, denominado como Linfoma de Burkitt atípico / linfoma de Burkitt like, por la OMS en el año 2001, donde se observa nucléolos característicos de ser más prominentes pero menos numerosos, y el otro se denominó linfoma de Burkitt con diferenciación plasmocitoide, éste presenta células con presencia de núcleo excéntrico y presencia de un único nucléolo central.^{24,28}.

INMUNOFENOTIPO

Este tipo de linfoma se caracteriza por una alta proliferación con Ki 67+ 100% en todas sus formas de presentación, su fenotipo es de tipo B que expresan IgM en toda su superficie y con asociación de antígenos, la expresión inmunohistoquímica de marcadores tumorales positivos es para CD19, CD20 y CD22, y siendo negativos los marcadores CD23, CD5, BCL2 y TdT. La

expresión de los marcadores BCL6 y CD10 nos refieren que el centro germinal es el origen de las células tumorales.^{15,16}

Los parámetros histopatológicos y marcadores tumorales nos permiten distinguir entre linfoma de células grandes B difuso y Linfoma de Burkitt, la OMS en su nueva clasificación describe una forma intermedia entre estos dos subtipos de linfoma no Hodgkin denominado a modo de “zona gris”²³.

GENÉTICA

El evento genético clave asociado a linfoma de Burkitt en todas sus variantes, está dado por la alteración del gen MYC, también se le conoce como C-MYC (myelocytomatosis viral oncogén homolog), que se encuentra en la banda cromosómica 8q24, y su relación a la cadena pesada de la Inmunoglobulina G, la t(8;14) (q24; q32) es considerado el marcador de expresión en un 80% en el linfoma de Burkitt, sus otras variantes representan el 10% y 5% como son la t(2;8) (p12; q24) y t (8;22) (q24; q11). Es importante conocer que dichas translocaciones también se presentan en otras patologías como Linfoma folicular, Linfoma B Difuso de células grandes, y Mieloma²⁹.

Las tres translocaciones traen como consecuencia la alteración del oncogén MYC, este se caracteriza por ser un regulador global de la transcripción, afectando genes encargados del ciclo celular, del procesamiento del RNA, del metabolismo, función inmunológica y apoptosis. Cuando se produce la alteración del oncogén MYC, se produce una proliferación celular continua, incremento de la apoptosis, con retardo en la diferenciación, se producen modificaciones epigenéticas y mutaciones a nivel celular, provocando que se incremente la supervivencia celular y conllevando a mayor incremento de células tumorales^{16,29}.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

ALBUMINA

La albúmina constituye la proteína plasmática más abundante desde el punto de vista cuantitativo, es sintetizada en el hígado y constituye un transporte de diversas sustancias como la bilirrubina no conjugada, su síntesis es regulada por la presión oncótica, factor hormonal, y el estado nutricional del paciente³¹. En algunos pacientes hospitalizados, en estado crítico, terminal o con presencia de neoplasias, es un hallazgo común encontrar cuadros de hipoalbuminemia, lo cual representa mal pronóstico en la evolución, por lo tanto, sus niveles disminuidos se considera un marcador pronóstico³¹

Los valores referenciales en rangos normales establecidos son de 3.4 a 5.4 g/dL.^{31,32}

DESHIDROGENASA LÁCTICA (DHL)

La deshidrogenasa Láctica (DHL) es una enzima intracelular cuya función es transformar la glucosa en energía y se encarga de catalizar las reacciones de los ácidos pirúvico y láctico, esta enzima durante el metabolismo de la célula puede alterar sus concentraciones por fenómenos fisiopatológicos. El aumento de los niveles de DHL es reflejo de actividad osteoblástica, daño celular, hemólisis, necrosis, un cuadro agudo de infarto de miocardio y proliferación neoplásica, pero sus niveles elevados en sangre no representan un signo de lesión específica.³²

La concentración sanguínea de DHL se da en valores referenciales de: 105 – 333 UI/l y la concentración plasmática es: 190 – 390 UI/l³⁷.

En pacientes oncológicos, el incremento de sus valores se debe al alto índice de proliferación de células neoplásicas, y sus cifras están en relación directa al volumen tumoral, ya se le ha considerado como pronóstico de riesgo en pacientes con sarcoma de Ewing, neuroblastomas, leucemias, melanomas cutáneos y en pacientes con linfoma No- Hodgkin. Por lo tanto, es factible

encontrar valores elevados en pacientes con cuadros neoplásicos avanzados.^{32,34}

BETA-2 MICROGLOBULINA

La beta-2-microglobulina (B2M) es una proteína que se presenta en la superficie celular, con rol pronóstico en diferentes neoplasias.³² es sintetizada en el núcleo de todas las células, particularmente linfocitos y forma parte del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA-I)²⁷. Esta proteína tiene un papel importante en la inmunidad por su similitud en su secuencia de aminoácidos y de las inmunoglobulinas en su región constante. Es referencia como ayuda en el manejo, control y tratamiento, siendo sus valores incrementados en patologías como linfomas, leucemias y mieloma múltiple. Niveles incrementados en líquido cefalorraquídeo puede indicar progresión al cerebro o médula espinal.^{34,35}

ESTADIFICACIÓN ANN-ARBOR PARA LINFOMAS NO HODGKIN

Esta clasificación considera cuatro etapas, las cuales se identifican con los números romanos I, II, III, y IV. Actualmente el sistema Ann Arbor es una referencia para el sistema actual de estadificación de Lugano de las guías NCCN 2020.^{15,16,26}

Estadio I: Se presenta afectación de una sola región ganglionar (I) o de un único sitio u órgano extraganglionar (I-E)

Estadio II: La afectación compromete dos o más regiones ganglionares ubicadas en el mismo lado del diafragma (II) o compromiso localizado de un sitio extraganglionar u órgano (II-E).

Estadio III: Compromiso de regiones linfáticas ganglionares a ambos lados del diafragma (III), que pueden estar acompañadas por afectación localizada de un sitio u órgano extraganglionar (III-E) o bazo (IIIS) o ambos (III-ES)

Estadio IV: Involucro difuso o diseminado de uno o más órganos extraganglionares distantes, con o sin involucro asociado de los ganglios linfáticos.

En presencia de uno o más síntomas sistémicos como fiebre mayor a 38 C, sudoraciones nocturnas y/o pérdida de peso mayor a 10 % sin explicación en los últimos 6 meses, se agrega B a la clasificación de Ann Arbor, al no presentar estos síntomas se agrega A.

CLASIFICACIÓN DE RIESGO PARA LB, DE LA NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK (NCCN) 2020. ²⁵

El tratamiento del LB ha sido establecido bajo 2 categorías de bajo riesgo y alto riesgo.

BAJO RIESGO.

Pacientes con resultados de DHL en valores normales, o son estadio I y la lesión abdominal fue resecada completamente, o tiene una masa extra abdominal menor de 10cm.

ALTO RIESGO

Pacientes con estadio I, y presencia de masa abdominal o extraabdominal mayor de 10 cm, o que presente estadio de II-IV.

TRATAMIENTO DEL LB.

La identificación de la superposición biológica de la leucemia linfoblástica aguda de células B y el linfoma de Burkitt, condujo al uso de regímenes basados en leucemia multifásica en pacientes con LB.¹⁶ La rápida progresión tumoral y el corto tiempo de duplicación del linfoma de Burkitt hacen que los esquemas de quimioterapia con dosis intensivas de ciclo corto sea una necesidad terapéutica. No obstante, dicho esquemas pueden tener efectos secundarios graves en adultos y pacientes con inmunodeficiencia. Los intentos por reducir la intensidad del tratamiento mientras se mantiene la eficacia no han logrado éxito en los pacientes, aunque el tratamiento adaptado al riesgo ha reducido la toxicidad en la población afectada. ²⁴

Los tratamientos se basan en sustancias alquilantes, combinándose con otros agentes activos programándose en forma de bloques. En la actualidad con este tipo de esquemas las tasas de curación son más elevados. ^{24,26}

ESQUEMA QUIMIOTERÁPICO BRINDADO EN EL INEN

Esquemas brindados a los pacientes con Linfoma de Burkitt desde los años 2000 a 2014.

Cada tratamiento de quimioterapia fue brindado según evaluación del paciente, estadio clínico, estado de performance del paciente (escala ECOG), así como datos del peso, talla, superficie corporal, y previo consentimiento informado.

Según la evolución cronológica en el tiempo estos fueron los siguientes regímenes de quimioterapia aplicados a los pacientes en estudio.

PROTOCOLO 9904

Ciclofosfamida (1 gr/ m²) IV día 0.

Daunorrubicina (25 mg/m²) IV día 1, 8, 15, 22

Vincristina (1,4 mg/m²) IV día 1, 8, 15, 22.

Prednisona (60 mg/m²) VO día 1 al 28

Citarabina + Metotrexato (MTX)(12,5mg) intratecal día 14 y 28

CHOP

Ciclofosfamida (750mg/m²) IV día 1.

Doxorrubicina (50 mg/m²) IV día 1

Vincristina (1,4mg/m²) IV día 1

Prednisona (100 mg) VO por 5 días.

HYPER CVAD

Ciclofosfamida (300 mg /m²) IV cada 12 hr por 6 dosis + mesna 600 mg/m² infusión continua día 1 al 3.

Vincristina 2mg IV, día 4 y 11

Doxorrubicina (50mg/m²) día 4.

Dexametasona (40mg) IV día 1 y 11.

Metrotexato (1gr/m²) IV día 1.

Citarabina (3 gr/m²) día 2 y 3

Leucovorina (15mg/m²) a las 48 horas de MTX.

Factor estimulante de colonias (FEC)

EPOCH-14

Etopósido (50mg/m²) IV día 1 al 4.

Doxorrubicina (10mg/m²) IV día 1 al 4

Vincristina (0.4 mg/m²) IV día 1 al 4

Ciclofosfamida (750mg/m²) IV día 5.

Prednisona (60 mg/m²) vía oral día 1 al 5.

CODOX-M IVAC:

Programación de Régimen A, CODOX: dosis.

Ciclofosfamida (800 mg/m²) IV día 1

Vincristina (1,5 mg/m²) IV día 1 y 8

Doxorrubicina (40mg/m²) IV día 1

Metotrexato (3000mg/m²) IV día 10

Leucovorina (200mg/m²/dosis) IV a las 36 hr del MTX

además de quimioterapia intratecal citarabina (50mg/dosis) día 1, MTX12mg/dosis, así como (FEC) 300ug/SC/24 h.

Programación Régimen B, IVAC: dosis.

Etopósido (60 mg/m²) IV día 1 al 5

Ifosfamida (1500 mg/m²) IV día 1 al 5

Mesna (2520 mg/m²) IV día 1 al 5.

Citarabina (2000 mg/m²/dosis) IV día 1 y 2.

leucovorina VO.

QT intratecal

MTX (12. 5 mg/dosis), día 5. Además de (FEC) 300 ug/SC/ 24 H, día 7 por 7 días.

DA-EPOCH

Doxorrubicina (15 mg/m²) infusión continua (IC) día 2 al 4.

Etopósido (65 mg/m²) (IC) día 2 al 4.

Vincristina (0,5 mg/m²) (IC) día 2 al 4.
Ciclofosfamida (750mg/m²) IV día 5.
Prednisona (60 mg/m²). VO día 1 al 14.
FEC 300 ug/SC/ 24 H, día 6 por 5 días.

ESQUEMA ACTUAL DE TRATAMIENTO SEGÚN LA (NCCN) VERSIÓN 2020.

En este tipo de linfoma agresivo de Burkitt no son adecuadas las terapias con los clásicos esquemas de CHOP (Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, y Prednisona), siendo necesarios esquemas más intensos de acuerdo al riesgo de enfermedad²⁵.

Los esquemas de inducción, están establecidos para pacientes menores de 60 años³⁰ y mayores de 60 años.²⁵

Los esquemas de inducción actualmente vienen agregando el anticuerpo monoclonal anti CD 20 (Rituximab) a los esquemas ya establecidos, y ha demostrado incrementar el pronóstico de vida. Si se presentan recaídas antes de los 6 meses el pronóstico es desalentador, solo con posibilidad de un 10 – 20% de supervivencia a los 5 años. Si el paciente presenta un cuadro refractario o recaída no quimiosensible su pronóstico es reservado.^{25,37,38}

RADIOTERAPIA.

Tratamiento fundamentado en el efecto biológico que producen las radiaciones ionizantes, es aplicada mayormente asociada a otras terapias su finalidad puede ser curativa, complementaria a cirugía, quimioterapia o paliativa para mejorar la calidad de vida del paciente. El éxito del tratamiento dependerá de la localización del tumor, tamaño, tumor localizado sin metástasis y a la radiosensibilidad del mismo.^{15,16}

Quirúrgico: Los tratamientos quirúrgicos solo son evaluados y realizados con las indicaciones médicas, y si estos comprometen la vitalidad del paciente.

Las grandes resecciones tumorales no son indicación de procedimientos quirúrgicos, solo se llevan a cabo como medida de establecer el diagnóstico.¹⁶

Paliativo: En caso de pacientes con estadio avanzado o progresión de enfermedad y con estado de performance no adecuado se decide por un tratamiento paliativo con manejo del dolor y soporte en el manejo del paciente terminal.^{26,36}

2.3. MARCO CONCEPTUAL

Edad: Lاپso de vida transcurrido desde el nacimiento, según la Real academia de lengua española³⁹.

Sexo: Grupo al que pertenece un ser humano según el sexo con el que nació, es decir femenino o masculino, según la Real academia de lengua española³⁹.

Albumina: Proteína principal del plasma humano, sintetizada por el hígado, ejerce entre el 75 a 80 % de la presión oncótica en la sangre.^{32,33}

Deshidrogenasa Láctica (DHL): Enzima presente en casi todos los tejidos del cuerpo humano, sus niveles en sangre son bajos, representando ante procesos patológicos niveles incrementados a nivel sanguíneo³².

Beta-2 Microglobulina: Proteína de la superficie de la mayoría de las células del organismo, al ser metabolizada es descamada, incrementando a nivel sanguíneo, especialmente en tumores linfoproliferativos.^{32,34}

HIV (ELISA): Infección viral que provoca una condición de inmunodeficiencia que facilita la existencia de infecciones por gérmenes oportunistas, así como de neoplasias como los linfomas, el tratamiento con TARGA y quimioterapia intensa son necesarias para el pronóstico del paciente ante una patología como el LB.^{13,30}

Síntomas B: Están constituidos por la presencia de pérdida de peso > 10% en los últimos 6 meses, fiebre y sudoración. Actualmente no son incorporados a la estadificación del linfoma no Hodgkin porque no son factores de pronóstico independientes en pacientes con LNH.^{26,27}

Tumor primario: Tumor original o inicial en el organismo, de donde las células malignas pueden hacer metástasis a otras partes del cuerpo. Puede ser ganglionar (nodal) o extraganglionar (extranodal).^{15,16}

Tamaño tumoral mayor de 10 cm: Tamaño considerado dentro de la evaluación de alto riesgo para LB de acuerdo a las Guías de la NCCN²⁵.

Estadio clínico: Está basado en una referencia del sistema Ann-Arbor, el cual sirve para evaluar la extensión tumoral.^{15,16}

Sitio anatómico: Es la distribución del lugar anatómico donde se presenta el compromiso de la enfermedad, puede ser nodal o extranodal^{15,16}.

Tratamiento de linfoma de Burkitt: Se emplean diferentes esquemas de tratamiento de quimioterapia, radioterapia, tratamiento quirúrgico y paliativo.
^{24,26}

Respuesta completa: Desaparición clínica de la enfermedad o desaparición del tumor residual.^{15,40}

Respuesta parcial: Reducción de un promedio 30% del tamaño en un tumor medible.^{15,40}

Enfermedad estable: Se considera que la tumoración ha cambiado muy poco y si este cambia se puede encontrar entre una reducción del 30%, o un incremento del < 25%.^{16, 40}

Recaída o recurrencia: Detección del cáncer después de un periodo de respuesta completa al tratamiento.^{16,40}

Supervivencia libre de progresión (SLP): Proporción de pacientes que desde el inicio de su tratamiento su enfermedad no ha progresado.⁴⁰

Progresión de enfermedad: Aumento de $\geq 25\%$ en el tamaño de los tumores como referencia de una anterior medición. Evidenciando que el cáncer está en progresión.^{16,40}

Supervivencia Global: Evaluación establecida desde el diagnóstico de la enfermedad hasta el fallecimiento o último control del paciente, se reporta con frecuencia con una tasa de supervivencia que es el total de pacientes que sobreviven de un total de enfermos en un periodo de tiempo en oncología generalmente es a 5 años.^{16,40}

2.4. HIPÓTESIS

2.4.1. GENERAL

Si existen factores pronósticos de supervivencia en los pacientes con linfoma de Burkitt atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) durante los años 2000-2014, Lima Perú.

2.4.2. ESPECÍFICOS

H1: Si existen características clínicas en los pacientes con linfoma de Burkitt atendidos en el INEN durante los años 2000-2014, Lima Perú.

H2: Si existe una baja tasa de supervivencia a los 5 años en pacientes con linfoma de Burkitt atendidos en el INEN durante los años 2000-2014, Lima Perú.

H3: Si existen factores asociados a la supervivencia global de los pacientes con linfoma de Burkitt que fueron atendidos en el INEN durante los años 2000-2014, Lima Perú.

2.5. VARIABLES

Variable Independiente: Factores pronósticos en pacientes con linfoma de Burkitt del INEN.

Variable dependiente: supervivencia a los 5 años.

2.6. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE TÉRMINOS

Edad

Clasificación para el presente estudio, en el INEN se considera a partir de los 15 años de edad el tratamiento como un paciente adulto.

15-20 años.

20-29 años.

30-59 años.

60 años a más.

Sexo

Grupo al que pertenece, según el sexo con el que nació.

Masculino

Femenino

Albumina

Valores de albúmina expresados al diagnóstico de la enfermedad.

< 3.5 g/dl

≥ 3.5 g/dl

Deshidrogenasa láctica (DHL)

Valores expresados al diagnóstico de la enfermedad.

<400 UI/L

400 – 1000 UI/L.

>1000 UI/L

β2 Microglobulina

Valores expresados al diagnóstico de la enfermedad.

<2.5 mg/L

≥2.5 mg/L

HIV (ELISA)

Dato reportado en la historia clínica.

Reactivo

No reactivo.

Síntomas B

Fiebre > 38 C.

Sudoración nocturna

Pérdida de peso > 10% en los últimos 6 meses.

Tumor primario

Ganglionar (nodal)

Extraganglionar (extranodal)

Tamaño tumoral mayor de 10 cm.

Tamaño de tumor a la evaluación en la historia clínica

Si

No

Estadio clínico

Según la clasificación de Ann Arbor

Estadio I

Estadio II

Estadio III

Estadio IV

Tratamiento

Tratamiento reportado en la historia clínica del INEN.

Quimioterapia

CODOX -M IVAC.

EPOCH-14.

Hyper CVAD.

Protocolo 9904.

CHOP

DA-EPOCH

Otros.

Radioterapia

Paliativos

Ciclos o cursos del esquema de quimioterapia

1 a 2

3 a 4

5 a más

Respuesta al esquema de quimioterapia

Respuesta completa (RC)

Respuesta parcial (RP)

Enfermedad estable (EE)

Progresión de enfermedad (PE)

No evaluable (NE)

Condición actual del paciente con LB en supervivencia a los 5 años

Estado del paciente después de ser diagnosticado con Linfoma de Burkitt.

Vivo sin enfermedad.

Vivo con enfermedad.

Muerto sin enfermedad.

Muerto con enfermedad.

Perdido de vista sin enfermedad.

Perdido de vista con enfermedad.

Muerto según Reniec.

Vivo según Reniec.

Tiempo de supervivencia a los 5 años:

Meses.

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

3.1. DISEÑO METODOLÓGICO

Diseño cuantitativo, porque el trabajo se basa en la recolección de datos y permite realizar el análisis de los fenómenos a través de diferentes formas estadísticas.

3.1.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN

Analítico: Debido a que se aplicó el Análisis Multivariante para identificar factores independientes asociados al paciente según la enfermedad que padece y su influencia en la supervivencia.

Transversal: Dado que es un procedimiento de investigación sin continuidad en el eje del tiempo en un momento y lugar determinado.

Retrospectivo: Es un estudio que analiza datos del pasado, teniendo como fuente las historias clínicas de los pacientes.

Observacional: Sólo se observó los eventos que ocurrió en los pacientes sin experimentar o intervenir.

3.1.2. NIVEL DE INVESTIGACIÓN

Investigación explicativa, el objetivo del presente estudio es explicar el fenómeno hallado, aspectos intervinientes en su dinámica para conocer su estructura e identificar los factores pronósticos asociados a la supervivencia del paciente.

3.2. POBLACIÓN Y MUESTRA

Población

Todos los pacientes con Linfoma de Burkitt que fueron diagnosticados y que se atendieron en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo 2000 a 2014.

Muestra

Debido a que el Linfoma de Burkitt es una patología poco frecuente, se incluye en el estudio a todos pacientes que fueron atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas entre 2000 a 2014.

Durante el periodo de estudio se diagnosticaron 66 pacientes con linfoma de Burkitt, de los cuales sólo 55 pacientes contaban con historia clínica disponible. Y los 11 pacientes no se consideraron por no contar con la Historia clínica disponible.

Criterios de selección:

Criterios de inclusión:

- Pacientes de 15 años de edad a más, con diagnóstico de linfoma de Burkitt entre los años 2000 al 2014.
- Histopatología de linfoma de Burkitt con inmunohistoquímica (IHQ) realizado en el INEN.
- Historias clínicas con información completa y legible.

Criterios de exclusión:

- Para el análisis de datos de supervivencia se excluyeron todos los pacientes que tenían un diagnóstico posterior a diciembre del 2014.
- Paciente extraviado en el periodo de seguimiento.
- Fallecidos de causas distintas al linfoma de Burkitt.
- Pacientes con otras patologías oncológicas

3.3. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

TÉCNICA DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

Los datos fueron obtenidos a través de la ficha de recolección de datos “Factores Pronósticos de supervivencia a los 5 años en pacientes con Linfoma de Burkitt atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Años 2000-2014, Lima-Perú “, mediante el cual y según objetivos de la presente Tesis, se obtuvo información de las Historias Clínicas de cada paciente N=55, durante el periodo 2000 al 2014.

Instrumentos de recolección de datos del presente estudio:

Ficha de recolección de datos: “Factores Pronósticos de supervivencia a los 5 años en pacientes con Linfoma de Burkitt atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Años 2000-2014, Lima-Perú”

Procedencia: Lima – Perú

Duración: Se tomó 1 hora en la revisión completa de la historia clínica por paciente, e ingreso de datos a la ficha técnica.

Aplicación: Pacientes en edades de 15 años a más.

Descripción de la Ficha de recolección de datos: Está compuesta de 23 ítems distribuidos 2 dimensiones: Características socio demográficas y clínicas de los pacientes con linfoma de Burkitt. Estas preguntas y/o instrumento fue elaborado por la investigadora de la presente tesis según fuente de historias clínicas por paciente durante el periodo de estudio.

3.4. DISEÑO DE RECOLECCION DE DATOS

El proceso de recolección de los datos empezó con la solicitud de permiso del proyecto de investigación al Jefe del Departamento de Oncología y Hematología, y al Departamento de Investigación, adjuntando el proyecto firmado por el asesor metodológico de la tesis asignado por la Universidad Privada San Juan Bautista (UPSJB), carta de representación de la

universidad, carta de compromiso del investigador, para que proceda a la evaluación a través del comité revisor del INEN.

Una vez realizados los trámites administrativos en el INEN, se entregó los documentos solicitados al comité de ética de la UPSJB. Aprobado el proyecto por ambas instituciones, se procedió a la ejecución de la tesis, iniciándose con la recopilación de información en la ficha de recolección de datos según los objetivos del estudio, y finalizando con la sistematización de la información.

3.5. PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

Se elaboró la base de datos en Microsoft Office Excel versión 2018, luego se sistematizó y codificó la información haciendo uso del software estadístico SPSS Vs. 25,0 para los procesos y generación de resultados descriptivos e inferenciales según objetivos de la investigación.

Las evaluaciones estadísticas incluyen tablas descriptivas de las características clínicas de los pacientes, así como de la modalidad de tratamiento. Las variables cuantitativas fueron resumidas mediante medidas tendencia central como la media, mediana, y medidas de dispersión como rango, desviación estándar. Las variables categóricas fueron resumidas mediante frecuencias y porcentajes.

El tiempo de supervivencia fue calculado desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de fallecimiento o fecha de último control, los cuales se interpretan en meses. La supervivencia global fue calculada mediante el método de Kaplan-Meier, utilizando el tiempo de supervivencia y el indicador de censura (vivo o muerto). Las comparaciones de las curvas de supervivencia según las características clínicas fueron realizadas mediante el test de Log-Rank o Test de Breslow. La identificación de factores asociados a la supervivencia global fue analizada mediante el modelo de regresión de Cox. Para los factores asociados con efecto significativo se estimó la razón de riesgo (Hazard Ratio,

HR) con su correspondiente intervalo de confianza al 95%. Toda evaluación estadística se realizó a un nivel de significancia del 5%.

3.6 ASPECTOS ÉTICOS

En este estudio, se respetaron los criterios éticos de la “Declaración de Helsinki “de 1975, y la “carta de Ottawa” de 1986, así como se sometió a evaluación del comité de ética de la Universidad Privada San Juan Bautista y el comité revisor de investigación del INEN, y se basó en los principios éticos: **Beneficencia:** Los datos obtenidos servirán de conocimiento para los profesionales de la salud y como aporte de referencia para futuras investigaciones sobre este tipo de patología.

Justicia: Se trataron los datos de los participantes de esta investigación de manera igual, sin preferencias, rigiéndose bajo el marco de la ley N° 29733, que ampara la protección de los datos generales, respetando su confidencialidad y reserva de su identidad.

No maleficencia: Los datos obtenidos de las historias clínicas no fueron alterados, y se evaluaron con suma responsabilidad por parte del investigador, para brindar información certera, por lo que el presente estudio respeta la ética y solo busca un fin de aportar nuevo conocimiento médico, en favor de los pacientes.

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

4.1. RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se atendieron 66 pacientes con diagnóstico de linfoma de Burkitt; de los cuales 55 pacientes cumplieron los criterios de

selección y tenían información relacionada a las características clínicas, tratamiento y seguimiento. Los restantes 11 pacientes se excluyeron por no tener historia clínica e información disponible.

Características clínicas de los pacientes

En la **Tabla 1** se muestra las características clínicas de los pacientes con linfoma de Burkitt. La edad de los pacientes varía de 15 a 73 años, alcanzando una mediana de edad de 34 años. El 21.8% de los pacientes eran menores de 20 años, el 45.5% de 30 a 59 años, y el 12.7% mayores de 60 años. El 78.2% fueron de sexo masculino y 21.8% de los pacientes eran de sexo femenino. El 63.6% de los pacientes habían presentado pérdida de peso, 25.5% fiebre y 16.4% diaforesis nocturna.

El tumor primario fue generalmente ganglionar en 89.1% de los pacientes y extraganglionar en 10.9%. El primario ganglionar fue generalmente retroperitoneal en 42.9% de los pacientes, cervical/supraclavicular en 38.8% de los casos y axilar en 12.2%.

El tamaño de tumor varía de 3 a 30 cm, alcanzando una mediana de 12cm. El 72.7% de los pacientes presentaron un tumor mayor a 10cm y el 27.3% con tumor menor de 10cm. Según la extensión de la enfermedad, 21.8% de los pacientes presentaron enfermedad en estadio clínico I-II, 30.9% estadio III y 47.3% estadio clínico IV.

En la **Tabla 2** se muestra los datos de laboratorio de los pacientes con linfoma de Burkitt. El nivel de albúmina fue menor de 3.5g/dl en 47.3% de los pacientes. El nivel de la deshidrogenasa láctica fue entre 400 a 1000 U/L en 34.5% de los pacientes y mayor a 1000U/L en 60% de los casos. La beta-2 microglobulina fue mayor de 2.5 mg/L en 46.5% de los pacientes. Por otro lado, el 32.7 fueron reactivos a VIH.

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES

	N	%
Pacientes	55	
Edad (años)		
Mediana (rango)	34 (15 - 73)	
15 – 20	12	21.8
20-29	11	20.0
30-59	25	45.5
60+	7	12.7
Sexo		
Femenino	12	21.8
Masculino	43	78.2
Síntomas B		
No síntomas	15	27.3
Diaforesis nocturna	9	16.4
Fiebre	14	25.5
Pérdida de peso	35	63.6
Primario		
Ganglionar	49	89.1
Extraganglionar	6	10.9
Primario ganglionar	49	
Cervical / supraclavicular	19	38.8
Axilar	6	12.2
Retroperitoneal	21	42.9
Mesentérico u otros nódulos intraabdominales	1	2.0
Inguinales / femorales	2	4.1
Primario extraganglionar	6	
Médula ósea	3	-
Estómago	1	-
Intestino delgado	1	-

Ovario	1	-
Tamaño de tumor		
Mediana (IC95%)	12 (3, 30)	
<10cm	15	27.3
>10cm	40	72.7
Estadio clínico		
I	2	3.6
II	10	18.2
III	17	30.9
IV	26	47.3

Fuente: Ficha de recolección de datos.

TABLA 2. NIVELES DE ALBÚMINA, DHL, BETA-2 MICROGLOBULINA Y ESTATUS VIH DE LOS PACIENTES.

	N	%
Pacientes	55	
Albúmina		
<3.5 g/dl	26	47.3
≥3.5 g/dl	29	52.7
DHL		
<400 U/L	3	5.5
400-1000 U/L	19	34.5
>1000 U/L	33	60.0
BETA-2 MICROGLOBULINA		
≤2.5 mg/L	23	53.5
>2.5 mg/L	20	46.5
Desc	12	-
VIH (Elisa)		
Reactivo	18	32.7

No reactivo	37	67.3
-------------	----	------

Fuente: Ficha de recolección de datos.

Modalidad de tratamiento de los pacientes

En la **Tabla 3** se muestra la modalidad de tratamiento que recibieron los pacientes. Cuarenta y cuatro (80%) de los pacientes recibieron esquemas de quimioterapia, un paciente recibió radioterapia y 10 (18.2%) de los pacientes sólo tuvieron tratamiento paliativo.

De los 44 pacientes que recibieron quimioterapia, el esquema de tratamiento fueron Protocolo 9904 en 34.1% de los pacientes, CODOX-M IVAC en 18.2%, CHOP en 13.6%, EPOCH-14, Hyper CVAD y DA-EPOCH en 11.4% de los pacientes respectivamente. El 18.2% de los pacientes recibieron quimioterapia más radioterapia y 27.3% de los pacientes recibieron un segundo esquema de tratamiento. El número de ciclos de quimioterapia que recibieron los pacientes fueron de 1 a 2 en 65.9%, 3 a 4 en 13.6% y de 5 a 8 en 20.5% de los casos.

La respuesta al primer esquema de tratamiento fue evaluable en 39 pacientes; de los cuales, 38.5% habían tenido respuesta completa, 17.9% respuesta parcial y 43.6% no respondieron al tratamiento. Al segundo esquema de tratamiento, sólo 3 pacientes con respuesta parcial al primer esquema, alcanzaron respuesta completa (primer paciente recibió CODOX-M IVAC, el segundo EPOCH 14 y el tercer paciente ESHAP).

TABLA 3. MODALIDAD DE TRATAMIENTO QUE RECIBIERON LOS PACIENTES.

	N	%
Pacientes	55	
Tratamiento		
Quimioterapia	44	80.0
Radioterapia	1	1.8
Paliativo	10	18.2
Esquema de quimioterapia 1era línea.		
CODOX-M IVAC	8	18.2
EPOCH-14	5	11.4
Hyper CVAD	5	11.4
Protocolo 9904	15	34.1
CHOP	6	13.6
DA-EPOCH	5	11.4
RT post esquema QT	10	18.2
Esquema de quimioterapia 2da línea.		
CODOX-M IVAC	1	1.8
EPOCH-14	2	3.6
Hyper CVAD	3	
Protocolo 9904	1	
CHOP	4	
DA-EPOCH	-	
Otro (ESHAP)	1	
Ciclos de esquema de quimioterapia		
1-2	29	65.9
3-4	6	13.6
5+	9	20.5
Respuesta al esquema		
Respuesta completa	15	38.5
Respuesta parcial	7	17.9
Enfermedad estable	-	

Progresión	17	43.6
No evaluable	5	-

Fuente: ficha de recolección de datos

Recurrencia/progresión y estado actual de los pacientes.

En la **Tabla 4** se muestra la recurrencia/progresión de la enfermedad y estado actual de los pacientes a la fecha de evaluación (diciembre del 2020). De los 17 pacientes que alcanzaron respuesta completa 5 pacientes presentaron recurrencia de la enfermedad y los demás pacientes habían presentado progresión de la enfermedad. A la fecha de evaluación 21.8% de los pacientes estaban vivos y 78.2% de los pacientes habían fallecido.

Por otro lado, de los 14 pacientes que tuvieron un seguimiento mayor a 5 años, 11 (78.6%) están vivos y 3 (26.3%) pacientes habían fallecido, uno de ellos por enfermedad y dos de ellos fallecidos según RENIEC posiblemente por otras causas, ya que no tenían recurrencia de enfermedad.

TABLA 4. RECURRENCIA/PROGRESIÓN, ESTADO ACTUAL Y SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES.

	n	%
Pacientes	55	
Recurrencia/progresión (n=44)		
No	13	29.5
Recurrencia	5	11.4
Progresión	26	59.1
Estatus actual		
Vivo	12	21.8
Muerto	43	78.2
Seguimiento mayor a 5 años	14	

Vivos	11	78.6
Muerto	3	21.4
Seguimiento (Meses) Mediana (IC95%)	108 (58.4, 157.6)	
	Mediana (IC 95%) (meses)	Tasa a 5 años (%)
Supervivencia libre de progresión	7.3 (3.4, 11.1)	30.8
Supervivencia global	6.9 (1.9, 11.9)	26.3

Fuente: Ficha de recolección de datos.

TABLA 5. RESPUESTA CLÍNICA SEGÚN EL ESQUEMA DE TRATAMIENTO.

Esquema de Quimioterapia	Respuesta clínica				Total
	Respuesta completa	Respuesta parcial	Progresión	No evaluable	
CODOX-M IVAC	5	-	2	1	8
EPOCH-14	4	-	1	-	5
Hyper CVAD	3	1	-	1	5
Protocolo 9904	3	3	8	1	15
CHOP	-	1	5	-	6
DA-EPOCH	-	2	1	2	5
Total	15 (38.5)	7 (17.9)	17 (43.6)	5-	44

Fuente: Ficha de recolección de datos.

Supervivencia global según las características clínicas de los pacientes

La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 108 meses (9 años). La mediana de supervivencia global (SG) fue de 6.9 meses, alcanzando una tasa de supervivencia a 5 años de 26.3%. La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue 7.3 meses, y la tasa de SLP a 5 años fue de 30.8%. (Tabla 4, Gráfico 1 y 2). Las curvas de supervivencia global según las características clínicas se muestran en las Gráficos 3 a 10.

En la **Tabla 6** se muestra la supervivencia global según las características clínicas de los pacientes mediante el test log rank o Breslow.

La SG presenta una diferencia significativa según la presencia de síntomas ($p = 0.003$), nivel de DHL ($p = 0.043$), nivel de albúmina ($p = 0.023$), nivel de Beta-2 microglobulina ($p = 0.0029$) y VIH ($p = 0.006$). Y no presenta diferencia significativa ($p > 0.05$) en relación con las demás variables (edad, sexo, tamaño de tumor, sitio primario ganglionar cervical/supraclavicular y estadio clínico).

La mediana de SG en pacientes menores de 30 años fue ligeramente mayor que de los pacientes mayores de 30 años de edad, aunque sin diferencia significativa (14.8 vs. 6.1 meses), con una tasa a 5 años 31.4% vs. 22.6%. (Gráfico 3) La mediana de SG en pacientes que no presentaron síntomas (diaforesis, fiebre o pérdida de peso) fue mayor que en aquellos que presentaron síntomas (123.8 vs 4.9 meses), alcanzando una tasa a 5 años de 66% vs. 12.5%. (Gráfico 6). De acuerdo con el estadio clínico, la mediana de SG en pacientes con EC I-II fue mayor que en aquellos con EC III-IV (31.8 vs 5.9 meses), alcanzando una tasa a 5 años de 46.9% vs. 20.9%. (Gráfico 7).

Según el nivel de DHL, la mediana de SG fue ligeramente mayor en aquellos con DHL entre 400-1000U/L que aquellos con DHL mayor a 1000 U/L (12.6 vs 5.8 meses), alcanzando una tasa a 5 años de 44.1% vs. 15.2%. (Gráfico 8).

De acuerdo al nivel de albúmina, la mediana de SG fue menor en pacientes con albúmina menor a 3.5g/dl que aquellos con albúmina mayor a 3.5g/dl (4.9 vs 22.9 meses), alcanzando una tasa a 5 años de 15.4% vs. 36.5%. (Gráfico 9)

9). Según el nivel de B2M, la mediana de SG fue ligeramente mayor en aquellos con B2M menor a 2.5mg/L que aquellos con B2M mayor a 2.5mg/L (18.1 vs 3.5 meses), alcanzando una tasa a 5 años de 44.1% vs. 20.0%. (Gráfico 10).

Por otro lado, según el estatus de infección por VIH, la mediana de SG fue menor en aquellos que fueron reactivos a VIH que en aquellos que fueron no reactivos a VIH (1.6 vs. 12.6 meses), alcanzado una tasa a 5 años de 16.7% vs. 31.0%. (Gráfico 11).

TABLA 6. SUPERVIVENCIA GLOBAL SEGÚN LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES.

	Mediana (IC95%) (meses)	Tasa a 5 años (%)	P
Edad			
≤30	14.8 (0, 33.1)	31.4	
>30	6.1 (2.7, 9.5)	22.6	0.169
Sexo			
Femenino	6.9 (5.5, 8.3)	8.3	
Masculino	8.4 (0.0, 18.6)	31.7	0.984
Ganglio cervical/supraclavicular			
Si	22.5 (0.0, 129.0)	46.3	
No	6.1 (1.9, 11.9)	16.7	0.061
Síntomas			
No	123.8 (0.0, 322.1)	66.0	
Si	4.9 (1.8, 8.1)	12.5	0.003
Tumor mayor a 10cm			
Si	5.9 (2.8, 9.0)	20.0	
No	56.5 (0.0, 143.4)	44.4	0.221

Estadio clínico			
I-II	31.8 (0.0, 148.5)	46.9	
III-IV	5.9 (2.8, 10.0)	20.9	0.061
DHL			
400-1000 U/L	12.6 (0.0, 26.7)	44.1	
>1000 U/L	5.8 (2.0, 9.6)	15.2	0.043
Albúmina			
<3.5 g/dl	4.9 (0.7, 9.1)	15.4	
>3.5 g/dl	22.9 (0.0, 55.3)	36.5	0.023
Beta-2 microglobulina			
<2.5 mg/L	18.1 (0.0, 84.2)	41.4	
>2.5 mg/L	3.5 (0.0, 10.0)	20.0	0.029
VIH			
Reactivo	1.6 (1.5,1.7)	16.7	
No reactivo	12.6 (3.2, 22.1)	31.0	0.006

Fuente: Ficha de recolección de datos

Factores asociados a la supervivencia global de los pacientes

Los factores pronósticos fueron analizados en el análisis multivariado mediante el modelo de Cox, incluyendo las siguientes variables: Edad, sexo, ganglio cervical/supraclavicular, síntomas, tamaño del tumor, estadio clínico, DHL, Albúmina y estatus de VIH.

En la **Tabla 7** se muestra los resultados del modelo Cox con método de selección paso a paso. De las variables incluidas sólo la presencia de síntomas y status de VIH fueron los factores asociados a la SG ($p < 0.05$), y las demás variables no tuvieron efecto significativo en la SG ($p > 0.05$).

La presencia de síntomas (diaforesis, fiebre o pérdida de peso) , representa un riesgo de mortalidad de 5.4 veces más que en aquellos que fueron

asintomáticos (HR (IC95%): 5.4 (2.2, 13.4). Y ser reactivo a VIH representa un riesgo de mortalidad de 2.8 veces más que en aquellos que fueron no reactivos a VIH (HR (IC95%): 2.8 (1.5, 5.4).

TABLA 7. FACTORES ASOCIADOS A LA SUPERVIVENCIA GLOBAL

	HR (IC95%)	P
Síntomas		
No	Referencia	
Si	5.4 (2.2, 13.4)	<0.001
VIH		
No reactivo	Referencia	
Reactivo	2.8 (1.5, 5.4)	0.002
No significativos		
Edad	-	0.853
Sexo	-	0.379
Ganglios cervicales/supraclavicular	-	0.566
Tumor mayor a 10cm	-	0.530
Estadio clínico	-	0.201
DHL	-	0.330
Albúmina	-	0.425

Fuente: Ficha de recolección de datos

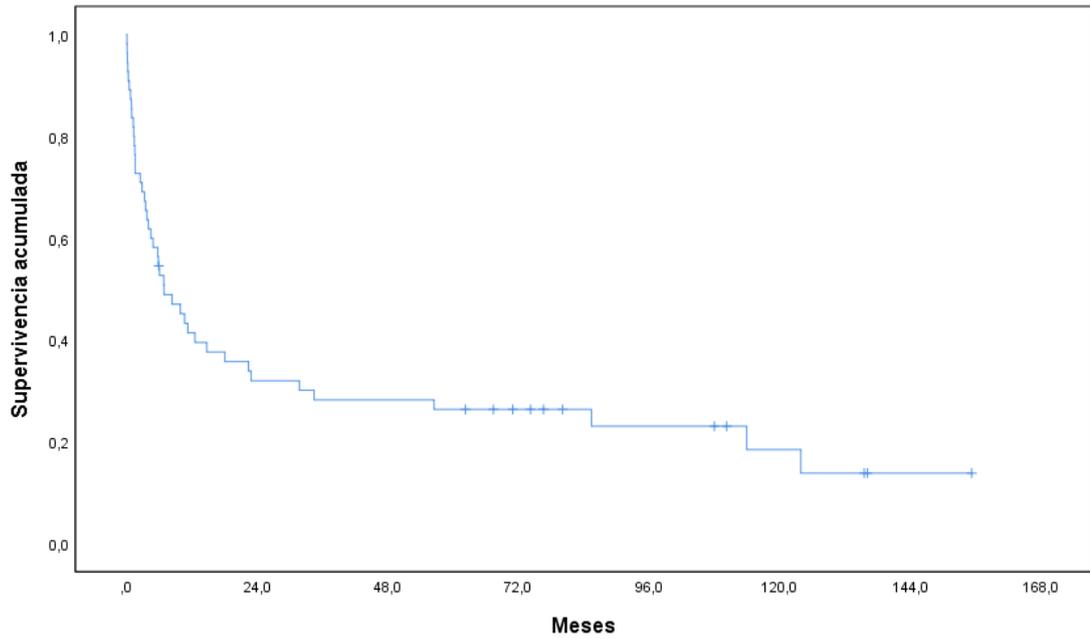


GRÁFICO 1. SUPERVIVENCIA GLOBAL DE LOS PACIENTES CON LINFOMA DE BURKITT. Fuente: Ficha de recolección de datos.

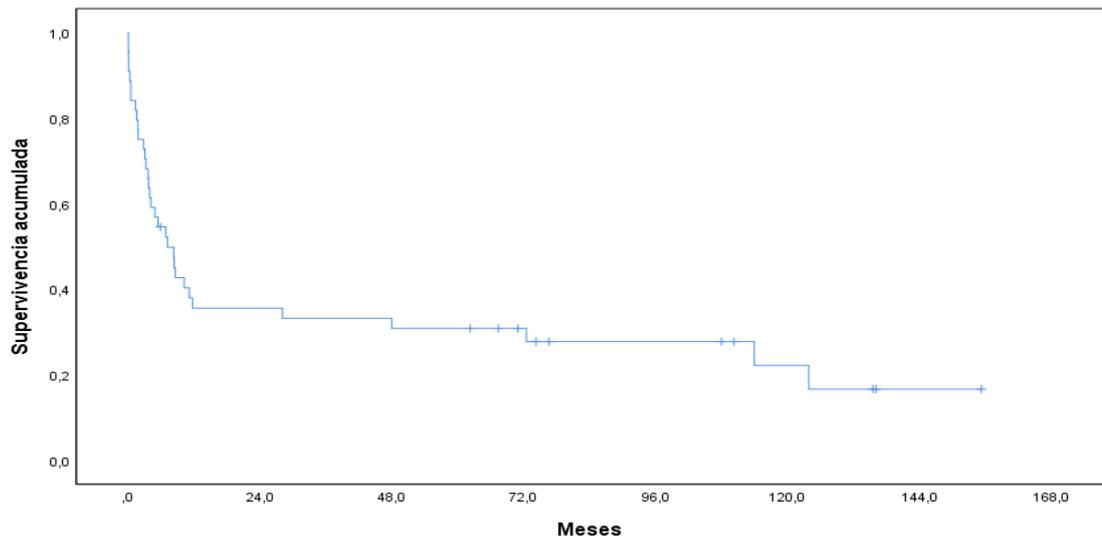


GRÁFICO 2. SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN DE LOS PACIENTES CON LINFOMA DE BURKITT. Fuente: Ficha de recolección de datos.

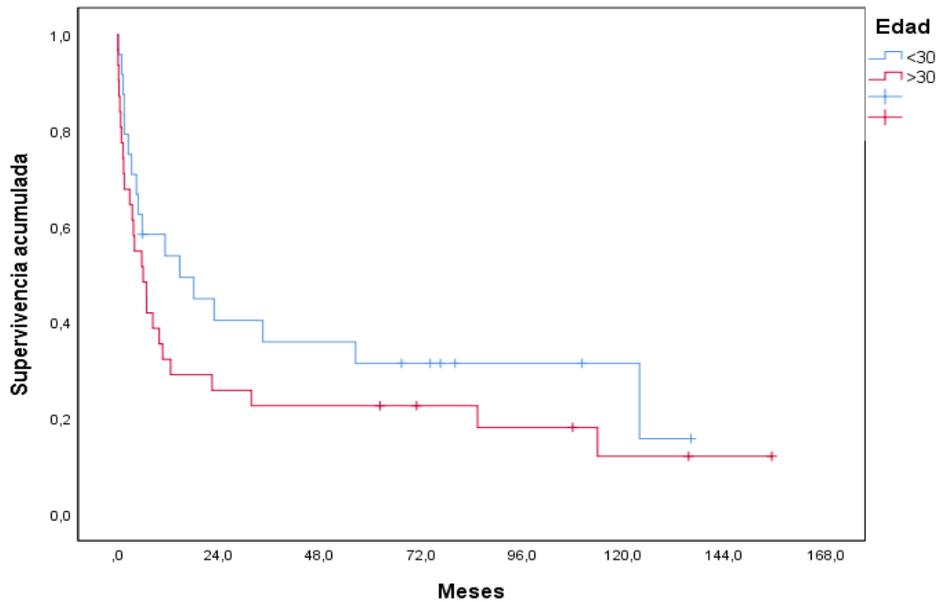


GRÁFICO 3. SUPERVIVENCIA GLOBAL SEGÚN LA EDAD DE LOS PACIENTES CON LINFOMA DE BURKITT. Fuente: Ficha de recolección de datos.

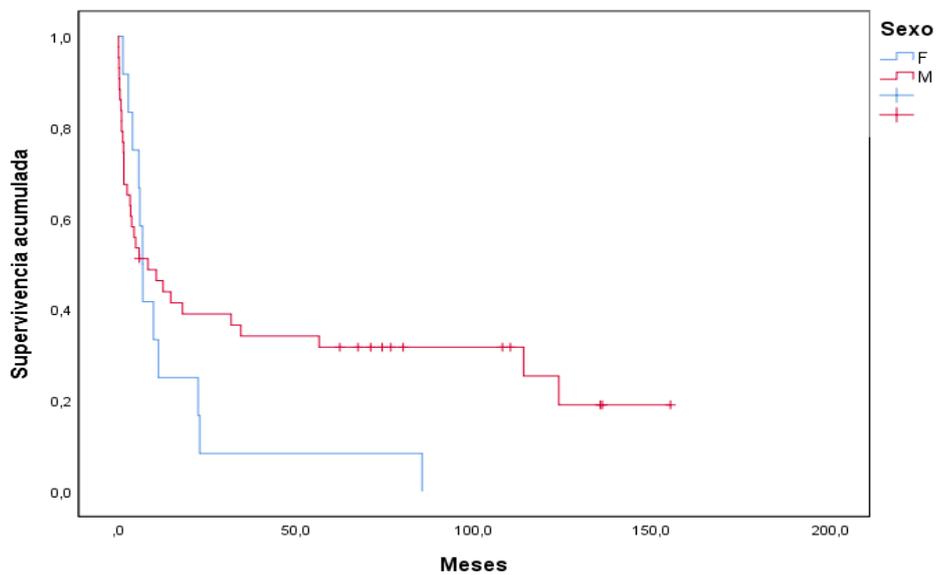


GRÁFICO 4. SUPERVIVENCIA GLOBAL SEGÚN SEXO DE LOS PACIENTES CON LINFOMA DE BURKITT. Fuente: Ficha de recolección de datos.

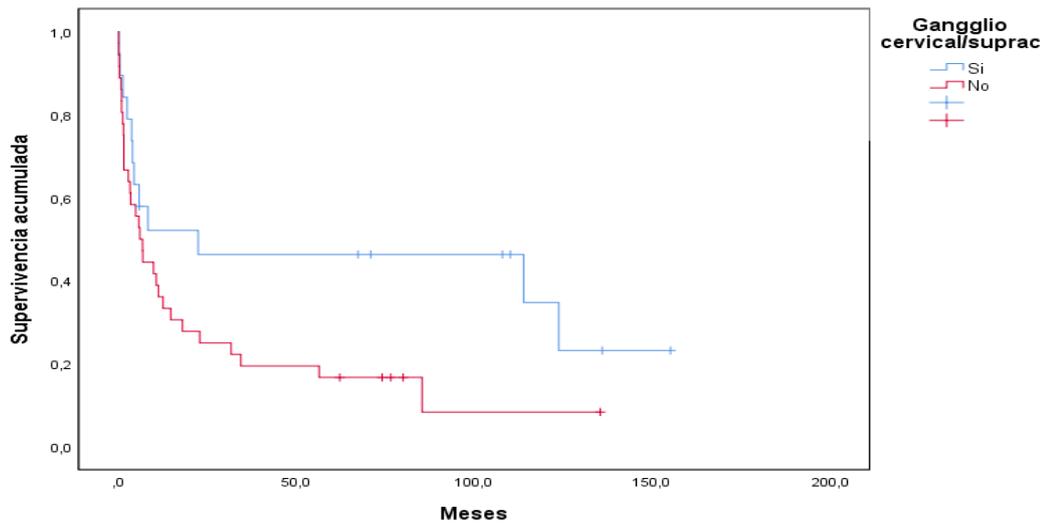


GRÁFICO 5. SUPERVIVENCIA GLOBAL SEGÚN GANGLIO CERVICAL/SUPRACLAVICULARES DE LOS PACIENTES. Fuente: Ficha de recolección de datos.

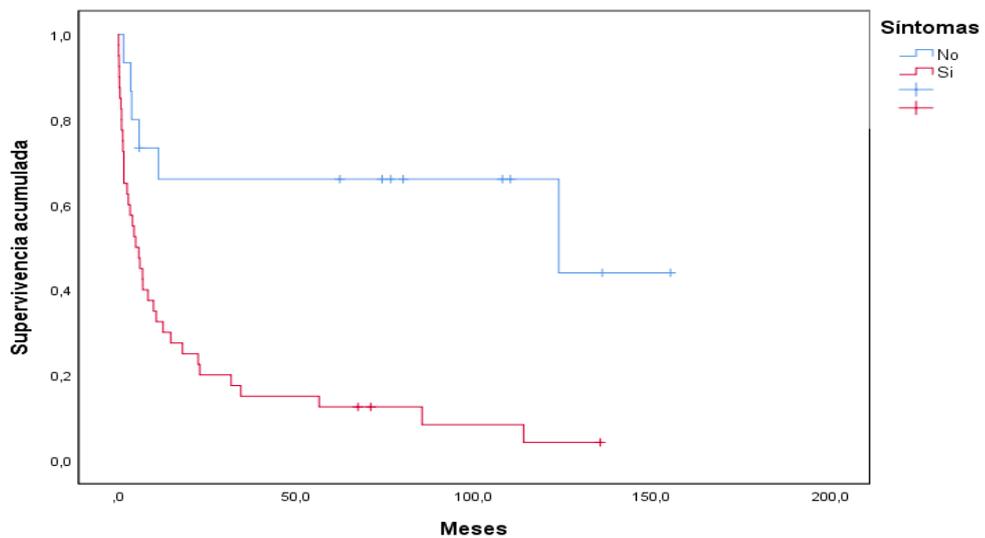


GRÁFICO 6. SUPERVIVENCIA GLOBAL SEGÚN PRESENCIA DE SÍNTOMAS DE LOS PACIENTES. Fuente: Ficha de recolección de datos.

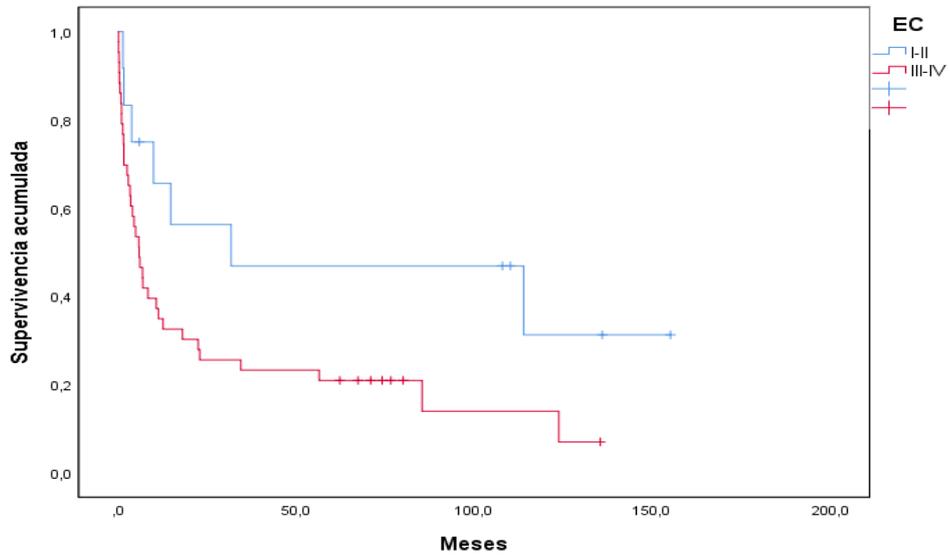


GRÁFICO 7. SUPERVIVENCIA GLOBAL SEGÚN EL ESTADIO CLÍNICO DE LOS PACIENTES. Fuente: Ficha de recolección de datos.

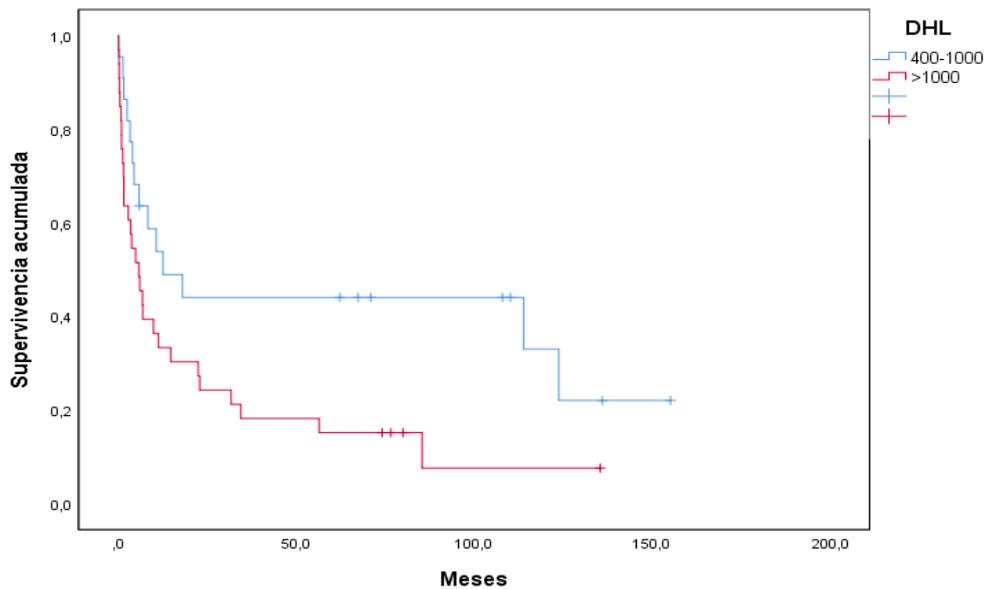


GRÁFICO 8. SUPERVIVENCIA GLOBAL SEGÚN EL NIVEL DE DHL DE LOS PACIENTES. Fuente: Ficha de recolección de datos.

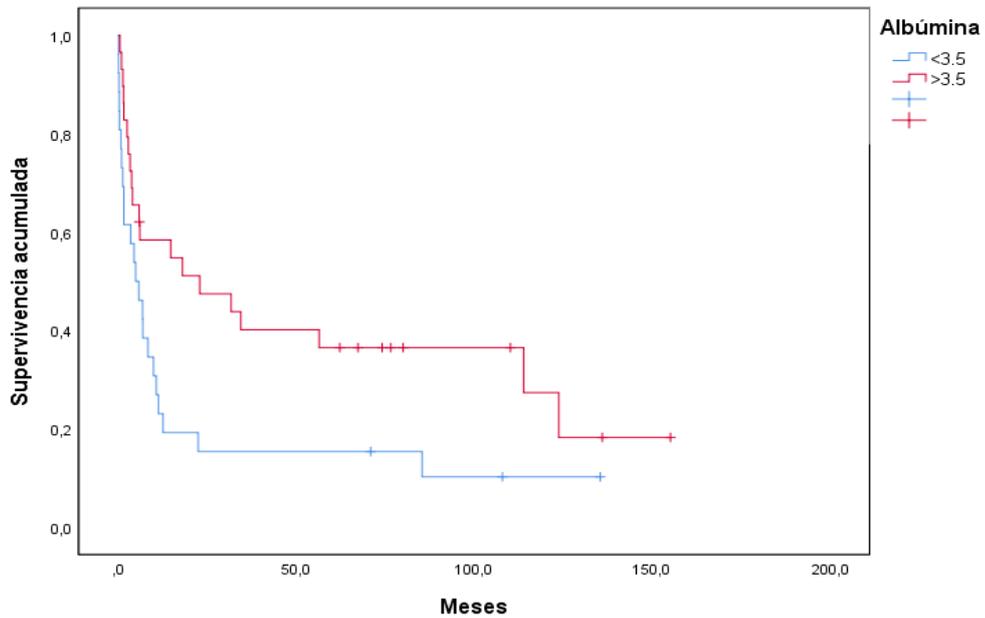


GRÁFICO 9. SUPERVIVENCIA GLOBAL SEGÚN EL NIVEL DE ALBÚMINA DE LOS PACIENTES. Fuente: Ficha de recolección de datos.

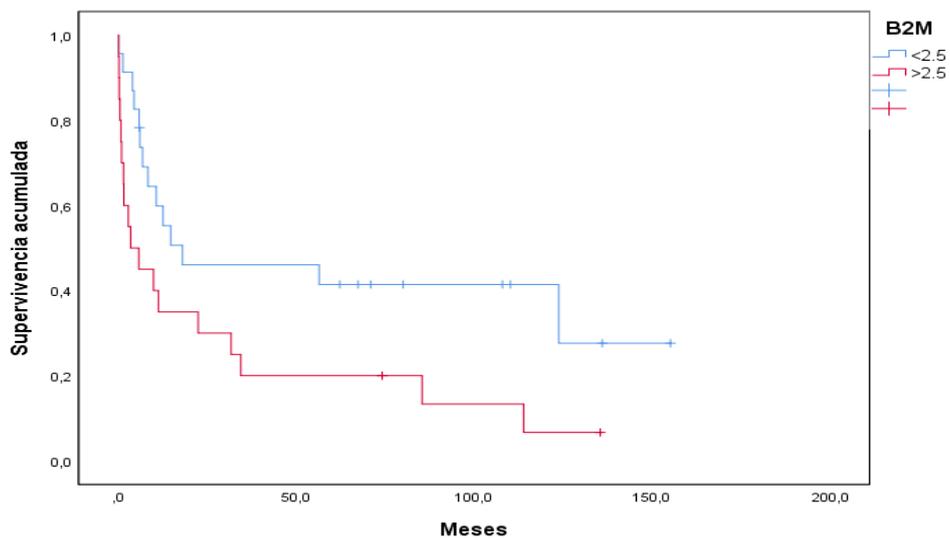


GRÁFICO 10. SUPERVIVENCIA GLOBAL SEGÚN EL NIVEL DE B2M DE LOS PACIENTES. Fuente: Ficha de recolección de datos.

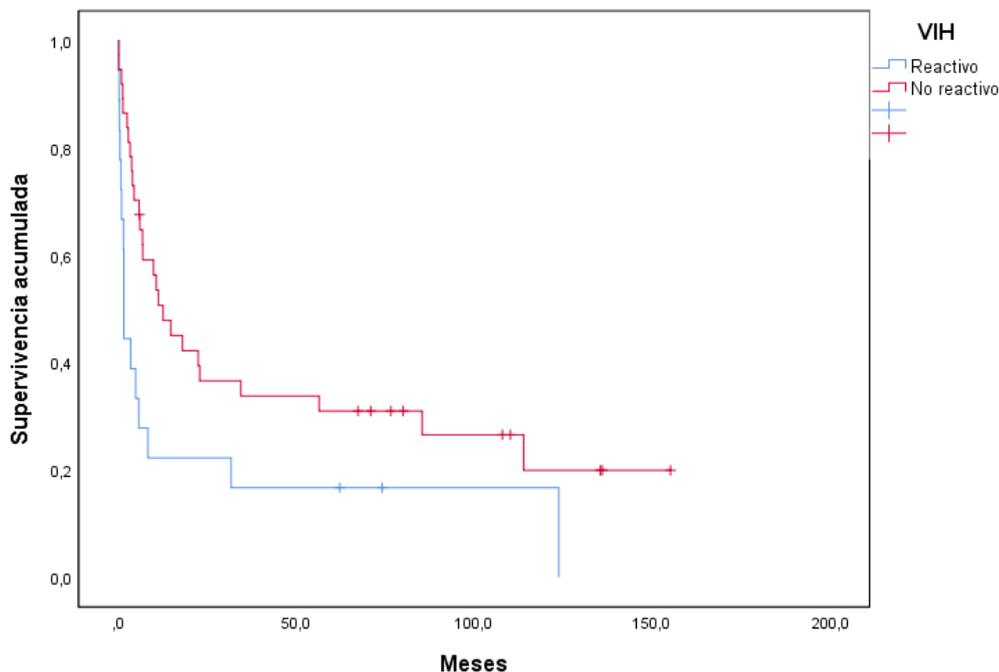


GRÁFICO 11. SUPERVIVENCIA GLOBAL SEGÚN EL ESTATUS DE VIH DE LOS PACIENTES. Fuente: Ficha de recolección de datos.

4.2. DISCUSIÓN

La población que padece Linfoma de Burkitt tiene una alta probabilidad de riesgo, por tratarse un tipo de linfoma no Hodgkin agresivo, los pacientes incluidos en este estudio estuvieron entre las edades de 15 años a más, La mediana de edad encontrada es de 34 años (15 - 73), y el mayor porcentaje encontrado fue entre las edades de 30 a 59 años (45.5%), esto coincide con lo hallado por Puga et al,⁶ en su estudio encuentra una mediana de edad de 31,5 años (25-47), así como Yang et al⁸, quien registro una mediana de edad en su población de 30 años (11-63). Asimismo, también encontramos similar información a nuestro estudio con respecto al sexo, ya que Yang et al⁸ también halló el sexo masculino como predominante.

Respecto a los síntomas, encontramos que el 72.7% de los pacientes presentaron síntomas B (diaforesis nocturna, fiebre, pérdida de peso), esto se

asemeja a lo reportado por Puga et al,⁶ quien describió presencia de síntomas B en el 50 % de los pacientes y difiere con lo reportado por Yang et al⁸, ya que solo el 33% de su población reportó síntomas B. El síntoma más predominante en nuestra población fue la pérdida de peso (63.6%).

En cuanto a la localización del tumor primario, hallamos que la localización se presentó mayormente a nivel ganglionar (89.1%), esto coincide con lo hallado por Mukhtar et al⁷ quien, en su estudio en la población adulta, manifiesta esta localización como la más frecuente en un 65%. El lugar primario más afectado en nuestra población es el Retroperitoneal (42.9%) y el Cervical / supraclavicular (38.8%) y a nivel extraganglionar el lugar más frecuente fue medula ósea, esto coincide con Roschewski et al,¹¹ quien encuentra la médula ósea comprometida en 26% de su población.

El estadio clínico más frecuente en nuestra población fue el estadio (III y IV) con el 30.9% y 47.3% respectivamente, coincidiendo con lo hallado por Puga et al⁶, donde su población de estudio el 63% se encontraba con un cuadro clínico en estadio IV.

Los resultados de laboratorio en nuestra población fueron los siguientes: Albúmina <3.5 g/dl en 47.3%, DHL >1000 U/L en 60%, B2M >2.5 mg/L en 46.5% y VIH reactivo en el 32.7%. En su estudio multicéntrico Roschewski et al¹¹, halló que el 25% de su población también fueron VIH positivos, así como Puga et al,⁶ evidenció que el 21,8% de los casos de linfoma de Burkitt fueron positivos para VIH.

El tratamiento quimioterápico más frecuente en nuestra población fue el Protocolo 9904 en 34.1%, seguido por CODOX-M IVAC en 18.2% y CHOP en 13.6%. En su estudio Oosten et al⁹, también encontraron el manejo de Linfoma de Burkitt con CODOX-M IVAC en 14.28% en su población.

Como vemos en la evolución del tratamiento con los regímenes de quimioterapia inicial ha ido evolucionando de manejos con esquemas que eran para leucemia aguda como es el caso del protocolo 9904 y con

regímenes como CHOP donde se ve poca respuesta a diferencia de los esquemas más intensos actuales como CODOX-M IVAC, DA EPOCH, EPOCH 14, donde se ve mejores tasas de respuesta completa.

Cabe resaltar que los esquemas de quimioterapia que fueron usados en el presente estudio, no tienen asociado Rituximab, (que es un anticuerpo monoclonal anti CD 20 usado en asociación a terapias intensas y que ha logrado mejorías en la remisión completa, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global) a diferencia de los protocolos de manejo de otros estudios mencionados como el de Puga et al,⁶ Yang et al⁸ y Roschewski et al.¹¹

La supervivencia global (SG) tuvo una mediana de 6.9 meses y la tasa de SG a 5 años de 26.3%. La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue 7.3 meses, y la tasa de SLP a 5 años fue de 30.8%. Ze-Long et al¹⁰, también reporta una supervivencia (SG) a 5 años de 64,1% ya que su población de estudio se encontraba en estadio clínico I y II. El único estudio que incluyo CODOX-M IVAC entre sus esquemas de manejo fue el de Oosten et al⁹, quien tuvo una supervivencia libre de progresión a cinco años (69%, $p = 0,966$) y la supervivencia general a 5 años (69%, $p = 0,981$), los resultados del presente estudio, difieren significativamente con los estudios comparados esto es probablemente, debido a que la población inicial tomada de los primeros años del presente estudio fueron tratados con regímenes no intensos (protocolo 9904, CHOP, entre otros) y también el no uso en los últimos años de Rituximab en lo esquemas actuales de manejo.

En este estudio, las curvas de supervivencia presentan diferencia significativa en relación a la presencia de síntomas B ($p = 0.003$), nivel de DHL ($p = 0.043$), nivel de albúmina ($p = 0.023$), nivel de Beta-2 microglobulina ($p = 0.0029$) y VIH ($p = 0.006$) según el test de Log Rank o Breslow. Sin embargo, según el modelo de Cox, las variables con efecto significativo para la supervivencia global fueron síntomas B y el VIH. Oosten et al⁹, También encuentra que la

edad, la proporción de sexo y el estadio clínico de la enfermedad no tienen una diferencia significativa respecto a la supervivencia global, con lo cual concordamos, no obstante, también muestran que el ser VIH positivo no tiene significancia, lo cual difiere con nuestros resultados.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. CONCLUSIONES.

Los factores pronósticos de supervivencia a los 5 años de los pacientes con linfoma de Burkitt en base al análisis multivariado según el modelo de Cox, fueron los síntomas B y el status de VIH, y en los pacientes que presentaron síntomas B el más predominante fue la pérdida de peso.

Dentro de las características clínicas de los pacientes se encontró que la edad de presentación fue generalmente entre los 30 a 59 años y predominantemente fue de sexo masculino. La localización primaria fue de tipo ganglionar, el sitio primario más frecuente fue Retroperitoneal y Cervical/supraclavicular, y a nivel extraganglionar fue medula ósea. El estadio clínico más predominante fue III-IV. La mayoría de los pacientes recibieron quimioterapia siendo el esquema de tratamiento más frecuente el Protocolo 9904, seguido por CODOX-M IVAC y CHOP.

La mediana de supervivencia fue de 6.9 meses, alcanzando una tasa de supervivencia a 5 años de 26.3%. Por otro lado, la mediana de SLP fue de 7.3 meses, y la tasa de SLP a 5 años 30.8%.

Las curvas de supervivencia fueron mejores en pacientes con tumor primario cervical/supraclavicular, tamaño de tumor menor de 10cm o estadio clínico I-II, en comparación al resto, aunque sin diferencia significativa ($p > 0.05$). Por otro lado, los pacientes con síntomas B (diaforesis, fiebre o pérdida de peso), y VIH positivo tuvieron peor supervivencia que el resto de los pacientes ($p < 0.05$).

5.2. RECOMENDACIONES

Siendo los síntomas B y la presencia del VIH, factores pronósticos de supervivencia a los 5 años en pacientes con linfoma de Burkitt se debe incidir en un diagnóstico oportuno.

Ante la presencia de un síndrome linfoproliferativo de evolución rápida en pacientes con edades de 30 a 59 años y con mayor frecuencia del sexo masculino se debe sospechar la posibilidad diagnóstica de un linfoma de Burkitt, y se debe brindar mayor énfasis en la detección de estadios tempranos de los linfomas ya que en los estadios avanzados (III, IV) representan mayor mortalidad.

Para mejorar las tasas de supervivencia del paciente con linfoma de Burkitt, se debe seguir los esquemas de quimioterapia intenso y de preferencia asociados al anticuerpo monoclonal anti CD20 (Rituximab) considerado dentro de las guías oncológicas internacionales y este manejo debe darse en una institución de referencia, entrenados con esquemas actuales de quimioterapia y con un soporte integral.

Los hallazgos encontrados en este estudio demuestran la necesidad de promover la continuidad de la investigación en cáncer, por ser una prioridad en salud, para mejorar la calidad de vida y disminuir su mortalidad por tratarse de un cáncer agresivo.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

BIBLIOGRAFÍA

1. Instituto Nacional de enfermedades neoplásicas. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana. Incidencia y Mortalidad 2010 – 2012. 2016; (5).
2. Ramos W. Día mundial contra el cáncer. Boletín Epidemiológico del Perú. 2019; 28 (05): 109-110
3. Instituto Nacional de Salud. Proceso de identificación de las prioridades nacionales de investigación en salud para el periodo 2019 – 2023. 2019.
4. Instituto Nacional de enfermedades neoplásicas. Registro de Casos nuevos de cáncer registrados en el INEN, periodo 2009-2018 (Ambos sexos).
5. Liga contra el cáncer. Análisis de la situación actual del cáncer en el Perú – 2019.
6. Puga B, Bustamante K, Molina J, Andrade A. Linfoma de Burkitt en pacientes HIV positivo tratados con quimioterapia intensiva en el Hospital del Salvador entre 2011 y 2014. Protocolo Nacional de Cáncer del Adulto, Chile. Rev Med Chile. 2015; 143: 1505-1511.
7. Mukhtar F, Boffetta P, Risch HA, Park JY, Bubu OM, Womack L et al. Survival predictors of Burkitt's lymphoma in children, adults and elderly in the United States during 2000-2013. Int J Cancer. 2017;140(7):1494-1502.
8. Yang D, Wang P, Chen J, Li C X, Zhang Y, Chen XC et al. Long term efficacy of COPADM regimen in the treatment of 20 patients with Burkitt lymphoma. Chinese Journal of Hematology; 2018 Aug; 39(8): 645–649.
9. Oosten LEM, Chamuleau MED, Thielen FW, de Wreede LC, Siemes C, Doorduijn JK et al. Treatment of sporadic Burkitt lymphoma in adults, a retrospective comparison of four treatment regimens. Ann Hematol. 2018;97(2):255-266
10. Ze-Long L, Pan-Pan L, Xi-Wen B, De-Xin L, Yu W, Zhi-Ming L et al. Trends in survival of patients with stage I/II Burkitt lymphoma in the

- United States: A SEER database analysis. *Cancer Med.* 2019; 8: 874–881.
11. Roschewski M, Dunleavy K, Abramson JS, Powell BL, Link BK, Patel P, et al. Multicenter Study of Risk-Adapted Therapy With Dose-Adjusted EPOCH-R in Adults With Untreated Burkitt Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2020;38(22):2519-2529
 12. Seo S, Hong JY, Yoon S, Yoo C, Park JH, Lee JB et al. Prognostic significance of serum beta-2 microglobulin in patients with diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Oncotarget.* 2016; 7(47):76934-76943.
 13. Rojas Blancas ZL. Factores asociados a la supervivencia en pacientes con Linfoma no Hodgkin con infección del virus de inmunodeficiencia humana atendidos en el Hospital Nacional Hipólito Unanue durante el periodo 2014-2018. [tesis doctoral en internet]. [Lima]: Universidad Privada San Juan Bautista; 2020 [citado 28 de Setiembre de 2020].
 14. Del Castillo Glenny R. Características clínicas, epidemiológicas y respuesta al tratamiento de pacientes con linfoma no Hodgkin, Hospital Nacional Dos de Mayo 2004-2011, Lima-Perú. *Revista Médica Carrionica.* 2017;4(1).
 15. Chabner BA, Lynch TJ, Longo DL. *Harrison Manual de Oncología.* 1st Ed. México D.F: McGRAW-HILL Interamericana Editores, SA; 2009.
 16. Devita V, Lawrence T, Rosenberg S. *Cáncer. Principios y practica en oncología.* Décima edición. Colombia: Amolca; 2017.2328 p
 17. Aveleira-Ortiz BA, Castellanos-Calviño RÁ, Labrada-Arias BD. Linfoma de Burkitt en niña de Botswana. *Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta.* 2018; 43(1).
 18. Maestre Mattos CE. Identificación de las variables etiológicas relacionadas con el desarrollo del Linfoma de Burkitt. [tesis doctoral en internet]. [Bogotá]: Pontificia Universidad Javeriana; 2011 [citado 20 de Agosto de 2020].

19. Giménez Ortigoza V, Llanes G, Medina E. Tumoración odontógena: presentación no habitual del linfoma de Burkitt esporádico. *Hematología* 2018; 22(2): 188-192.
20. Huang H, Liu ZL, Zeng H, Zhang SH, Huang CS, Xu HY et al. Clinicopathological study of sporadic Burkitt lymphoma in children. *Chin Med J (Engl)*. 2015;128(4):510-4.
21. Saavedra Mosqueira TP. supervivencia global en pacientes portadores de linfoma asociado a VIH y coinfección por VEB. [tesis doctoral en internet]. [Lima]: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2019 [citado 20 de Setiembre de 2020].
22. Torres C, Santana J, Bravo R, Córdova L, Rodríguez X, Mardones M. Linfoma de Burkitt asociado a Virus de la Inmunodeficiencia Humana. Reporte de un caso clínico. *Rev. Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil. Oral* 2019;12(3):148-150.
23. Pérez-Zúñiga JM, Aguilar-Andrade C, Álvarez-Vera JL, Augusto-Pacheco M, Báez-Islas P, Bates-Martín R et al. Generalidades sobre linfomas. *Hematol Méx.* 2018; 19(4):174-188.
24. Casciato DA. *Manual de Oncología Clínica*. 7º ed. España: Wolters Kluwer / Lippincott; 2013
25. National Comprehensive Cancer Network Guidelines in Oncology. B-Cell Lymphomas Version 4.2020. United States. National Comprehensive Cancer Network. 2020.
26. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. *Guía linfomas 2017*. España. Doing Soluciones Gráficas S.A. 2017.
27. American Cancer Society. *Non-Hodgkin Lymphoma Early Detection, Diagnosis, and Staging*. United States. The American Cancer Society medical and editorial content team. 2018.
28. Turro J, Singh P, Sarao MS, Tadepalli S, Cheriya P. Adult Burkitt lymphoma- an Island between lymphomas and leukemias. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2019;9(1):25-28.

29. Ma M., Zhao R., Yang X., Zhao L., Liu L., Zhang C et al. Low expression of Mda-7/IL-24 and high expression of C-myb in tumour tissues are predictors of poor prognosis for Burkitt lymphoma patients. *Hematology*.2018;23(8):448-455.
30. De la Cruz-Hernández I, Mejía-Martínez JC, Soberanes-Cerino CJ, Mejía-Picasso CA. Burkitt's lymphoma nodular cystic hepatosplenic, in HIV patient. Case report. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2019;57(3):187-190
31. Alfonso G, Ardaiz M, Basquiera, A, Castro Rios M, De Dios Soler M, Dragosky M et al. Linfomas. Sociedad Argentina de Hematología • Guías de Diagnóstico y Tratamiento. 2017.
32. Prieto Valtueña JM, Ramón Yuste J. Balcells A. La clínica y el laboratorio. 23 Ed. Barcelona: Elsevier;2019.
33. Cieza JA, Casillas A, Da Fieno AM, Urtecho SB. Asociación del nivel de albúmina sérica y alteraciones de los electrolitos, gases sanguíneos y compuestos nitrogenados en pacientes adultos incidentes del servicio de emergencia de un hospital general. *Rev Med Hered*. 2016; 27:223-229
34. Palacios Curay, CA. Lactato deshidrogenasa y beta 2 microglobulina asociados a supervivencia en melanoma maligno Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins 2019-2024. (tesis de segunda especialidad en internet). (Lima): Universidad San Martín de Porres; 2020 [citado 20 de Setiembre de 2020).
35. Wallach J. Interpretación clínica de las pruebas de laboratorio.9th Ed. España: Wolters Kluwer / Lippincott; 2012.
36. Niemeyer Filho P. Oncología en Sistema Nervioso Central, Hematología, Cuidados Paliativos. 1ª Ed. España: AMOLCA; 2017.
37. Nie M, Wang Y, Bi XW, Xia Y, Sun P, Liu PP et al. Effect of rituximab on adult Burkitt's lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol*. 2016;95(1):19-26.
38. Li YX, Yin QS, Ai H, Mi RH, Zhang LN, Li YF, Wei XD, Song YP. [Long-term clinical outcome of children and adolescents with Burkitt's

- lymphoma treated with rituximab combined with modified NHL-BFM-90 regimen]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2019;99(8):605-610.
39. Real academia española. Real Academia Española. [Online]. Disponible en: www.rae.es [(último acceso 20 agosto 2020)].
 40. Actualización en investigación clínica Glosario de términos: Fundación Instituto Roche.
 41. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R, Torre L, Jemal A. 2018. Global cancer statistics. GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2019; 68:394–424.
 42. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2020. Atlanta: American Cancer Society; 2020.
 43. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Perú: Enfermedades No Transmisibles y Transmisibles, 2018. 2019.
 44. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Población sin seguro de salud. Sobre la base de los resultados de los Censos Nacionales 2017: XII de Población, VII de vivienda y III de Comunidades Indígenas. Lima: INEI.2018.

ANEXOS

ANEXO 01: MATRIZ DE CONSISTENCIA

ALUMNA : SOLF CAMPOS, ROSSANA LISSETTI

ASESOR : DR. VALLENAS PEDEMONTE, FRANCISCO ANTONIO

LOCAL : CHORRILLOS

TEMA : FACTORES PRONÓSTICOS DE SUPERVIVENCIA A LOS 5 AÑOS EN PACIENTES CON LINFOMA DE BURKITT ATENDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS. AÑOS 2000-2014. LIMA.

VARIABLE INDEPENDIENTE: FACTORES PRONÓSTICOS			
PROBLEMAS	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLES E INDICADORES
<p>General: PG: ¿Cuáles son los factores pronósticos de supervivencia a los 5 años en pacientes con linfoma de Burkitt atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) durante los años 2000-2014, Lima Perú?</p>	<p>General: OG: Determinar los factores pronósticos de supervivencia a los 5 años en pacientes con linfoma de Burkitt atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) durante los años 2000-2014, Lima Perú.</p>	<p>General: H1: Si existen factores pronósticos de supervivencia a los 5 años en pacientes con linfoma de Burkitt atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) durante los años 2000-2014, Lima Perú.</p>	<p>Variable Independiente: Factores pronósticos en pacientes con linfoma de Burkitt del INEN.</p> <p>Indicadores: Edad Sexo Albumina Deshidrogenasa láctica (DHL) β2 Microglobulina HIV (ELISA) Síntomas B Tumor primario</p>

<p>Específicos: PE 1: ¿Cuáles son las características clínicas de los pacientes con linfoma de Burkitt atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) durante los años 2000-2014, Lima Perú?</p> <p>PE2: ¿Cuál es la tasa de supervivencia a 5 años de los pacientes con linfoma de Burkitt atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) durante los años 2000-2014, Lima Perú?</p> <p>PE3: ¿Cuáles son los factores asociados a la supervivencia global de los pacientes con linfoma de Burkitt atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) durante los años 2000-2014, Lima Perú?</p>	<p>Específicos: OE1: Describir las características clínicas de los pacientes con linfoma de Burkitt atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) durante los años 2000-2014, Lima Perú.</p> <p>OE 2: Hallar la tasa de supervivencia a 5 años de los pacientes con linfoma de Burkitt atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) durante los años 2000-2014, Lima Perú.</p> <p>OE3: Identificar los factores asociados a la supervivencia global de los pacientes con linfoma de Burkitt atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) durante los años 2000-2014, Lima Perú.</p>	<p>Específicas: H1: Si existen características clínicas en los pacientes con linfoma de Burkitt atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) durante los años 2000-2014, Lima Perú.</p> <p>H2: Si existe una baja tasa de supervivencia a los 5 años en pacientes con linfoma de Burkitt atendidos en el INEN durante los años 2000-2014, Lima Perú.</p> <p>H3: Si existen factores asociados a la supervivencia global de los pacientes con linfoma de Burkitt que fueron atendidos en el INEN durante los años 2000-2014, Lima Perú.</p>	<p>Tamaño tumoral mayor de 10 cm. Estadio clínico Tratamiento Ciclos de quimioterapia Respuesta al esquema de quimioterapia Condición actual del paciente con LB en supervivencia a los 5 años</p> <p>Variable Dependiente: Supervivencia a los 5 años.</p> <p>Indicadores: Tiempo de supervivencia a los 5 años en meses.</p>
--	--	--	---

Diseño metodológico	Población y Muestra	Técnicas e Instrumentos
<p>- Nivel: Investigación explicativa</p> <p>- Tipo de Investigación: Estudio analítico, transversal retrospectivo, observacional.</p>	<p>Población: Todos los pacientes con Linfoma de Burkitt que fueron diagnosticados y que se atendieron en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo 2000 a 2014 (N=66).</p> <p>Muestra: Por ser el Linfoma de Burkitt una patología poco frecuente, se incluye en el estudio a todos pacientes que fueron atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas entre 2000 a 2014 y que cumplan con los criterios de selección, es decir N=55.</p> <p>11 pacientes no se consideraron por no contar con la Historia clínica disponible.</p> <p>Criterios de selección:</p> <p>De inclusión: Histopatología de Linfoma de Burkitt con inmunohistoquímica (IHQ) realizado en el INEN.</p> <p>Seguimiento en un tiempo de 5 años. Historias clínicas completas.</p>	<p>Técnica: Se realizará un análisis descriptivo e inferencial - Análisis Multivariado. El programa estadístico para realizar este análisis será SPSS versión 25.0.</p> <p>Instrumentos:</p> <p>Ficha de recolección de datos.</p>

	<p>De exclusión:</p> <p>Para el análisis de datos de supervivencia se excluyeron todos los pacientes que tenían un diagnóstico posterior a diciembre del 2014.</p> <p>Paciente extraviado en el periodo de seguimiento.</p> <p>Fallecidos de causas distintas al linfoma de Burkitt.</p> <p>Tamaño de muestra: 55</p> <p>Muestreo: No probabilístico intencionado.</p>	
--	--	--

SERVICIO ASesorante "MI SALUD"
 MEDICINA FAMILIAR Y COMUNITARIA
 DR. EN SALUD PUBLICA - DR. EN EDUCACION

.....
 DR. FRANCISCO A. VALLENAS PEDEMONTE
 C.M.R. 20028 B.N.E. 032191

Dr. Francisco Antonio Vallenias Pedemonte
 ASESOR

DIRIS - LIMA SUR
 CMI - "MANUEL BARRETO"

.....
Mg. Sara Aquino Dolorier
 RESPONSABLE DE ESTADISTICA ADMISION

Lic. Sara Aquino Dolorier
 ESTADISTICO

ANEXO 02: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

ALUMNA : SOLF CAMPOS, ROSSANA LISSETTI

ASESOR : DR. VALLENAS PEDEMONTE, FRANCISCO ANTONIO.

LOCAL : CHORRILLOS

TEMA : FACTORES PRONÓSTICOS DE SUPERVIVENCIA A LOS 5 AÑOS EN PACIENTES CON LINFOMA DE BURKITT ATENDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS. AÑOS 2000 - 2014.
LIMA.

VARIABLE INDEPENDIENTE: FACTORES PRONÓSTICOS EN PACIENTES CON LINFOMA DE BURKITT DEL INEN.			
INDICADORES	ITEMS	NIVEL DE MEDICIÓN	INSTRUMENTO
Edad	<ol style="list-style-type: none">1. 15-20 años.2. 20-29 años.3. 30-59 años.4. 60 años a más.	Ordinal	Ficha de recolección de datos.
Sexo	<ol style="list-style-type: none">1. Masculino2. Femenino	Nominal	Ficha de recolección de datos.

Albumina	<ol style="list-style-type: none"> 1. < 3.5 g/dl 2. ≥ 3.5 g/dl 	De razón/Intervalo	Ficha de recolección de datos.
Deshidrogenasa láctica (DHL)	<ol style="list-style-type: none"> 1. <400 UI/L 2. 400 – 1000 UI/L. 3. >1000 UI/L 	De razón/Intervalo	Ficha de recolección de datos.
β2 Microglobulina	<ol style="list-style-type: none"> 1. <2.5 mg/L 2. ≥2.5 mg/L 	De razón/Intervalo	Ficha de recolección de datos.
HIV (ELISA)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Reactivo 2. No reactivo 	Nominal	Ficha de recolección de datos.
Síntomas B	<ol style="list-style-type: none"> 1. Fiebre > 38 C. 2. Sudoración nocturna 3. Pérdida de peso > 10% 	Nominal	Ficha de recolección de datos.
Tumor primario	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ganglionar (nodal) 2. Extraganglionar (extranodal) 	Nominal	Ficha de recolección de datos.
Tamaño tumoral mayor de 10 cm	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si. 2. No. 	Nominal	Ficha de recolección de datos.

Estadio clínico	<ol style="list-style-type: none"> 1. Estadio I 2. Estadio II 3. Estadio III 4. Estadio IV 	Nominal	Ficha de recolección de datos.
Tratamiento de quimioterapia.	<ol style="list-style-type: none"> 1. CODOX -M IVAC. 2. EPOCH-14. 3. Hyper CVAD. 4. Protocolo 9904. 5. CHOP 6. DA-EPOCH 7. Otros. 8. Radioterapia 9. Paliativos 	Nominal	Ficha de recolección de datos.
Ciclos o cursos del esquema de quimioterapia	<ol style="list-style-type: none"> 1. 1 a 2 2. 3 a 4 3. 5 a más 	Ordinal	Ficha de recolección de datos.
Respuesta al esquema de quimioterapia	<ol style="list-style-type: none"> 1. Respuesta completa (RC) 2. Respuesta parcial (RP) 3. Enfermedad estable (EE) 	Nominal	Ficha de recolección de datos.

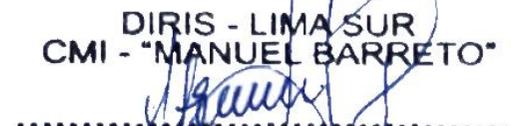
	<ul style="list-style-type: none"> 4. Progresión de enfermedad (PE) 5. No evaluable (NE) 		
Condición actual del paciente con LB en supervivencia a los 5 años	<ul style="list-style-type: none"> 1. Vivo sin enfermedad. 2. Vivo con enfermedad. 3. Muerto sin enfermedad. 4. Muerto con enfermedad. 5. Perdido de vista sin enfermedad. 6. Perdido de vista con enfermedad. 7. Muerto según Reniec 8. Vivo según Reniec. 	Nominal	Ficha de recolección de datos.

VARIABLE DEPENDIENTE: SUPERVIVENCIA A LOS 5 AÑOS.			
INDICADORES	ITEMS	NIVEL DE MEDICIÓN	INSTRUMENTO
Tiempo de supervivencia a los 5 añosMeses	Intervalo o razón	Ficha de recolección de datos.


 SERVICIO ASesor "MI SALUD"
 MEDICINA FAMILIAR Y COMUNITARIA
 DR. EN SALUD PUBLICA - DR. EN EDUCACION
 DR. FRANCISCO A. VALLENAS PEDEMONTE
 C.M.F. 28528 R.N.E. 032191

.....
 Dr. Francisco Antonio Vallenas Pedemonte.
 ASESOR

DIRIS - LIMA SUR
 CMI - "MANUEL BARRETO"



 Mg. Sara Aquino Dolorier
 RESPONSABLE DE ESTADISTICA ADMISION
 Lic. Sara Aquino Dolorier
 ESTADISTICO

ANEXO 03: VALIDEZ DE INSTRUMENTOS-CONSULTA DE EXPERTOS

ANEXO 03: VALIDACIÓN DE INSTRUMENTO POR EXPERTO

Informe de Opinión de Experto

I. DATOS GENERALES:

- 1.1. Apellidos y Nombres del Experto: Aliaga Chávez, Rolig.
 1.2. Cargo e institución donde labora: Jefe del servicio de Oncología - Hematológica
 1.3. Tipo de Experto: Metodólogo Especialista Estadístico
 1.4. Nombre del instrumento: Ficha de recolección de datos.
 1.5. Autor (a) del instrumento: Solf Campos, Rossana Lissetti.

II. ASPECTOS DE VALIDACIÓN:

INDICADORES	CRITERIOS	Deficiente 00 - 20%	Regular 21 - 40%	Buena 41 - 60%	Muy Buena 61 - 80%	Excelente 81 - 100%
CLARIDAD	Esta formulado con un lenguaje claro.					✓
OBJETIVIDAD	No presenta sesgo ni induce respuestas					✓
ACTUALIDAD	Está de acuerdo a los avances la teoría sobre (variables).					✓
ORGANIZACION	Existe una organización lógica y coherente de los items.					✓
SUFICIENCIA	Comprende aspectos en calidad y cantidad.					✓
INTENCIONALIDAD	Adecuado para establecer (relación a las variables).					✓
CONSISTENCIA	Basados en aspectos teóricos y científicos.					✓
COHERENCIA	Entre los índices e indicadores.					✓
METODOLOGIA	La estrategia responde al propósito de la investigación (tipo de investigación)					✓

III. OPINIÓN DE APLICABILIDAD:

..... Aplica (Comentario del juez experto respecto al instrumento)

IV. PROMEDIO DE VALORACIÓN

95%

Lugar y Fecha: Lima, 24 Setiembre de 2020

Rolig Aliaga Chavez
 Médico Oncólogo
 C.M.P. 33784 R.N.E. 15230

Firma del Experto
 D.N.I N° 09870904
 Teléfono 994929114

Informe de Opinión de Experto

I. DATOS GENERALES:

- 1.1. Apellidos y Nombres del Experto: VÁSQUEZ CHAVEZ JULE FRONVE
 1.2. Cargo e institución donde labora: Médico Oncólogo, DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA Médica, Celula INEN
 1.3. Tipo de Experto: Metodólogo Especialista Estadístico
 1.4. Nombre del instrumento: Ficha de recolección de datos.
 1.5. Autor (a) del instrumento: Solf Campos, Rossana Lissetti.

II. ASPECTOS DE VALIDACIÓN:

INDICADORES	CRITERIOS	Deficiente 00-20%	Regular 21-40%	Buena 41-60%	Muy Buena 61-80%	Excelente 81-100%
CLARIDAD	Esta formulado con un lenguaje claro.					✓
OBJETIVIDAD	No presenta sesgo ni induce respuestas					✓
ACTUALIDAD	Está de acuerdo a los avances la teoría sobre (variables).					✓
ORGANIZACION	Existe una organización lógica y coherente de los ítems.					✓
SUFICIENCIA	Comprende aspectos en calidad y cantidad.					✓
INTENCIONALIDAD	Adecuado para establecer(relación a las variables).					✓
CONSISTENCIA	Basados en aspectos teóricos y científicos.					✓
COHERENCIA	Entre los índices e indicadores.					✓
METODOLOGIA	La estrategia responde al propósito de la investigación(tipo de investigación)					✓

III. OPINIÓN DE APLICABILIDAD:

APLICA (Comentario del juez experto respecto al instrumento)

IV. PROMEDIO DE VALORACIÓN

90%

Lugar y Fecha: Lima, 05 Octubre del 2020


 Dr. Jule Vásquez Chávez
 MEDICO ONCOLOGO
 CMP. 50463 RNE. 23154

Firma del Experto
 D.N.I Nº 41868418
 Teléfono 942136304

Informe de Opinión de Experto

V. DATOS GENERALES:

1.6. Apellidos y Nombres del Experto:

1.7. Cargo e institución donde labora:

1.8. Tipo de Experto: Metodólogo Especialista Estadístico

1.9. Nombre del instrumento: Ficha de recolección de datos.

1.10. Autor (a) del instrumento: Solf Campos, Rossana Lisseti.

VI. ASPECTOS DE VALIDACIÓN:

INDICADORES	CRITERIOS	Deficiente 00-20%	Regular 21-40%	Buena 41-60%	Muy Buena 61-80%	Excelente 81-100%
CLARIDAD	Esta formulado con un lenguaje claro.				✓	
OBJETIVIDAD	No presenta sesgo ni induce respuestas				✓	
ACTUALIDAD	Está de acuerdo a los avances la teoría sobre (variables).				✓	
ORGANIZACION	Existe una organización lógica y coherente de los ítems.				✓	
SUFICIENCIA	Comprende aspectos en calidad y cantidad.				✓	
INTENCIONALIDAD	Adecuado para establecer(relación a las variables).				✓	
CONSISTENCIA	Basados en aspectos teóricos y científicos.				✓	
COHERENCIA	Entre los índices e indicadores.				✓	
METODOLOGIA	La estrategia responde al propósito de la investigación(tipo de investigación)				✓	

VII. OPINIÓN DE APLICABILIDAD:

..... Aplicable (Comentario del juez experto respecto al instrumento)

VIII. PROMEDIO DE VALORACIÓN

80%

Lugar y Fecha: Lima, 11 Octubre del 2020

SERVICIO MEDICO "MI SALUD"
MEDICINA FAMILIAR Y COMUNITARIA
DR. EN SALUD PUBLICA · DR. EN EDUCACION

DR. FRANCISCA VALENAS PEDEMONTI
EMP. ZUÑIGA RINE 032191
Firma del Experto
D.N.I Nº 02406196
Teléfono

Informe de Opinión de Experto

V. DATOS GENERALES:

1.6. Apellidos y Nombres del Experto:

1.7. Cargo e institución donde labora:

1.8. Tipo de Experto: Metodólogo Especialista Estadístico

1.9. Nombre del instrumento: Ficha de recolección de datos.

1.10. Autor (a) del instrumento: Solf Campos, Rossana Lisseti.

VI. ASPECTOS DE VALIDACIÓN:

INDICADORES	CRITERIOS	Deficiente 00 - 20%	Regular 21 - 40%	Buena 41 - 60%	Muy Buena 61 - 80%	Excelente 81 - 100%
CLARIDAD	Esta formulado con un lenguaje claro.					✓
OBJETIVIDAD	No presenta sesgo ni induce respuestas					✓
ACTUALIDAD	Está de acuerdo a los avances la teoría sobre los factores pronósticos de sobrevida a los 5 años en pacientes con linfoma de Burkitt.					✓
ORGANIZACION	Existe una organización lógica y coherente de los ítems.				✓	
SUFICIENCIA	Comprende aspectos en calidad y cantidad.					✓
INTENCIONALIDAD	Adecuado para establecer los factores pronósticos de sobrevida a los 5 años en pacientes con linfoma de Burkitt.					✓
CONSISTENCIA	Basados en aspectos teóricos y científicos.					✓
COHERENCIA	Entre los índices e indicadores.				✓	
METODOLOGIA	La estrategia responde al propósito de la investigación tipo observacional, correlacional, retrospectivo, transversal, analítico.				✓	

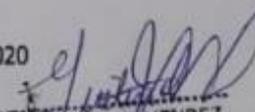
VII. OPINIÓN DE APLICABILIDAD:

.....*A. PUCABIE*..... (Comentario del juez experto respecto al instrumento)

VIII. PROMEDIO DE VALORACIÓN

88%

Lugar y Fecha: Lima, de del 2020


 LIC. GIALINA TOLEDO MENDEZ
 COESPE
 COLEGIO DE ESTADÍSTICOS DEL PERÚ
 Firma del Experto
 D.N.I N.º 09733921
 Teléfono: 943671222



UNIVERSIDAD PRIVADA SAN JUAN BAUTISTA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA

ANEXO 04: INSTRUMENTO

Título: FACTORES PRONÓSTICOS DE SUPERVIVENCIA A LOS 5 AÑOS EN PACIENTES CON LINFOMA DE BURKITT ATENDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS AÑOS 2000-2014. LIMA.

Autor: SOLF CAMPOS ROSSANA LISSETTI

Fecha: 15 de noviembre del 2020.

PRESENTACIÓN:

La presente Ficha Técnica se utilizó para recopilar información de pacientes con diagnóstico de Linfoma de Burkitt, teniendo como fuente la Historia Clínica por paciente, con el objetivo de determinar los “Factores Pronósticos de supervivencia a los 5 años en pacientes con Linfoma de Burkitt atendidos en el INEN, Años 2000-2014, Lima –Perú”, con la finalidad de contribuir en las estrategias de promoción de salud y prevención del cáncer por esta enfermedad. La ficha presenta dos Dimensiones y consta de 23 preguntas que la investigadora planteó según objetivos del estudio.

Ficha N° _____ N° H.C: _____

I.CARACTERISTICAS SOCIO DEMOGRAFICAS	
DNI	Número de DNI:
1. Edad	: _____, años (1) 15-20 (2) 20-29 (3) 30-59 (4) 60 a +
2. Sexo	(1) Femenino (2) Masculino
I. CARACTERISTICAS CLÍNICAS	
3. Albumina	: _____, g/dl (1) < 3.5 g/dl (2) ≥ 3.5 g/dl
4. Deshidrogenasa láctica (DHL)	: _____, UI/L (1) <400 UI/L (2) 400 - 1000 UI/L (3) > 1000 UI/L
5. β2 Microglobulina	: _____, mg/L (1) <2.5 mg/L (2) ≥2.5 mg/L (3) sin valor hallado
6. HIV (ELISA)	(1) Reactivo (2) No reactivo.

7. Fecha de ingreso	(DD/MM/AAAA)
8. Tiempo de enfermedad	meses
9. Síntomas B de linfoma (marcar si aplica)	(1) Diaforesis nocturna (2) Fiebre > 38°C (3) Pérdida de peso (>= 10% del peso corporal en 6 meses) (4) No presenta síntomas B.
10. Tumor primario	(1) Ganglionar (2) Extraganlionar
11a. Sitio anatómico ganglionar	<p>Compromiso ganglionar</p> <p>Compromiso linfático (comprobado por biopsia)</p> <p>Marcar todos los que apliquen.</p> <p>1-Nódulos linfoides cervicales y/o supraclaviculares.</p> <p>(1)- primario (2)- secundario</p> <p>2-Nódulos linfoides axilares.</p> <p>(1)- primario (2)- secundario</p> <p>3-Nódulos linfoides mediastinales</p> <p>(1)- primario (2)- secundario</p> <p>4-Nódulos linfoides retroperitoneales.</p> <p>(1)- primario (2)- secundario</p>

	<p>5-Nódulos mesentéricos u otros nódulos intraabdominales.</p> <p>(1)- primario</p> <p>(2)- secundario</p> <p>6-Nódulos linfoides inguinales/femorales.</p> <p>(1)- primario</p> <p>(2)- secundario</p> <p>7-Otros nódulos.</p> <p>(1)- primario</p> <p>(2)- secundario</p> <p>Especificar área comprometida: </p>
11b. Sitio anatómico extraganglionar	<p>Compromiso Extraganglionar</p> <p>Afectación extranodal (comprobado por biopsia)</p> <p>Marcar los que aplican:</p> <p>1. Médula ósea.</p> <p>(1) - primario</p> <p>(2) - secundario</p> <p>2. Bazo</p> <p>(1) - primario</p> <p>(2) - secundario</p> <p>3. Hígado</p> <p>(1) - primario</p> <p>(2) - secundario</p> <p>4. Infiltración meningo encefálica (SNC)</p>

	<p>(1) - primario</p> <p>(2) - secundario</p> <p>5. Pulmón</p> <p>(1) - primario</p> <p>(2) - secundario</p> <p>6. Hueso</p> <p>(1) - primario</p> <p>(2) - secundario</p> <p>7. Piel/tcsc</p> <p>(1) - primario</p> <p>(2) - secundario</p> <p>8. Estómago</p> <p>(1) - primario</p> <p>(2) - secundario</p> <p>9. Intestino Delgado</p> <p>(1) - primario</p> <p>(2) - secundario</p> <p>10. Intestino grueso</p> <p>(1) - primario</p> <p>(2) - secundario</p> <p>11. Anillo de waldeyer</p> <p>(1) - primario</p> <p>(2) - secundario</p> <p>12. Corazón</p> <p>(1) - primario</p> <p>(2) - secundario</p> <p>13. Mamas</p>
--	--

	<p>(1) - primario</p> <p>(2) - secundario</p> <p>14. Ovario</p> <p>(1) - primario</p> <p>(2) - secundario</p> <p>15. Útero</p> <p>(1) - primario</p> <p>(2) - secundario</p> <p>16. Testículo</p> <p>(1) - primario</p> <p>(2) - secundario</p> <p>17. Conjuntiva</p> <p>(1) - primario</p> <p>(2) - secundario</p> <p>18. Órbita</p> <p>(1) - primario</p> <p>(2) - secundario</p> <p>19. Nariz o cavidad nasal</p> <p>(1) - primario</p> <p>(2) - secundario</p> <p>20. Senos paranasales</p> <p>(1) - primario</p> <p>(2) - secundario</p> <p>21. Leucemizado</p> <p>(1) - primario</p> <p>(2) - secundario</p> <p>22. Otros nódulos.</p>
--	---

	(1)- primario (2)- secundario Especificar área comprometida:
12. Tamaño tumoral mayor de 10 cm	(1) Si (2) No
13. Estadio clínico	(1) Estadio I (2) Estadio II (3) Estadio III (4) Estadio IV
14. Fecha de diagnóstico de linfoma de Burkitt	(DD/MM/AAAA)
15. Tratamiento	(1) QUIMIOTERAPIA (1) CODOX -M IVAC (2) EPOCH-14 (3) Hyper CVAD (4) Protocolo 99.04 (5) CHOP (6) DA-EPOCH (7) Otros (2) RADIOTERAPIA (3) PALIATIVOS (4) QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA
16. Ciclos o cursos del esquema de quimioterapia	1. 1 a 2 2. 3 a 4 3. 5 a más

17. Respuesta al primer esquema de tratamiento	(1) Respuesta completa (RC) (2) Respuesta parcial (RP) (3) Enfermedad estable (EE) (4) Progresión de enfermedad (PE) (5) No evaluable
18. Recaída o Progresión	(1) No (2) Recurrencia (3) Progresión
19. Fecha de recurrencia o progresión.	(DD/MM/AAAA)
20.Fecha de ultimo control.	(DD/MM/AAAA)
21.Fecha de Fecha de fallecimiento.	(DD/MM/AAAA)
22. Condición actual del paciente con Linfoma de Burkitt en supervivencia a los 5 años	(1) Vivo sin enfermedad (2) Vivo con enfermedad (3) Muerto sin enfermedad (4) Muerto con enfermedad (5) Perdido de vista sin enfermedad (6) Perdido de vista con enfermedad (7) Muerto por Reniec. (8) Vivo según Reniec.
23. Tiempo de supervivencia*	(Tiempo en meses) -----

*: Tiempo entre la fecha de diagnóstico y fecha de fallecimiento o a la fecha de último control