

UNIVERSIDAD HISPANOAMERICANA

CARRERA DE MEDICINA Y CIRUGÍA

Tesis para optar por el grado académico de

Licenciatura en Medicina y Cirugía

MORTALIDAD Y CARGA DE LA

ENFERMEDAD ATRIBUIBLE A LINFOMA

NO HODGKING EN COSTA RICA 1990 – 2019

MARÍA VALERIA VENEGAS CHAVES

Octubre, 2023

TABLA DE CONTENIDOS

ÍNDICE DE FIGURAS.....	6
INDICE DE TABLAS	8
DEDICATORIA.....	9
AGRADECIMIENTO	10
RESUMEN.....	11
ABSTRACT.....	12
CAPÍTULO I: EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	13
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
1.1.1. Antecedentes del problema.....	14
1.1.2. Delimitación del problema.....	17
1.1.3. Justificación.....	17
1.2. REDACCIÓN DEL PROBLEMA CENTRAL: PREGUNTA DE LA INVESTIGACIÓN.....	17
1.3. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	18
1.3.1. Objetivo General	18
1.3.2. Objetivos Específicos	18
1.4. ALCANCES Y LIMITACIONES	19
1.4.1. Alcances de la investigación	19
1.4.2. Limitaciones de la Investigación	19

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO.....	20
2.1. MORTALIDAD.....	21
2.2. PREVALENCIA E INCIDENCIA	21
2.3. CARGA DE LA ENFERMEDAD.....	22
2.4. GLOBAL BURDEN OF DISEASE	23
2.5. INSTITUTO DE MÉTRICAS Y EVALUACIÓN DE LA SALUD (IHME)	23
2.6. LINFOMA NO HODGKIN.....	24
2.6.1. Generalidades sobre los Linfomas	24
2.6.2. Desarrollo Normal de Células B y T.....	25
2.6.3. Fisiopatología	26
2.6.4. Etiología.....	28
2.6.5. Subtipos	29
 Linfoma Difuso de células B Grandes.....	29
 Linfoma Folicular	29
 Linfoma de células del manto	29
 Linfoma de zona marginal	30
 Linfoma de Burkitt.....	30
 Linfoma linfoplasmocítico y Macroglobulinemia de Waldenstrom.....	31
2.6.6. Manifestaciones Clínicas.....	31
2.6.7. Diagnóstico.....	32

2.6.8.	Estadificación	33
2.6.9.	Tratamiento	34
	Complicaciones del Tratamiento	40
	Complicaciones Asociadas al Linfoma no Hodgkin.....	40
	CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO	42
3.1.	ENFOQUE DE INVESTIGACIÓN.....	43
3.2.	TIPO DE INVESTIGACIÓN	43
3.3.	UNIDADES DE ANÁLISIS U OBJETIVOS DE ESTUDIO	44
3.3.1.	Área de Estudio.....	44
3.3.2.	Fuentes de Información.....	44
	Fuentes Primarias	44
	Fuentes Secundarias	44
3.3.3.	Población.....	44
3.3.4.	Muestra.....	44
3.3.5.	Criterios de Inclusión y Exclusión	45
	CRITERIOS DE INCLUSION.....	45
	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	45
3.4.	INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.....	45
3.5.	DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	45
3.6.	OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.....	47

3.7. ORGANIZACIÓN DE DATOS	52
3.8. ANÁLISIS DE DATOS.....	52
CAPÍTULO IV: PRESENTACIÓN DE RESULTADOS	53
CAPÍTULO V: DISCUSIÓN E INTERPRETACION DE RESULTADOS	83
CAPÍTULO VI: CONCLUISIONES Y RECOMENDACIONES.....	92
6.1. CONCLUSIONES.....	93
6.2. RECOMENDACIONES.....	94
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	95
GLOSARIO Y ABREVIATURAS	102
GLOSARIO.....	103
ANEXOS.....	104
ANEXO 1: DECLARACION JURADA.....	105
ANEXO 2: CARTA DE TUTOR.....	106
ANEXO 3: CARTA DE LECTOR	107

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura N°1. Tasa de Incidencia por LNH en Costa Rica, según grupo etario en ambos sexos de 1990 a 2019..... 54
- Figura N° 2. Tasa de Incidencia por LNH en Costa Rica, según grupo etario en el sexo femenino de 1990 a 2019 55
- Figura N° 3. Tasa de Incidencia por LNH en Costa Rica, según grupo etario en el sexo masculino de 1990 a 2019 56
- Figura N°4. Tasa de Prevalencia por LNH en Costa Rica, según grupo etario en ambos sexos de 1990 a 2019 58
- Figura N°5. Tasa de Prevalencia por LNH en Costa Rica, según grupo etario en el sexo femenino de 1990 a 2019 59
- Figura N° 6. Tasa de Prevalencia por LNH en Costa Rica, según grupo etario en el sexo masculino de 1990 a 2019 61
- Figura N° 7. Tasa de Mortalidad por LNH en ambos sexos en Costa Rica, en el periodo de 1990 a 2019 63
- Figura N° 8. Tasa de Mortalidad por LNH en Costa Rica, según grupo etario en el sexo femenino de 1990 a 2019 64
- Figura N° 9. Tasa de Mortalidad por LNH en Costa Rica, según grupo etario en el sexo masculino de 1990 a 2019 66
- Figura N° 10. Años de Vida Perdidos por LNH en ambos sexos en Costa Rica, en el periodo de 1990 a 2019 67
- Figura N°11. Años de Vida Perdidos por LNH en Costa Rica según grupo etario en el sexo femenino de 1990 a 2019 69

- Figura N° 12. Años de Vida Perdidos por LNH en Costa Rica según grupo etario en el sexo masculino de 1990 a 2019 71
- Figura N° 13. Años Vividos con Discapacidad por LNH en ambos sexos en Costa Rica, en el periodo de 1990 a 2019 73
- Figura N° 14. Años Vividos con Discapacidad por LNH en Costa Rica según grupo etario en el sexo femenino de 1990 a 2019 75
- Figura N° 15. Años Vividos con Discapacidad por LNH en Costa Rica según grupo etario en el sexo masculino de 1990 a 2019 77
- Figura N° 16. Años de Vida Ajustados por Discapacidad por LNH en Ambos Sexos en Costa Rica, en el periodo de 1990 a 2019 79
- Figura N° 17. Años de Vida Ajustados por Discapacidad por LNH en Costa Rica según grupo etario en el sexo femenino de 1990 a 2019 80
- Figura N° 18. Años de vida ajustados por discapacidad por LNH en Costa Rica según grupo etario en el sexo masculino de 1990 a 2019 81

INDICE DE TABLAS

- Tabla N° 1 Criterios de inclusión y exclusión 45
- Tabla N° 2. Operacionalización de las variables..... 47

DEDICATORIA

Dedico este proyecto con mucho amor a mis papás, Milagros Chaves y Andrés Venegas, por ser mi motor en este proyecto y durante toda mi carrera; por siempre impulsarme a dar lo mejor de mí y proveerme de las herramientas para alcanzar mi sueño.

También a mis hermanos Sofia, Frank y Andrea y a mi padrastro Frank quienes me han impulsado con mucho cariño a cumplir todas mis metas.

En especial se lo dedico a mi abuela Ivette Chaves quien siempre soñó con verme graduada como médico y a pesar de haber perdido la batalla contra esta enfermedad, me ha acompañado durante todo el proceso y siempre será un ejemplo de valentía, fortaleza y amor.

AGRADECIMIENTO

Quisiera agradecerles a mis papás, quienes han sido mi motor desde el momento en el que decidí estudiar medicina y quienes me han apoyado incondicionalmente.

A mi familia quienes me han acompañado durante todas las etapas de mi carrera y han confiado en mi capacidad de lograr mis propósitos.

También a mis amigos por siempre sacarme una sonrisa hasta en los momentos más difíciles y quienes me han enseñado el valor de rodearse de las personas correctas.

Gracias en especial a mi tutor el Dr. Jorge Fallas, quien no solo fue mi guía y apoyo en este proyecto, sino a lo largo de mi carrera. Asimismo, a todos los doctores que han contribuido de diferentes maneras en mi formación como médico.

RESUMEN

Introducción: Los linfomas no Hodgkin se definen como neoplasias malignas derivadas de los linfocitos B, T y NK; células fundamentales del sistema inmunitario. Estos representan un 90% de los linfomas y se encuentran en el octavo lugar con respecto a la mortalidad en Costa Rica.

Objetivo General: Analizar la mortalidad y carga de la enfermedad atribuible a linfoma no Hodgkin en Costa Rica 1990 – 2019. **Metodología de la investigación:** Se realiza con información

proveniente de las bases de datos del Global Burden of Disease para la obtención de tasas de incidencia, prevalencia, mortalidad, AVAD, AVP y AVD; relacionadas con linfomas no Hodgkin en Costa Rica 1990 – 2019. **Resultados:** Se evidenció un aumento gradual en las tasas de las

diferentes variables asociadas a linfomas no Hodgkin durante el periodo de estudio. **Discusión:** Existen diversos factores relacionados con el incremento en las tasas de mortalidad, incidencia y prevalencia; así como el resto de las variables en estudio. Entre ellos la exposición ambiental, edad avanzada, predisposición por el sexo masculino y el estado inmunológico del paciente.

Conclusión: La incidencia y prevalencia de los linfomas no Hodgkin ha ido en aumento durante las últimas décadas y representan un problema importante para la salud de los costarricenses. A pesar de los avances en técnicas diagnósticas y terapéuticas, dicho padecimiento se ubica como una de las causas principales de mortalidad en nuestro país. Se debe promover la investigación acerca de la enfermedad y de alternativas que contribuyan en la disminución de la carga de la enfermedad para reducir su impacto en la salud de las y los costarricenses.

Palabras clave: linfoma no Hodgkin, incidencia, mortalidad, carga de la enfermedad

ABSTRACT

Introduction: Non-Hodgkin lymphomas are defined as malignant neoplasms derived from B, T and NK lymphocytes; fundamental cells of the immune system. These represent 90% of lymphomas and are in eighth place with respect to mortality in Costa Rica. **General Objective:** To analyze the mortality and disease burden attributable to non-Hodgkin lymphoma in Costa Rica 1990-2019. **Research methodology:** It is carried out with information from the Global Burden of Disease databases to obtain incidence rates, prevalence, mortality, DALY, AVP and AVD; related to non-Hodgkin lymphomas in Costa Rica 1990 - 2019. **Results:** A gradual increase in the rates of the different variables associated with non-Hodgkin lymphomas was evidenced during the study period. **Discussion:** There are various factors related to the increase in mortality rates, incidence and prevalence; as well as the rest of the variables under study. Among them environmental exposure, advanced age, male predisposition and the patient's immune status. **Conclusion:** The incidence and prevalence of non-Hodgkin's lymphomas has been increasing during the last decades and represents an important health issue for Costa Rica's population. Despite the advances in diagnostic and therapeutic techniques, this condition ranks as one of the main causes of mortality in our country. Research on the disease and alternatives that contribute to reducing the burden of the disease should be promoted to reduce its impact on the health of Costa Rica's population.

Keywords: non-Hodgkin lymphoma, incidence, mortality, disease burden

CAPÍTULO I: EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1.1. Antecedentes del problema

Los linfomas no Hodgkin (LNH) son neoplasias malignas derivadas de los linfocitos B, T y NK; células fundamentales del sistema inmunitario (Al-Naeeb, et al. 2018). Estos infiltran tejidos hematopoyéticos y linfoides principalmente, pero puede abarcar otros órganos del cuerpo (Ansell, 2015). Son considerados un reto diagnóstico y representan aproximadamente el 90% de los linfomas (Evans & Hancock, 2003).

Según datos de la American Cancer Society, el linfoma no Hodgkin es una de las neoplasias malignas más frecuentes en los Estados Unidos, siendo aproximadamente un 4% de la incidencia total de cáncer. Se ha observado que en países occidentales los linfomas no Hodgkin de células B representan un 85% de los casos y los de células T solo un 15%, siendo opuesto a lo que se observa en países en desarrollo (Cai, et al. 2021).

En términos generales, se dice que los hombres tienen un riesgo de padecer esta enfermedad de 1 en 42, mientras que las mujeres de 1 en 52. Este riesgo puede variar según diferentes factores como la edad, raza, ubicación geográfica, exposición a productos químicos, antecedentes familiares, entre otros. Los LNH pueden presentarse a cualquier edad, son embargo, el riesgo de desarrollarlo aumenta con la edad (Estadísticas importantes sobre el linfoma no Hodgkin, 2022). Se ha observado que se presenta más en la población adulta que en niños; con un aumento paulatino con la edad, en especial a partir de los 50 – 80 años (Quintero Ordoñez, 2014). Los índices de

mortalidad e incidencia varían a lo largo del mundo, sin embargo, se ha observado una predilección por el sexo masculino en comparación con el femenino (Diumenjo, et al. 2016).

Existe una asociación entre infecciones y un aumento del riesgo de LNH; se mencionan infecciones por el virus de la hepatitis C, *Helicobacter pylori* y virus de Epstein – Barr (Plummer, et al., 2016). También se menciona un riesgo elevado en pacientes con VIH como producto de su estado de inmunodepresión (Shields & Engels , 2017), no obstante, como resultado de la era de terapias antirretrovirales se ha observado una disminución de dicho riesgo en especial en entornos de altos ingresos (Gibson, et al. 2014).

A nivel mundial las tasas más altas de incidencia se pueden ver en Australia, Nueva Zelanda, Norte América, Europa, y algunos países africanos. Durante las últimas décadas, se ha visto un aumento rápido de tanto la tasa de mortalidad como incidencia en Estados Unidos y algunos países europeos, no obstante, recientemente se ha observado una estabilización y hasta declive en las mismas.

Aunque no se tiene completa comprensión de dichos cambios, se cree que la disminución en el tiempo de diagnóstico mediante métodos mejorados y el acceso a atención médica: la adecuada clasificación de la enfermedad y una detección temprana de factores de riesgo está relacionado con el aumento de la incidencia; y que los avances en el tratamiento han aportado a una disminución de las tasas de mortalidad (Farmanfarma, Kiasara, Hassanipour, & Salehiniya, 2020).

De acuerdo a un estudio sobre la carga de la enfermedad por LNH en América Central y Sur en el 2016; un 3% de la carga total de cáncer en ambos sexos era atribuible a los linfomas no Hodgkin. Entre los resultados cabe resaltar que las tasas de mortalidad más altas en ambos sexos correspondían a Uruguay y Costa Rica mientras que las más bajas se observaron en El Salvador y

Guatemala. Estimaciones del GLOBOCAN han indicado que para el 2030 la carga de la enfermedad tendrá un incremento mayor al 60% en la región, relacionado principalmente con el crecimiento de la población y el envejecimiento (Sung, et al., 2021).

En Costa Rica, los linfomas no Hodgkin se ubican en el sexto y octavo lugar en incidencia y mortalidad respectivamente. Como se discutió anteriormente, los LNH son más frecuentes en el sexo masculino y Costa Rica no es la excepción. Según datos de la GLOBOCAN del año 2020, los LNH se encuentran en los 5 cánceres más frecuentes excluyendo el cáncer de piel no melanoma. Representan el 4,7% del número de casos nuevos de cáncer en hombres de todas las edades y en general tiene una prevalencia de 5 años en todas las edades de 30.55 por cada 100 000 habitantes (Costa Rica GLOBOCAN 2020, 2021).

Los linfomas no Hodgkin es una entidad heterogénea que comprende una amplia gama de subtipos de cánceres del sistema inmunitario que van desde casos leves hasta agresivos; donde no solo cantidad de recursos clínicos si no el comportamiento epidemiológico de la enfermedad son factores importantes para garantizar un diagnóstico preciso (Filho, et al., 2019).

Como resultado del aumento en la carga de la enfermedad atribuible al cáncer en general, en el 2017, la asamblea mundial de la salud recomendó que todos los países llevaran a cabo planes nacionales de control del cáncer. Estos son considerados el paso inicial para el avance en la atención del cáncer debido a que deben de tomar en cuenta responsabilidades, recursos y el desarrollo de un plan de acción.

En Costa Rica se cuenta con el Plan Nacional para la Prevención y Control del Cáncer 2011-2017; el cual es considerado junto con el Plan Esperanza de Perú, uno de los documentos más completos. Incluye puntos fundamentales relacionados con un enfoque centrado en el paciente,

responsabilidades y recursos bien delimitados; y abordaje de temas de evaluación y monitoreo (Guerrero, 2018).

1.1.2. Delimitación del problema

La investigación analizará los datos relacionados con la mortalidad y carga de la enfermedad atribuible a linfoma no Hodgkin en Costa Rica de 1990 – 2019 en ambos sexos incluyendo a todos los grupos etarios.

1.1.3. Justificación

A lo largo de las últimas décadas, se ha observado el gran impacto que tienen los linfomas no Hodgkin en la salud de la población no solo de Costa Rica, sino que a nivel mundial. Las tasas tanto de incidencia como de mortalidad son más sobresalientes en el sexo masculino y en general en edades avanzadas. Asimismo, con base en diferentes estudios, la evidencia es sugestiva de que este tipo de malignidad está asociada a diferentes factores de riesgo como antecedentes familiares, exposiciones ambientales, entre otros. A pesar de que recientemente se ha visto una estabilización en ambas tasas, sigue siendo un gran problema que afecta la calidad de vida de las personas. Por estas razones se considera de gran importancia el estudio de la carga de la enfermedad y sus diferentes variables y su efecto en la población de Costa Rica.

1.2. REDACCIÓN DEL PROBLEMA CENTRAL: PREGUNTA DE LA INVESTIGACIÓN

Como resultado de las altas tasas relacionadas con la carga de la enfermedad y sus variables, surge la siguiente interrogante:

¿Cuál es la mortalidad y carga de la enfermedad atribuible a linfoma no Hodgkin en Costa Rica 1990 – 2019?

1.3. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.3.1. Objetivo General

- Analizar la mortalidad y carga de la enfermedad atribuible a linfoma no Hodgkin en Costa Rica 1990 – 2019

1.3.2. Objetivos Específicos

- Analizar la incidencia y prevalencia de linfoma no Hodgkin en Costa Rica 1990 – 2019, según sexo y grupo etario.
- Identificar la mortalidad atribuible a linfoma no Hodgkin en Costa Rica 1990 – 2019, según sexo y grupo etario.
- Detallar los años de vida perdidos por muerte prematura atribuible a linfoma no Hodgkin en Costa Rica 1990 – 2019, según sexo y grupo etario.
- Definir los años vividos con discapacidad atribuibles a linfoma no Hodgkin en Costa Rica 1990 – 2019, según sexo y grupo etario.
- Describir los años de vida ajustados por discapacidad atribuible a linfoma no Hodgkin en Costa Rica 1990 – 2019, según sexo y grupo etario.

1.4. ALCANCES Y LIMITACIONES

1.4.1. Alcances de la investigación

Mediante la recolección de datos del Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), la presente investigación permite analizar la mortalidad y carga de la enfermedad secundaria a los linfomas no Hodgkin en Costa Rica durante el periodo de 1999 al 2019 mediante el estudio de las diferentes variables relacionadas, según sexo y grupo etario.

1.4.2. Limitaciones de la Investigación

En términos de obtención de datos generales mediante el Global Burden of Disease Results Tool acerca de las diversas variables en estudio no se presentaron limitaciones ni dificultades. Sin embargo, con respecto a políticas implementadas o guías específicas relacionadas con los linfomas no Hodgkin a nivel nacional, la información era escasa y poco actualizada.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1. MORTALIDAD

La mortalidad es una de las determinantes fundamentales del cambio demográfico de una población. Conocer la mortalidad de una enfermedad es de suma importancia debido a que puede ejemplificar, en términos cuantitativos, el riesgo que representa dicha enfermedad entre personas de diferentes subgrupos de una población. Las tasas de mortalidad también son de ayuda para determinar si un tratamiento ha tenido un mayor o mejor efecto con el paso del tiempo y para medir la gravedad de una enfermedad (Celentano & Szklo, 2019).

Las tasas de mortalidad permiten estandarizar el número de muertes que ocurren diferentes poblaciones o periodos, o por diferentes enfermedades en la misma población. Una tasa bruta de mortalidad es la medida más utilizada para la medición de esta. El numerador representa el número total de muertes en un periodo determinado y el denominador corresponde a la población total de ese periodo (Gerger, 2021).

2.2. PREVALENCIA E INCIDENCIA

Tanto la incidencia como la prevalencia son medidas que funcionan como herramientas para cuantificar la frecuencia de una enfermedad. La prevalencia es el número total de individuos con cierta enfermedad o factor de riesgo durante un periodo determinado; mientras que la incidencia toma en cuenta solo los casos nuevos de una enfermedad en un periodo y en una población específica (Wassermann, 2013).

2.3. CARGA DE LA ENFERMEDAD

Uno de los retos de las organizaciones sanitarias era disponer de una herramienta que pudiera cuantificar el impacto de enfermedades e la salud de la población. La carga de la enfermedad anteriormente consideraba solo la morbimortalidad, sin embargo, en la década de los 60 datan los primeros estudios de una nueva metodología (Ríos, 2019). La carga de la enfermedad puede ser descrita como el impacto de determinado problema de salud sobre una población en específico, lo cual no solo permite comparar las necesidades de salud entre regiones, sino que sirve como una herramienta para la detección temprana de posibles necesidades a futuro.

Este fenómeno puede ser cuantificado mediante dos principales indicadores: los años de vida ajustados por calidad y los años de vida ajustados por discapacidad. Con respecto a los años de vida ajustados por calidad, son un indicador combinado que toma en cuenta tanto la cantidad como la calidad de vida (Cabo, 2018). Por ejemplo, a una persona que goce de un estado de salud perfecto durante un año se le confiere un puntaje de 1 QALY; por el contrario, un paciente con deterioro funcional completo equivale a 0 QALY.

Asimismo, se consideran una herramienta en la valoración del costo beneficio de intervenciones médicas. Dicho indicador es de gran utilidad en la toma de decisiones relacionadas con el financiamiento y rentabilidad de nuevas tecnologías en intervenciones médicas (Barratt et al., s. f.).

Uno de los indicadores más importantes de la carga de la enfermedad son los AVAD (Años de Vida Ajustados por Discapacidad). Estos consistían en la suma de los años perdidos de vida por muerte prematura, que dependen de la esperanza de vida al nacer y la mortalidad; con los años perdidos de vida saludable por incapacidad secundaria a enfermedad o lesión (Evans Meza, 2015).

2.4. GLOBAL BURDEN OF DISEASE

Una de las herramientas en la valoración de la carga de la enfermedad con mayor renombre, es el estudio Global Burden of Disease (GBD). Este se enfoca principalmente en la medición de la mortalidad y discapacidad a nivel mundial por una amplia gama de causas. Dicha iniciativa nace en la década de los noventa como resultado de un informe del Banco Mundial Interamericano sobre el desarrollo mundial, el cual estaba enfocado en la inversión en el sector salud. Inicialmente fue escrito por el BMI y el Dr. Christopher Murray, quien posteriormente se posicionaría como director del Instituto de Métricas y Evaluación de la Salud. El GBD se considera el estudio más completo en relación a una valoración sistemática de los problemas de salud a nivel mundial y en primer estudio abarco 5 grupos etarios en 8 regiones, resultando en estimaciones de mortalidad según sexo, región y edad. En la actualidad, el estudio se actualiza regularmente con la ayuda de la OMS y cuenta con estimaciones sobre la carga de la enfermedad catalogadas según sexo y edad, secundarias a 333 principales causas de mortalidad y discapacidad en 195 regiones. (Institute for Health Metrics and Evaluation, 2014)

2.5. INSTITUTO DE MÉTRICAS Y EVALUACIÓN DE LA SALUD (IHME)

Uno de los entes más relevantes en el área de estadísticas de salud global es el instituto de métricas y evaluación de la salud (IHME), el cual nace en el 2007 financiado inicialmente por la fundación Bill y Melinda Gates y el estado de Washington. El instituto es dirigido por Christopher JL Murray, economista, médico y profesor del departamento de Salud Global de la Universidad de Washington.

El instituto se rige mediante cinco principios principales los cuales son la excelencia científica, el intercambio de conocimientos, colaboración, imparcialidad y la relevancia de las políticas. Su principal objetivo fue proporcionar un panorama de las tendencias en salud global basadas en evidencias e imparciales, para un mejor desarrollo de políticas, investigaciones e inversiones en salud. A través de diferentes investigaciones se busca identificar los principales problemas en salud, así como desarrollar herramientas analíticas que ayuden a la mejora de los sistemas de salud a nivel mundial.

El IHME recopila datos acerca de factores de riesgo y datos de mortalidad relacionados con diversas enfermedades mediante la evaluación de comportamientos epidemiológicos, así como de las medidas tomadas contra algún problema de salud en específico como, por ejemplo; la aplicación de vacunas, exámenes de detección de cáncer, políticas de control contra la malaria, atención prenatal, entre otros. Todas estas herramientas impulsan nuevas investigaciones, por lo cual el instituto creó el Global Health Data Exchange (GHDx), el cual permite un libre acceso a métodos y resultados de estudios realizados por el IMHE y de esta manera busca facilitar su reproductibilidad (*History*, 2014).

2.6. LINFOMA NO HODGKIN

2.6.1. Generalidades sobre los Linfomas

Los linfomas son un grupo heterogéneo de neoplasias malignas originadas en el sistema linfático y reticuloendotelial. Se clasifican en dos grupos, los linfomas Hodgkin que representan un 10% y los linfomas no Hodgkin en un 90%. Estos se derivan de la expansión monoclonal de células T,

células B, células natural killer y sus precursores. Dicha proliferación se da en ubicaciones como bazo, hígado, ganglios linfáticos, sistema digestivo y médula ósea.

Se han identificado más de 60 subtipos de LNH, los cuales se diferencian en función de su origen celular basándose en características morfológicas, inmunofenotípicas y genéticas de las células malignas. Estos subtipos se pueden clasificar según su tasa de progresión en agresivos o de progresión rápida e indolentes de progresión lenta (Vinjamaram, 2021).

2.6.2. Desarrollo Normal de Células B y T

El desarrollo de las células B se presenta a nivel de la médula ósea. Esta se denomina órgano linfoide primario, donde las células B precursoras maduran hasta convertirse en células B inexpertas. Las células B inexpertas abandonan la médula ósea y circulan en la sangre, eventualmente se establecen en los ganglios linfáticos, considerados órganos linfoides secundarios. Cada ganglio linfático tiene células B agrupadas en folículos en la corteza o en la parte externa del ganglio linfático, junto con células T en la para corteza. Las células B se diferencian en células plasmáticas que se encuentran en la médula de los ganglios linfáticos. Estas células liberan anticuerpos o inmunoglobulinas, los cuales se unen a patógenos como bacterias y virus para ayudar a destruirlos o eliminarlos. Varias células inmunitarias, incluidas las células B, tienen proteínas de superficie o marcadores que se denominan grupo de diferenciación (CD).

Las células B se activan cuando encuentra un antígeno que se une a su inmunoglobulina de superficie, algunas de estas células B activadas maduran directamente en células plasmáticas y producen anticuerpos IgM, mientras que otras van al folículo primario de un ganglio linfático y se diferencian en centroblastos. Estos centroblastos forman un centro germinal que se ubica en el

centro del folículo del ganglio linfático y tienen un reordenamiento de sus genes de inmunoglobulina lo que resulta en un cambio de producción de anticuerpos IgM a IgG o IgA.

Dentro del centro germinal, los centroblastos maduran hasta convertirse en centrocitos; que se diferencian en células plasmáticas que van a la médula o células B de memoria que circulan en la sangre y residen en los ganglios linfáticos, el bazo y el tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT).

Por otro lado, el desarrollo de las células T comienza en el timo a partir de precursores que surgen en la médula ósea. En el timo, estas células T precursoras maduran y expresan CD4 en las células T auxiliares o CD8 en las células T citotóxicas, también conocidas como células T supresoras. Las células T maduras circulan en la sangre y se encuentran en la para corteza de los ganglios linfáticos (Brown & Freedman, 2021).

2.6.3. Fisiopatología

En términos generales, los linfomas nacen a partir de una sumatoria de alteraciones a nivel genético y epigenético, las cuales promueven la malignización de las células al alterar oncogenes y genes supresores de tumores. Dichas alteraciones se pueden presentar en diversos grados de maduración de los linfocitos, y el fallo de una respuesta antitumoral, es de los principales mecanismos implicados en la génesis de la patología.

Uno de los componentes más importantes es el complejo mayor de histocompatibilidad tipo 1 y 2 el cual está relacionado con la inmunidad tumoral y se encarga de la presentación de antígenos a células T citotóxicas. Un claro ejemplo de la importancia del CMH son las mutaciones por delección en el gen de la β 2-microglobulina. Este gen codifica una subunidad de ensamblaje del CMH tipo 1 y su alteración conlleva a la una falta de expresión del complejo en la superficie

celular de células neoplásicas. Eso se refleja en un fallo en la respuesta anti tumoral y se ha visto en los linfomas de Hodgkin y en el linfoma difuso de células B grandes (Ortega et al., 2021).

En el caso de los linfomas no Hodgkin, se hace mención a cuatro mecanismos principales contribuyentes a la linfomagénesis; las traslocaciones cromosómicas balanceadas, alteraciones cromosómicas desequilibradas, mutaciones somáticas y modificaciones epigenéticas.

Las traslocaciones cromosómicas balanceadas presentes en el genoma de la mayoría de los linfomas generalmente se encuentran relacionadas con un subtipo de enfermedad; por ejemplo, la traslocación t (11; 14) se asocia con una sobreexpresión de ciclina D1 vista en los linfomas de células del manto. El factor común que tienen todas las traslocaciones cromosómicas relacionadas con el LNH, es la presencia de protooncogenes cerca de los sitios de recombinación. Las alteraciones cromosómicas desequilibradas a menudo se asocian a progresión tumoral y resultados adversos y por lo general se identifican mediante secuenciación del genoma.

Existen algunas mutaciones somáticas que están presentes en todas las células del linfoma lo cual sugiere que son eventos patogénicos tempranos. Se pueden clasificar en las mutaciones somáticas impulsoras que son las principales contribuyentes a la linfomagénesis u otras mutaciones que solo se encuentran en ciertas células del linfoma lo cual es sugestivo de progresión. Por último, se hace mención a las modificaciones epigenéticas las cuales generalmente afectan a los genes reguladores de las modificaciones a nivel de histonas como MLL2, MEF2B, y CREBBP, estos se asocian a la acetilación y consiguiente silenciamiento de genes implicados en la respuesta inmune y señalización de células B (Brown & Freedman, 2022).

En el LNH, generalmente hay mutaciones genéticas en los linfocitos, ya sea en una célula B o una célula T. Dichas mutaciones generan una expansión clonal de células B, T o NK que son el

resultado de una acumulación de lesiones que tienen un efecto en genes supresores o protooncogenes, lo cual altera la muerte celular programada y de esta manera las inmortaliza como células neoplásicas (Vinjamaram, 2021).

2.6.4. Etiología

El desarrollo de los linfomas no Hodgkin se ha asociado a diferentes factores ambientales como fármacos, productos químicos, como los utilizados en la industria de la agricultura y agentes infecciosos. Asimismo, se ha observado que algunos pacientes tratados por linfoma de Hodgkin pueden presentar LNH; Sin embargo, no se conoce si esto es atribuible a la enfermedad en sí o al tratamiento.

Con respecto a la asociación de los LNH y agentes infecciosos; el virus de Epstein – Barr se ha relacionado principalmente con el linfoma de Burkitt. El virus de la hepatitis C genera expansiones de células B clonales, lo cual se observa en el linfoma difuso de células B grandes y el linfoma esplénico de la zona marginal.

La infección por *Helicobacter pylori* se asocia con un mayor riesgo de linfomas del tejido linfoide asociado a la mucosa gástrica. Por último, el virus de la leucemia de células T humanas tipo 1 (HTLV-1), causa una desregulación de citoquinas e induce una estimulación antigénica cónica que resulta en una proliferación descontrolada de células B o T, visto en el linfoma de células T en adultos.

Entre los medicamentos relacionados con un mayor riesgo de desarrollar LNH están los antagonistas del factor de necrosis tumoral, fenitoína y digoxina. Así mismo, los pesticidas, fenoxiherbicidas, solventes, quimioterapia y exposición a la radiación; son factores de riesgo importantes (Sapkota & Shaikh, 2022).

2.6.5. Subtipos

Como se ha mencionado con anterioridad, los linfomas de células B corresponden aproximadamente al 85% de los linfomas no Hodgkin, por lo cual se mencionan los subtipos más comunes de dichas células.

Linfoma Difuso de células B Grandes

Es el subtipo histológico más frecuente de los LNH y representan aproximadamente el 33% de los casos. Está formado por un conglomerado de linfocitos atípicos con un alto índice proliferativo, las cuales expresan antígenos CD9, CD20 y CD79a. Se puede presentar a cualquier edad, sin embargo, se observa más en edades avanzadas.

Linfoma Folicular

Es un tumor formado por linfocitos pequeños y grandes, que crecen siguiendo un patrón de aspecto folicular. Es el segundo subtipo más frecuente y por lo general es de lento crecimiento, sin embargo, algunos pueden tener un comportamiento más agresivo. Se presentan en personas de aproximadamente 60 años. Se caracterizan por la presencia de la proteína anti apoptótica BCL2 y la expresión de la traslocación cromosómica t (14;18).

Linfoma de células del manto

Se considera un linfoma de grado intermedio ya que es de crecimiento rápido y requiere a menudo regímenes quimioterapéuticos más intensivos con o sin trasplante autólogo de células madre. Es más común en el sexo masculino que en el femenino y en general en personas mayores de 60 años. Tiene una supervivencia promedio de 5 a 10 años. Con respecto a su citogenética, el signo

patognomónico es la traslocación t (11;14); además poseen los marcadores CD19, CD20 y CD5 (Jacobson & Longo, 2022).

Linfoma de zona marginal

Son linfomas indolentes y de células pequeñas. Este tipo se clasifica en tres grupos: extra ganglionar de MALT, ganglionar y esplénico. El linfoma extra ganglionar de zona marginal también se conoce como linfoma de tejido linfático asociado con la mucosa (MALT) y se considera el más común de esta familia. Existen linfomas MALT gástricos, los cuales se originan en estómago y están asociados a la infección por *Helicobacter pylori*; y los linfomas MALT no gástricos pueden darse en cualquier lugar fuera del estómago.

Los linfomas ganglionares son poco frecuentes, se limitan a los ganglios linfáticos y son de crecimiento lento. Estos expresan antígenos CD19, CD20 y CD79a en su superficie.

Por último los linfomas esplénicos de zona marginal se descubren como lo dice su nombre, en el bazo, pero también los podemos ver en sangre y médula ósea. Se observan principalmente en ancianos caucásicos y se han asociado a infecciones por virus de la hepatitis C.

Linfoma de Burkitt

Son linfomas agresivos, que pocas veces se observa en los adultos y que tienen mayor predilección por el sexo masculino. Presentan células medianas y se clasifica en endémico, no endémico o esporádico y el asociado a inmunodeficiencia. El linfoma de Burkitt endémico o versión africana, está asociado con la infección por el virus de Epstein – Barr.

La variante no endémica se observa principalmente en Estados Unidos y generalmente inicia como un tumor de gran tamaño a nivel abdominal, aunque también se puede originar a nivel de testículos u ovarios y propagarse al sistema nervioso central (*American Cancer Society*, 2019).

Linfoma linfoplasmocítico y Macroglobulinemia de Waldenstrom

Es un linfoma de células pequeñas poco común y de crecimiento lento. Dichas células se detectan principalmente a nivel de bazo, ganglios linfáticos y medula ósea. Estas al derivarse de los linfocitos B, son capaces de producir grandes cantidades de anticuerpos anormales generalmente de tipo IgM. La presencia del linfoma linfoplasmocítico más IgM detectables en el análisis de sangre, se conoce como macroglobulinemia de Waldenström (*Lymphoma Action*, 2022)

2.6.6. Manifestaciones Clínicas

Las manifestaciones clínicas de esta enfermedad son sumamente variadas y dependen tanto del subtipo histológico como de la evolución del padecimiento. Existen LNH sumamente agresivos y de rápido crecimiento como el linfoma difuso de células B grandes y el linfoma de Burkitt; así como linfomas lentamente progresivos que responden al tratamiento, pero generalmente no son curables con regímenes convencionales.

Existen una serie de signos y síntomas que son de suma importancia en pacientes con sospecha de linfoma no Hodgkin. Uno de los síntomas más característicos son las linfadenopatías periféricas la cuales generalmente son indoloras y firmes, y se observan en más de dos tercios de los pacientes con LNH al momento de la presentación inicial. Se deben detallar diversas características como la localización, duración, extensión y patrón de crecimiento.

Por otro lado, están los síntomas constitucionales o síntomas “B”, como lo es la pérdida de peso mayor al 10 % del peso corporal en los últimos seis meses, sudoración nocturna o fiebre

inexplicable superior a los 38°C. Se debe describir la duración de los síntomas y sus características y tener en cuenta que su presencia puede variar según el subtipo del linfoma no Hodgkin.

Por ejemplo, en pacientes con subtipos agresivos en especial aquellos con compromiso hepático y extra ganglionar, es más común la presencia de síntomas B. En el otro extremo, dichos síntomas son vistos en menor cantidad en pacientes con subtipos indolentes.

Como fue mencionado, los linfomas agresivos, generalmente se presentan de manera aguda o subaguda con una masa de crecimiento rápido y síntomas B. Por otro lado, los linfomas indolentes comúnmente se presentan con linfadenopatías de crecimiento lento, hepatomegalia, citopenias y/o esplenomegalia.

En los casos donde los pacientes presentan linfomas extra ganglionares, las manifestaciones clínicas van a ir de la mano con la localización del tumor. Si se presenta a nivel del sistema gastrointestinal, los pacientes pueden cursar con saciedad temprana, vómitos, anorexia, obstrucción, perforación o hemorragia. Cuando es un linfoma primario de sistema nervioso central, pueden presentar síntomas de focalización neurológica, letargo, cefaleas, convulsiones, parálisis, entre otros. También hay pacientes con presentaciones atípicas como malestar generalizado, prurito, ascitis o fiebre de origen desconocido (Freedman et al., 2022).

2.6.7. Diagnóstico

Inicialmente se debe de realizar una historia clínica exhaustiva y un examen físico minucioso. Se debe de prestar especial atención al bazo, hígado y ganglios linfáticos. En caso de que exista inflamación de algún ganglio, se deben buscar síntomas o signos de infección; lo cual puede resultar en el uso de antibióticos. Si posterior al tratamiento con antibióticos, la inflamación persiste se debe de pensar en un posible linfoma.

El diagnóstico definitivo se realiza mediante una biopsia de ganglios linfáticos. Dicho procedimiento se puede realizar mediante aguja gruesa, aspiración con aguja fina o de manera quirúrgica. Otros métodos diagnósticos que son de gran utilidad son tomografía computarizada, resonancia magnética o una exploración tomográfica por emisión de positrones. También se puede realizar una aspiración y biopsia de medula ósea lo cual ayuda tanto al diagnóstico como a la estadificación de los linfomas. Existen pruebas de biomarcadores específicos del tumor, las cuales son de gran utilidad para la decisión de opciones terapéuticas. Entre estas se menciona la hibridación fluorescente in situ que detecta cambios cromosómicos específicos, una citometría de flujo para analizar las proteínas de superficie de las células tumorales, entre otros (Cancer. Net, 2021).

2.6.8. Estadificación

Posterior al diagnóstico, se deben realizar el estadiaje de la enfermedad, con la finalidad de observar donde se localiza el tumor, su tamaño y si se ha diseminado a otros órganos o no. El conocer esta información permite dirigir el tratamiento y estimar un pronóstico. El sistema de clasificación actual para linfoma no Hodgkin es la clasificación de Lugano, donde las etapas se clasifican con números romanos de I al IV más la letra E a las etapas I y II en caso de que exista afectación extra ganglionar.

En la etapa I, los linfomas se encuentran en un solo ganglio o en un grupo de ganglios adyacentes. Cuando se habla de etapa IE, se dice que el cáncer se encuentra en un área de un solo órgano fuera del sistema linfático.

En una etapa II, el linfoma se encuentra en dos o más grupos de ganglios linfáticos en el mismo lado del diafragma, ya sea superior o inferior. Si este se localiza en un grupo de ganglios linfáticos y en un área de un órgano cercano, se clasifica como IIE.

La etapa III indica un linfoma localizado en ganglios linfáticos en ambos lados del diafragma. Si hay afectación extra ganglionar se denomina IIIE, si existe compromiso esplénico IIIS y si es una etapa IIIS con propagación fuera del sistema linfático recibe la clasificación IIIE + S.

Por último, un linfoma etapa IV, es el que se ha propagado ampliamente a uno o varios órganos fuera del sistema linfático; como medula ósea, hígado o pulmón.

En ocasiones, estas etapas se agrupan en dos grandes categorías, donde los linfomas en etapa I y II se consideran una enfermedad limitada y las etapas III y IV enfermedad avanzada, que también incluye tumores torácicos con un tamaño mayor a los 10 cm o que abarquen 1/3 del ancho del tórax (Der Sarkissian, 2021).

2.6.9. Tratamiento

La atención del cáncer a menudo requiere de un abordaje interdisciplinario y múltiples modalidades terapéuticas. En personas con linfoma no Hodgkin se puede hablar de 4 principales tratamientos: quimioterapia, inmunoterapia, terapia dirigida y radioterapia. Generalmente se requiere de una combinación de estas herramientas para un adecuado tratamiento y en algunos casos se puede considerar un trasplante de células madre hematopoyéticas.

Se deben de tomar en cuenta diversos factores en la elección de uno u otro esquema terapéutico como lo son el tipo y estadio del linfoma, el estado de salud del paciente, los efectos adversos de cada tratamiento, entre otros.

Los esquemas de quimioterapia se consideran el pilar principal en el tratamiento del LNH. Dependiendo del tipo y la etapa en la que se encuentre la enfermedad, se puede utilizar por su cuenta o en combinación con otros métodos; comúnmente se combina con inmunoterapia como el rituximab. Dichos regímenes son cíclicos, donde existen periodos de tratamiento y de descanso, lo cual le permite al cuerpo recuperarse. Comúnmente estos ciclos tienen una duración de varias semanas y se administran de manera extrahospitalaria ya sea vía oral o intravenosa; sin embargo, en pacientes con linfomas en sistema nervioso central, se pueden aplicar medicamentos como metrotexate y citarabina vía intratecal para facilitar su paso al líquido cefalorraquídeo.

Este método puede ser utilizado por sí solo o en combinación con radioterapia, y puede reducir síntomas y mejorar la calidad de vida en pacientes con enfermedad diseminada. Entre los principales efectos adversos de los agentes quimioterapéuticos cabe mencionar úlceras bucales, pérdida de cabello, náuseas, vómitos, diarrea, mayor incidencia de infecciones por depleción de glóbulos blancos, hematomas secundarios a lesiones menores por falta de plaquetas y fatiga y disnea secundarios a disminución de glóbulos rojos (*American Cancer Society, 2018*)

Por otro lado, la inmunoterapia está basada en la potenciación del sistema inmunológico del paciente o en el uso de versiones artificiales de componentes sanos del sistema inmune con el fin de eliminar las células malignas o retrasar su crecimiento. Primeramente, están los anticuerpos monoclonales; estos están diseñados para actuar sobre los antígenos tumorales identificados mediante biopsia del tumor, de esta manera generando una respuesta inmune específica en el huésped. Entre los más relevantes, cabe mencionar a los anticuerpos contra CD20 como el rituximab que se administra de manera intravenosa en un periodo de varias horas; también se puede administrar de manera subcutánea como una inyección de rituximab y hialuronidasa, la cual está

aprobada en pacientes con linfoma difuso de células B, linfoma folicular y leucemia linfocítica crónica.

Otro tipo de inmunoterapia son los fármacos inmunomoduladores como la talidomida, los cuales promueven la liberación del factor de crecimiento de células T (IL-2), lo cual conlleva a una respuesta inmunitaria contra el linfoma (*National Cancer Institute*, 2019).

Dentro de esta categoría, cabe mencionar la terapia de células T con receptores quiméricos de antígenos también conocida como CAR-T. En esta modalidad, las células T son extraídas de la sangre del paciente y alteradas en laboratorio para adicionar receptores específicos, los receptores quiméricos de antígenos; los cuales son capaces de ligarse a proteínas de superficie del linfoma y así generar una respuesta inmunitaria contra este. Posterior a su modificación en el laboratorio, estas se multiplican y se transfunden nuevamente al paciente.

El axi cel o axicabtagene ciloleucel es un tipo de terapia CAR-T utilizado en pacientes con linfomas de células B grandes refractarios a tratamiento inicial con quimioterapia en combinación con inmunoterapia. Tisagenlecleucel o tisa – cel puede implementarse en casos de linfomas de células B grandes secundarios a linfomas foliculares tratados con dos clases de tratamientos sin éxito. El brexucavtagene autoleucel o brexu-cel se aprobó en pacientes con linfoma de células del manto refractario al tratamiento.

La terapia con células T con CAR se ha asociado a efectos adversos severos, por lo cual es aplicada en centros especializados. Entre los efectos secundarios cabe mencionar el síndrome de liberación de citoquinas, donde se presenta una respuesta inflamatoria sistémica ante una liberación abrupta y extensa de dichas proteínas. Pueden cursar con fiebre, fatiga, malestar general, cefalea, taquicardia, hipotensión, disnea, alteración del estado mental, alteración de pruebas de función

hepática, renal y de coagulación. Se debe abordar con soluciones intravenosas, adecuada oxigenación y control de signos vitales, también se puede administrar inmunosupresores como el tocilizumab o corticosteroides para controlar la respuesta inmunitaria (Shimabukuro-Vornhagen et al., 2018). Esta modalidad terapéutica también puede desencadenar alteraciones a nivel del sistema nervioso central y manifestarse con disartria, convulsiones, confusión y alteración del estado de conciencia. Otros efectos secundarios incluyen anemia e infecciones a repetición o graves por depleción de glóbulos blancos.

La radioterapia es un método terapéutico basado en uso de radiación de alta energía para la reducción del tamaño y eliminación de células tumorales. Otra de las modalidades de tratamiento es la radioinmunoterapia donde se utilizan anticuerpos monoclonales radiomarcados los cuales se unen a la célula cancerosa y proporcionan una radiación directa al tumor.

En pacientes determinados, se puede considerar un trasplante de células madre hematopoyéticas, las cuales promueven un reemplazo de la médula ósea enferma por células madre sanas ya sea de un donador o del mismo paciente. Este abordaje puede ser considerado en pacientes con recaídas posteriores al tratamiento y requiere radio y quimioterapia en altas dosis previo a su uso para eliminar la mayor cantidad de células malignas posible (Radiological Society of North America, 2022).

En pacientes con subtipos indolentes se puede optar por un tratamiento expectante si son asintomáticos y cuentan con un buen estado de salud. Incluye un examen físico minucioso, exámenes de laboratorio y pruebas de imagen periódicos (American Society of Clinical Oncology, 2012).

A pesar de ser poco frecuente ya que la mayoría de los casos se encuentran en etapa II o IV al ser diagnosticadas, cuando se trata de una enfermedad limitada, la radioterapia puede considerarse el tratamiento inicial. Esta modalidad provee control a largo plazo e incluso curación en pacientes con linfoma en etapa I. Los linfomas no Hodgkin agresivos limitados, pueden tratarse con radioterapia en combinación con quimioterapia.

En casos de enfermedad avanzada, en etapas II a IV, se considera la quimio inmunoterapia. Asimismo, la radioterapia puede ser de gran utilidad para un tratamiento localizado en casos de enfermedad residual voluminosa y puede disminuir la cantidad de ciclos de quimio inmunoterapia. En pacientes con linfomas de linfocitos B agresivos se opta por un esquema convencional de rituximab, ciclofosfamida, hidroxidaunorrubicina, vincristina y prednisona conocido como R – CHOP. Con dicho esquema se espera una regresión de la enfermedad en un 80% de los casos con una tasa de curación del 60%.

Existen casos especiales como los linfomas primarios de sistema nervioso central y el LNH de células T periféricas, donde se puede optar por trasplante de células madre hematopoyéticas. En los pacientes jóvenes con buen estado de salud se puede realizar un trasplante de células madre autólogas, donde se obtienen las células madre de paciente mediante leucoforesis de sangre periférica y se transfunden nuevamente al paciente posterior a quimioterapia. Si el paciente tiene un alto riesgo de recidiva o ha fallado el trasplante autólogo, se realiza un trasplante alogénico, donde se extraen las células madre de un familiar o un donante no relacionado compatible.

Casos de enfermedad persistente en pacientes con linfoma difuso de células B grandes que han recibido al menos 2 líneas terapéuticas, se puede considerar el tratamiento con células T del receptor de antígeno quimérico (CAR), las cuales son genéticamente modificadas para identificar antígenos tumorales. (Martin & Leonard, 2022)

Régimen R- CHOP

El esquema R-CHOP tiene una duración de 21 días y está compuesto por una combinación de rituximab, ciclofosfamida, hidroxidaunorrubicina, vincristina y prednisona; donde los primeros 4 medicamentos son administrados en el día 1 y la prednisona en los días 1 a 5. Existen ciertos aspectos que se deben de tener en consideración antes y durante el tratamiento con dicho régimen. En general, se asocia un riesgo de emesis moderado del 30 a 90% con el esquema R-CHOP.

Con respecto al rituximab, se menciona profilaxis con paracetamol y difenhidramina con o sin un bloqueador H2 para la prevención de reacciones a la infusión, estas se administran 30 minutos antes de al menos las primeras dos infusiones. El tratamiento con ciclofosfamida se ha visto relacionado con cistitis hemorrágica por lo cual se aconseja una adecuada hidratación (2 a 3 L/día) y micción en estos pacientes.

Cribado y Seguimiento

Es importante considerar el estado basal del paciente antes y durante el tratamiento. En pacientes con disfunción hepática preexistente se requiere un ajuste en las dosis iniciales de ciclofosfamida, doxorubicina y vincristina; y ajustar las dosis de la ciclofosfamida en caso de existir enfermedad renal.

Asimismo, es importante realizar un cribado para hepatitis B y C antes de iniciar el tratamiento con rituximab y considerar terapia antiviral en caso de resultados positivos, esto debido a que se han observado casos de reactivación de la hepatitis B asociada a tratamientos inmunosupresores. La vincristina ha sido asociada a estreñimiento e íleo paralítico por lo cual se puede considerar un régimen profiláctico para el estreñimiento en estos pacientes.

Para un adecuado seguimiento del tratamiento se recomienda realizar un hemograma completo con diferencial y recuento plaquetario por semana durante el tratamiento, así como un panel metabólico completo que incluya función renal, hepática y electrolitos previo a cada ciclo de quimioterapia. También se debe incluir una valoración de la función de eyección del ventrículo izquierdo al inicio del tratamiento para evitar una insuficiencia cardiaca o el empeoramiento de una existente (Natale et al., 2022).

Complicaciones del Tratamiento

Una de las complicaciones a corto plazo más frecuentes asociadas al tratamiento son las infecciones relacionadas con periodos de neutropenia. El porcentaje de neutropenia febril asociado con el régimen R-CHOP es del 10 al 20%. Se hace mención sobre la profilaxis con factores de crecimiento hematopoyético; este debe de ser individualizado y se considera en pacientes de alto riesgo como aquellos con enfermedad avanzada, con estado funcional deficiente, neutropenia preexistente o mayores de 65 años.

Asimismo, los agentes quimioterapéuticos utilizados en el tratamiento de LNH se han asociado con neuropatías, insuficiencia cardiaca, reactivación de infección por hepatitis B, estreñimiento e hiperglicemia. Con respecto a las complicaciones a largo plazo, se mencionan casos de mielosupresión, neuropatías, miocardiopatías y leucoencefalopatía multifocal progresiva (Ortega et al., 2021b).

Complicaciones Asociadas al Linfoma no Hodgkin

Existen complicaciones potencialmente mortales también llamadas emergencias oncológicas asociadas a los LNH. Es de suma importancia reconocerlas en especial en los casos de linfomas agresivos de rápido crecimiento ya que pueden poner en peligro la vida de los pacientes.

Si el linfoma se ubica a nivel de la médula espinal, puede causar una compresión de las estructuras adyacentes y cursar con parestesias, alteraciones motoras y sensitivas e incontinencia. Puede presentarse como una enfermedad pericárdica asociada a malignidad y manifestarse con dolor torácico, hipotensión, disnea y fatiga. En caso de que el tumor llegara a comprimir la vena cava superior puede generar edema, distensión de venas yugulares y plétora facial.

Existe el síndrome de hiperviscosidad, especialmente visto en la macroglobulinemia de Waldenström; donde pueden presentar alteraciones visuales, vértigo, ataxia, accidente cerebrovascular, alteración de la conciencia, entre otros. La presentación de estas emergencias es sumamente variada y pueden presentarse durante el curso de la enfermedad o al momento de su diagnóstico (Freedman et al., 2022).

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

3.1. ENFOQUE DE INVESTIGACIÓN

La presente investigación posee un enfoque de tipo cuantitativo. Este tipo utiliza la recolección de datos con la finalidad de establecer patrones de comportamiento y probar teorías. Se caracteriza porque el investigador plantea un problema de estudio delimitado sobre el fenómeno de interés. A partir del problema de estudio, se construye un marco teórico de donde nacen hipótesis para posteriormente dar paso a la recolección de datos. Esta se fundamenta en la medición de variables o conceptos contenidos en la hipótesis. Es importante tener en cuenta que los datos son el resultado de diferentes mediciones por lo cual deben de representarse de manera numérica y deben de ser analizados de manera estadística.

Los datos acerca de la mortalidad y carga de la enfermedad atribuible a linfoma no Hodgkin en Costa Rica de 1990 – 2019, fueron obtenidos del GBD lo cual permite realizar esta investigación desde un enfoque cuantitativo.

3.2. TIPO DE INVESTIGACIÓN

La presente investigación se puede clasificar como un estudio de tipo descriptivo, ya que tiene como finalidad especificar propiedades o características de personas, comunidades, grupos, objetos o fenómenos que se esté analizando.

Tienen como único propósito la recolección de información, de manera ya sea de manera independiente o colectiva, sobre conceptos o variables y no un análisis como estas se relacionan entre sí. Por ende, mediante la obtención de datos en el GBD, la investigación se limita a la recolección de información necesaria para el estudio acerca de los linfomas no Hodgkin (Collado & Lucio, 2014).

3.3. UNIDADES DE ANÁLISIS U OBJETIVOS DE ESTUDIO

3.3.1. Área de Estudio

El estudio acerca de linfomas no Hodgkin se realiza a nivel nacional en ambos sexos que padezcan dicha patología en Costa Rica durante el periodo de 1990 – 2019.

3.3.2. Fuentes de Información

Fuentes Primarias

Se utilizaron las bases de datos del Global Burden of Disease (GBD), artículos de bases de datos médicas, libros, entre otras fuentes.

Fuentes Secundarias

No se utilizaron fuentes de información secundarias.

3.3.3. Población

La población se está compuesta por la cantidad total de unidades de análisis y la misma debe evidenciarse en números absolutos.

3.3.4. Muestra

En el presente estudio no son necesarias las muestras ni se trabajarán con ellas.

3.3.5. Criterios de Inclusión y Exclusión

Con la finalidad de facilitar el estudio de la muestra seleccionada, se cuentan con condiciones específicas conocidas como criterios de inclusión y exclusión.

Tabla N° 1 Criterios de inclusión y exclusión

CRITERIOS DE INCLUSION	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Presentar linfoma no Hodgkin	Otros tipos de neoplasias hematológicas
Ambos sexos	
Periodo de 1990-2019	

Fuente: Elaboración propia, 2022

3.4. INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Para la recolección de información se utilizó la base de datos del GBD. Esta es de suma importancia ya que permite la medición de la pérdida de salud relacionada con diferentes, lesiones, factores de riesgo y enfermedades. Asimismo, toma en cuenta variables como prevalencia, incidencia y mortalidad de dichas enfermedades, lo cual sirve como herramienta para mejorar tanto los sistemas de salud y como la prevención de diferentes enfermedades.

3.5. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Se puede clasificar el diseño de esta investigación como uno no experimental y subclasificarlo como un estudio longitudinal.

Las investigaciones no experimentales permiten reunir información necesaria para que el estudio a partir de la observación de fenómenos en su ambiente natural para posterior análisis. En estos estudios no se da una manipulación deliberada de las variables independientes, con la finalidad de observar su efecto sobre otras variables. No se generan situaciones, sino que se evalúan situaciones que ya existen. A su vez, se dice que es un estudio longitudinal. En estos estudios se recolectan datos en diferentes puntos del tiempo, lo cual permite llegar a diferentes conclusiones relacionadas con la evolución del fenómeno en estudio. Por ejemplo, el efecto que tienen los linfomas no Hodgkin en la salud de los y las costarricenses.

3.6. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Tabla N° 2. Operacionalización de las variables

Objetivo Específico	Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Dimensión	Indicadores	Instrumento
Analizar la incidencia y prevalencia de linfoma no Hodgkin en Costa Rica 1990 – 2019, según sexo y grupo etario.	<p>Incidencia</p> <p>Prevalencia</p>	<p>La incidencia es la cantidad de casos nuevos de una enfermedad, un síntoma, muerte o lesión que se presenta durante un período de tiempo específico, como un año</p> <p>(Incidencia: MedlinePlus</p>	<p>Número de casos nuevos de linfoma no Hodgkin entre la</p> <p>no Hodgkin entre la población con neoplasias hematológicas en Costa Rica entre 1990 – 2019.</p> <p>Número de casos nuevos de linfoma no Hodgkin entre la</p>		<p>Tasa de incidencia</p> <p>Tasa de Prevalencia</p>	<p>Tasa de incidencia</p> <p>Tasa de prevalencia</p> <p>Global Burden of Disease (GBD)</p>

		<p>enciclopedia médica, 2021).</p> <p>La prevalencia se define como el total de personas en un grupo específico que tienen o tuvieron una enfermedad en específico o la padecieron en un período determinado (Definición de prevalencia, 2011).</p>	<p>población total en Costa Rica entre 1990 – 2019.</p>			
Identificar la mortalidad	Mortalidad	Tasa de muertes producidas en una	Defunciones por linfomas no	Mortalidad	Defunciones	Tasa de mortalidad

<p>atribuible a linfoma no Hodgkin en Costa Rica 1990 – 2019, según sexo y grupo etario.</p>		<p>población durante un tiempo dado, en general o por una causa determinada (Mortalidad. «Diccionario de la lengua española», 2022).</p>	<p>Hodgkin en Costa Rica de 1990 – 2019 entre el total de la población con esta patología.</p>			<p>Global Burden of Disease (GBD)</p>
<p>Detallar los años de vida perdidos por muerte prematura atribuible a linfoma no Hodgkin en</p>	<p>Años de vida perdidos por muerte prematura</p>	<p>Se define una medida basada en el concepto de tiempo perdido secundario al impacto de las enfermedades, lesiones y factores de riesgo en la</p>	<p>Es la diferencia entre la edad de la defunción y la esperanza de vida a dicha edad.</p>	<p>Años de vida perdidos por muerte prematura</p>	<p>Años de vida perdidos por muerte prematura</p>	<p>Global Burden of Disease (GBD)</p>

Costa Rica 1990 – 2019, según sexo y grupo etario.		mortalidad prematura. (Martinez et al., 2019)				
Definir los años vividos con discapacidad atribuibles a linfoma no Hodgkin en Costa Rica 1990 – 2019, según sexo y grupo etario.	Años vividos con discapacidad	Son los años vividos con una condición de salud peor que la considerada normal. (Evans Meza, 2015)	Es la suma de todos los años vividos con discapacidad.	Años vividos con discapacidad	Años vividos con discapacidad	Global Burden of Disease (GBD)

<p>Describir los años de vida ajustados por discapacidad atribuible a linfoma no Hodgkin en Costa Rica 1990 – 2019, según sexo y grupo etario.</p>	<p>Años de Vida Ajustados por Discapacidad</p>	<p>Es un indicador compuesto por el número de años de vida perdidos por muerte prematura y los años de vida vividos con discapacidad (Murray, 1995).</p>	<p>Es la sumatoria de los años de vida perdidos por muerte prematura y los años vividos con discapacidad.</p>	<p>Años de Vida Ajustados por Discapacidad</p>	<p>Años de Vida Ajustados por Discapacidad</p>	<p>Global Burden of Disease (GBD)</p>
--	--	--	---	--	--	---------------------------------------

3.7. ORGANIZACIÓN DE DATOS

Los datos serán expuestos mediante documentos en Excel y gráficos con la información originada de las bases de datos anteriormente mencionadas.

3.8. ANÁLISIS DE DATOS

Para el análisis de los datos se utilizarán diferentes fórmulas como la tasa de mortalidad, cálculo de la carga de la enfermedad mediante los años de vida ajustados por discapacidad, tasa de prevalencia y tasa de incidencia.

Tasa de mortalidad = número de defunciones en un periodo determinado/población total promedio durante ese periodo x10n

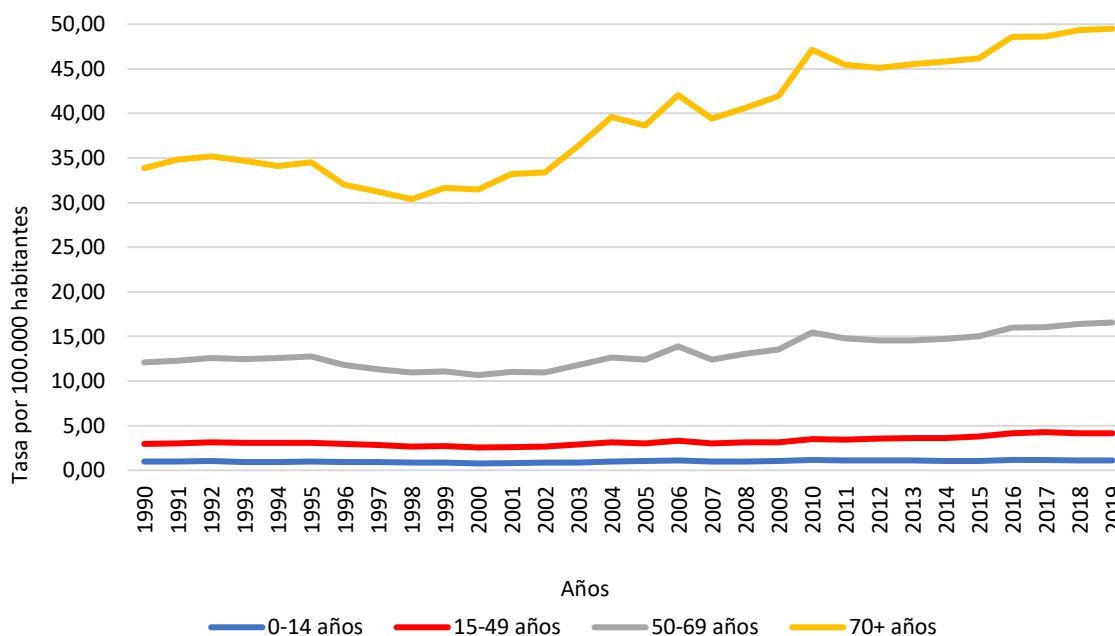
AVAD = años vividos con discapacidad + años perdidos por muerte prematura

Tasa de prevalencia = número de casos existentes en un momento determinado/población expuesta al riesgo x10n

Tasa de incidencia = número de casos nuevos en un momento determinado/población expuesta al riesgo x10n.

CAPÍTULO IV: PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

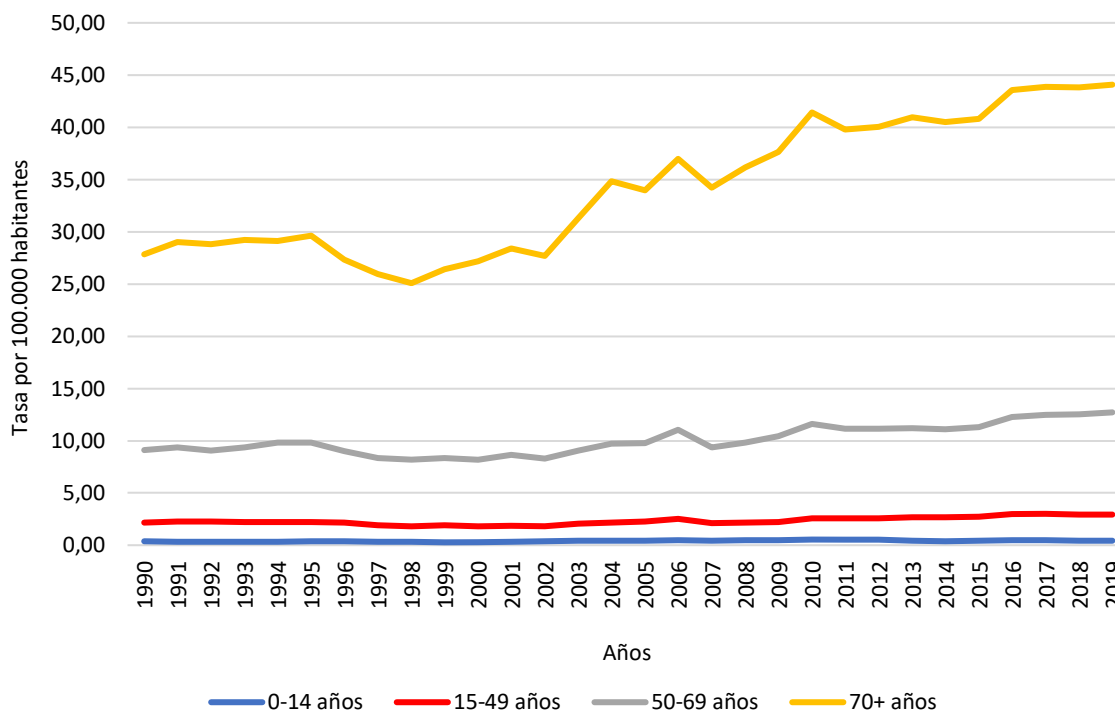
Figura N°1. Tasa de Incidencia por LNH en Costa Rica, según grupo etario en ambos sexos de 1990 a 2019.



Fuente: Elaboración propia con base en datos de la Global Burden of Disease (Institute for Health Metrics and Evaluation, 2019).

Para ambos sexos, la tasa de incidencia de linfoma no Hodgkin según grupos etarios, los datos mayores pertenecen al grupo de 70 + años, donde en el año 2019 se pueden observar 49.48 casos nuevos de LNH por cada 100 000 habitantes. Tanto en mujeres como en hombres de entre los 50 y 69 años, las tasas presentan menor variabilidad alcanzando un valor máximo durante el 2019 con 16.56 casos nuevos por cada 100 000 habitantes. Los pacientes de entre 15 a 49 años documentan sus tasas más altas en el 2017 con 4.27 y para el grupo de 0 a 14 años, se observa un máximo de 1.15 casos nuevos por cada 100 000 habitantes en el periodo del 2016 y 2017.

Figura N° 2. Tasa de Incidencia por LNH en Costa Rica, según grupo etario en el sexo femenino de 1990 a 2019.

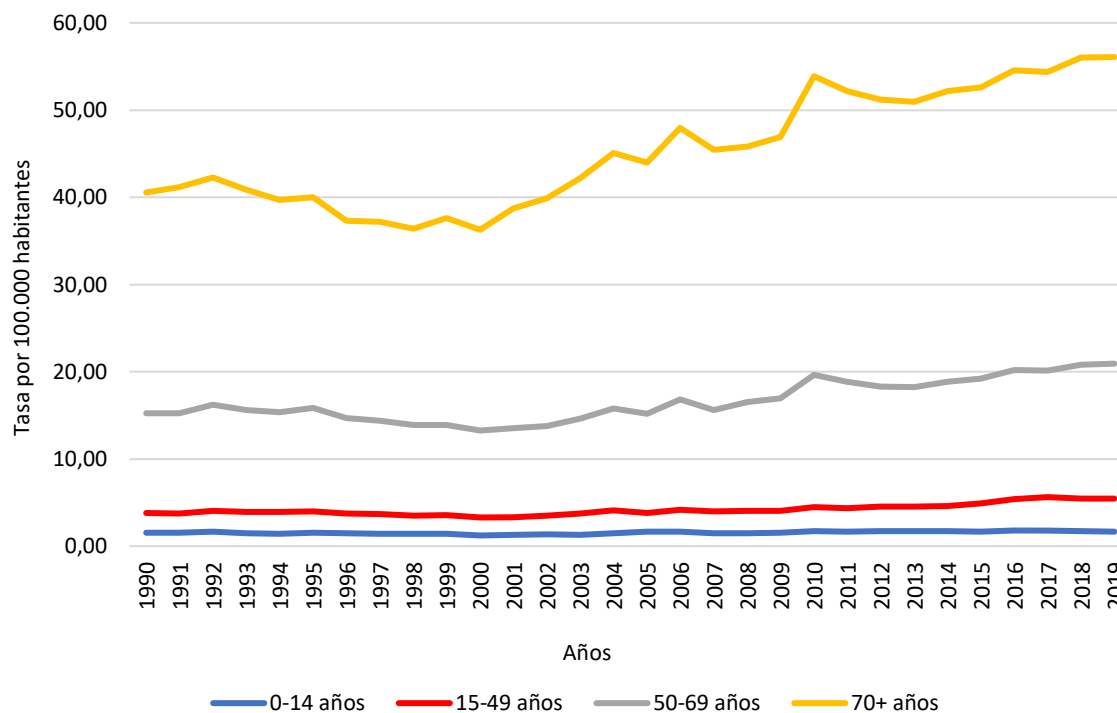


Fuente: Elaboración propia con base en datos de la Global Burden of Disease (Institute for Health Metrics and Evaluation, 2019).

En el presente grafico sobre la tasa de incidencia de Linfoma No Hodgkin en el sexo femenino según grupos etarios, destaca la mayor tasa de incidencia en el grupo de 70 + anos, donde se observa que aparecen 44.08 casos nuevos de LNH por cada 100 000 habitantes en el 2019.

Con respecto a los grupos etarios restantes, en las mujeres de entre los 50 y 69 años, las tasas se mantienen estables con cifras menores a las vistas en el grupo de 70 + años y un valor máximo de 12.71 casos nuevos por cada 100 000 habitantes en el 2019. Las tasas mínimas, se presentan en los grupos etarios de 0 a 14 años y de 15 a 49 años; donde las cifras se mantienen constantes y sin cambios significativos durante el periodo de estudio.

Figura N° 3. Tasa de Incidencia por LNH en Costa Rica, según grupo etario en el sexo masculino de 1990 a 2019.



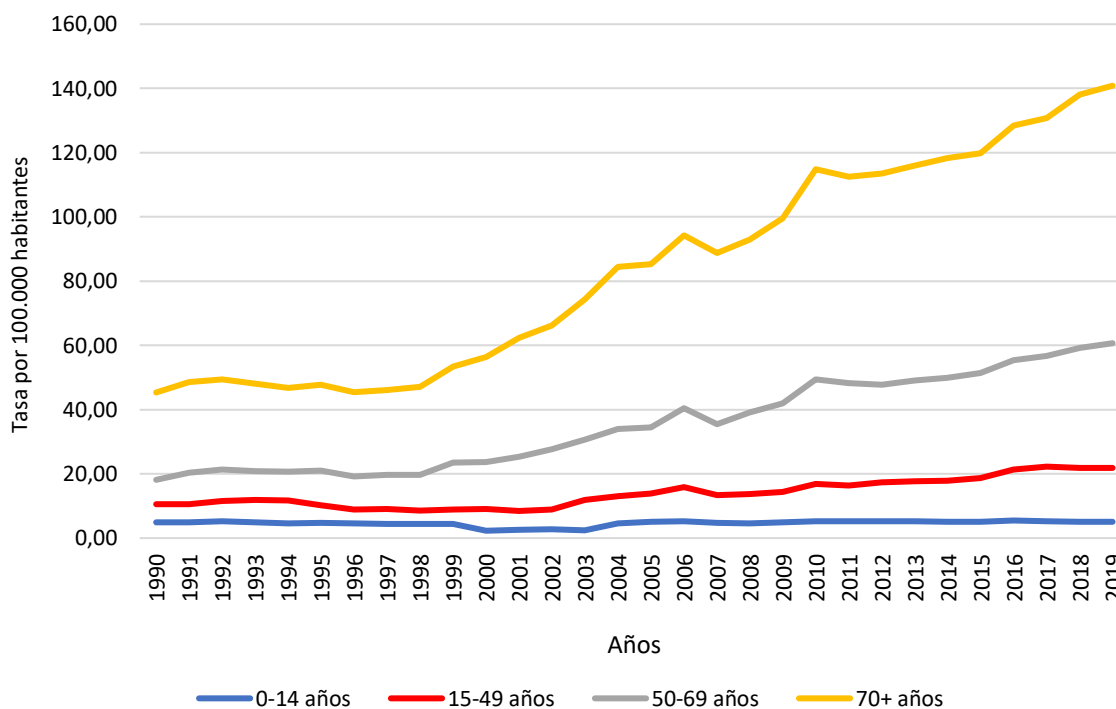
Fuente: Elaboración propia con base en datos de la Global Burden of Disease (Institute for Health Metrics and Evaluation, 2019).

En relación con la tasa de incidencia de linfoma no Hodgkin en el sexo femenino según grupos etarios, destaca la mayor tasa de incidencia en el grupo de 70 + años, donde se documentan 56.08 casos nuevos de LNH por cada 100 000 habitantes para el año 2019.

En mujeres de entre los 50 y 69 años, las tasas se mantienen estables con tasas menores a las vistas en el grupo de 70 + años y una cifra máxima de 20.92 casos nuevos por cada 100 000 habitantes en el 2019. Los valores más bajos se encuentran en los grupos etarios restantes donde las cifras se mantienen constantes y sin cambios significativos durante el periodo de estudio, alcanzando tasas

máximas de 5.46 para el grupo de 15 a 49 años y 1.79 entre los años 2016 y 2017 en pacientes de 0 a 14 años.

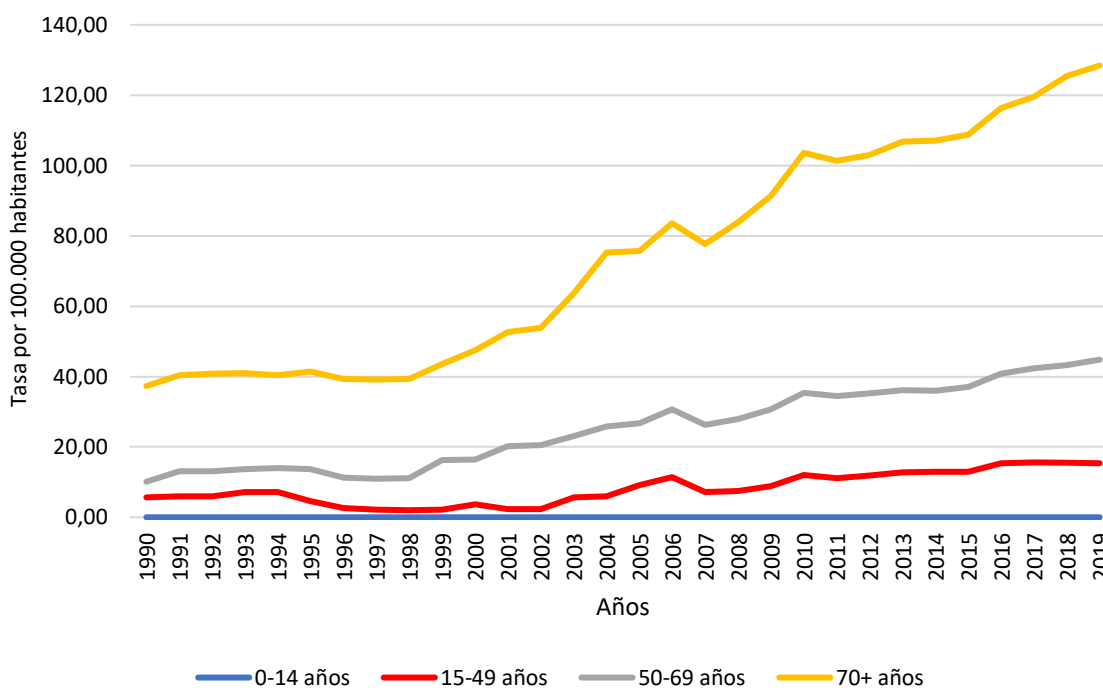
Figura N°4. Tasa de Prevalencia por LNH en Costa Rica, según grupo etario en ambos sexos de 1990 a 2019.



Fuente: Elaboración propia con base en datos de la Global Burden of Disease (Institute for Health Metrics and Evaluation, 2019).

Con respecto a la tasa de prevalencia por linfoma no Hodgkin para ambos sexos, se mantiene una predilección por el grupo etario de mayores de 70; donde se presenta un valor mínimo de 45,38 pacientes con linfoma no Hodgkin en 1996 y a partir de 1998 se observa un incremento importante que alcanza una tasa máxima de 140, 84 en el 2019. En los pacientes de entre 50 a 69 años, existe una prevalencia mínima de 18.14 vista en 1990 y máxima durante el 2019 con 60,67 pacientes con LNH. La menor prevalencia se puede observar en los dos grupos etarios restantes, donde las cifras máximas del grupo entre 15 a 49 años alcanzan las 60.67 durante el 2019 y para los pacientes de entre 0 a 14 años corresponde a una tasa de 5.48 por cada 100 000 habitantes en el 2016.

Figura N°5. Tasa de Prevalencia por LNH en Costa Rica, según grupo etario en el sexo femenino de 1990 a 2019.



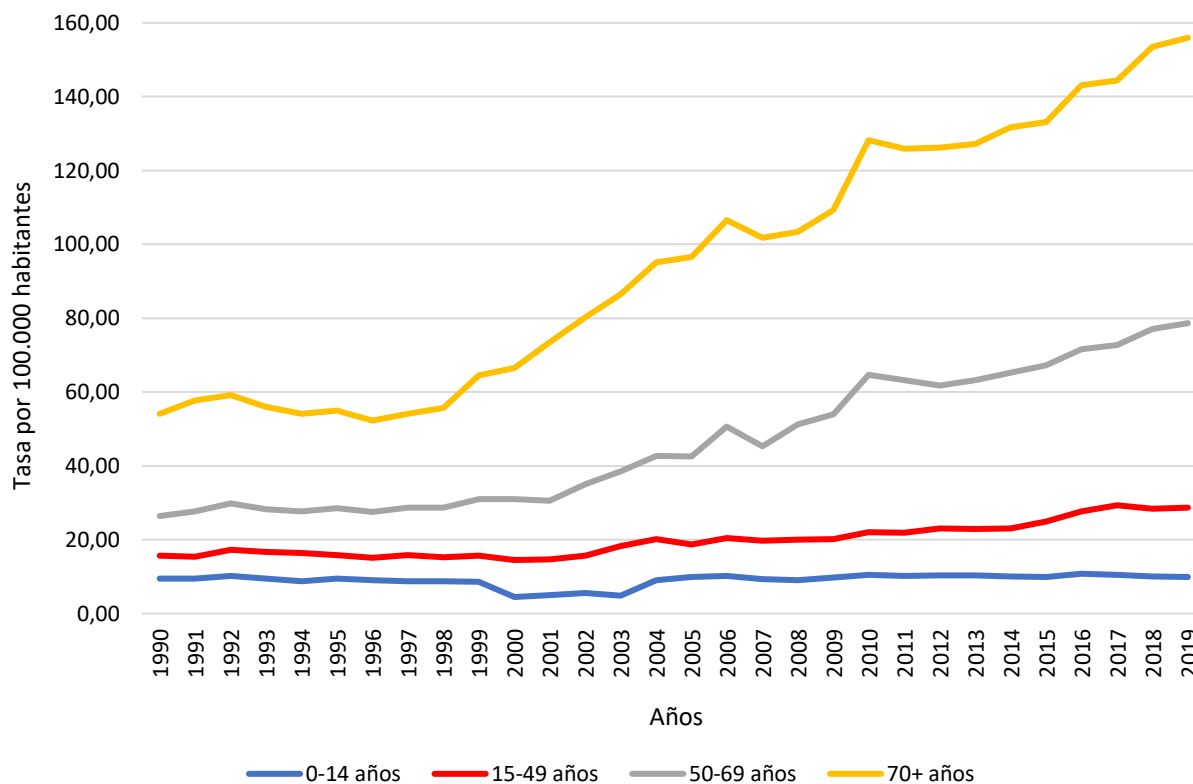
Fuente: Elaboración propia con base en datos de la Global Burden of Disease (Institute for Health Metrics and Evaluation, 2019).

En relación con la prevalencia del LNH en la población femenina, se puede deducir que las mujeres mayores de 70 años presentan tasas mayores en comparación con los grupos etarios restantes. Su valor mas bajo se ubica en 1990 con 37.31 casos de linfoma no Hodgkin por cada 100 000 habitantes, seguido de un incremento importante hasta alcanzar un máximo de 128,44 durante el 2019.

En los grupos de 50 a 69 años y de 15 a 49 años, se observa un comportamiento similar donde aumentan las tasas de manera paulatina a partir de aproximadamente el 2002 llegando a sus valores

más altos de 44,82 en el 2019 y 15,60 en el 2017 respectivamente. Por último, en el grupo de entre 0 a 14 años no se reportan casos durante el período de estudio.

Figura N° 6. Tasa de Prevalencia por LNH en Costa Rica, según grupo etario en el sexo masculino de 1990 a 2019.

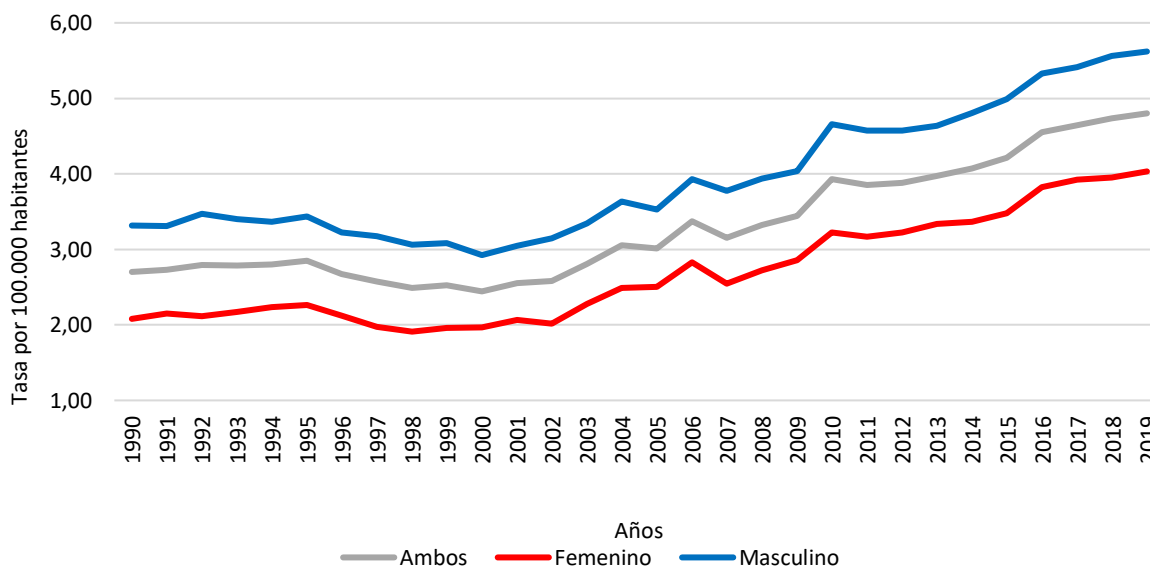


Fuente: Elaboración propia con base en datos de la Global Burden of Disease (Institute for Health Metrics and Evaluation, 2019).

En la población masculina se documenta una tasa de prevalencia máxima de 155.97 pacientes con linfoma no Hodgkin por cada 100 000 habitantes en 2019 y una mínima vista en 1996 con 52.27. En el grupo etario de entre 50 a 69 años, existe una prevalencia mínima de 26.42 vista en 1990 seguida de un aumento estable hasta alcanzar su punto más alto durante el 2019 con 78,66 pacientes con LNH. Las tasas de prevalencia más bajas se pueden observar en los dos grupos etarios restantes, donde las cifras máximas del grupo entre 15 a 49 años alcanzan los 29,32 durante

el 2017 y para los pacientes de entre 0 a 14 años corresponde a una tasa de 10,78 por cada 100 000 habitantes durante el 2016.

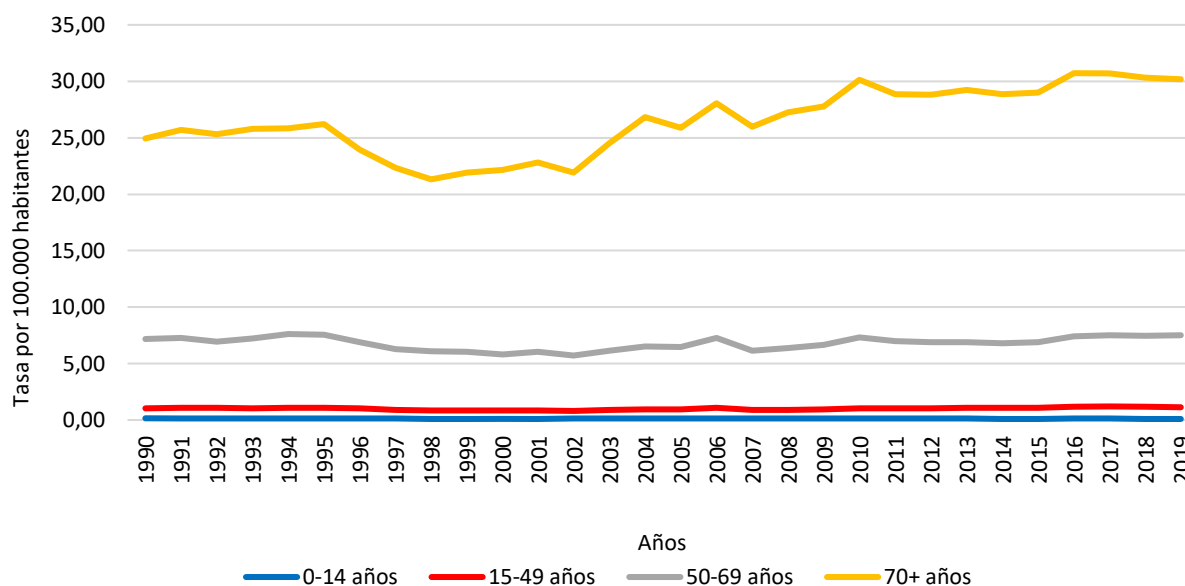
Figura N° 7. Tasa de Mortalidad por LNH en ambos sexos en Costa Rica, en el periodo de 1990 a 2019.



Fuente: Elaboración propia con base en datos de la *Global Burden of Disease (Institute for Health Metrics and Evaluation, 2019)*.

El gráfico anterior representa la tasa de mortalidad en ambos sexos donde inicialmente se puede observar una disminución de 1995 al 2000; seguida de un aumento en la misma a partir del 2001, tanto en hombres como en mujeres. Se evidencia que las tasas más altas se encuentran en el año 2019 en ambos sexos, sin embargo, se ve un predominio por el sexo masculino mostrando las cifras más elevadas durante ese mismo año con una tasa de mortalidad de 5.62 muertes por cada 100 000 habitantes. Por otro lado, en el sexo femenino de igual manera se observa un aumento progresivo a partir del 2000, con la tasa más alta en el 2019 de 4.03 muertes por cada 100 000 habitantes. Como se mencionó, existe una disminución de las cifras de mortalidad en el periodo de 1995 al 2000, con la tasa más baja observada en el sexo femenino con 1.91 muertes por cada 100 000 habitantes en el año 1998.

Figura N° 8. Tasa de Mortalidad por LNH en Costa Rica, según grupo etario en el sexo femenino de 1990 a 2019.

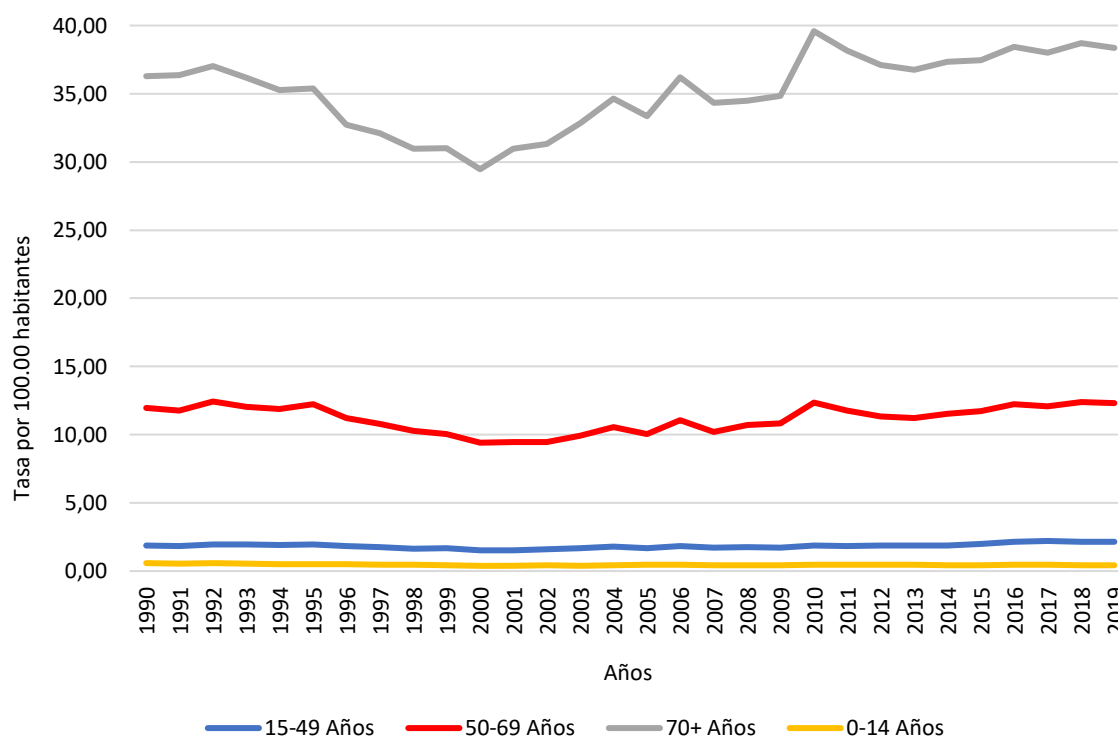


Fuente: Elaboración propia con base en datos de la Global Burden of Disease (Institute for Health Metrics and Evaluation, 2019).

Con respecto a la tasa de mortalidad por Linfoma No Hodgkin en el sexo femenino según grupos etarios, se observa una mortalidad relativamente constante y baja en los grupos de 0 a 14 años y de 15 a 49 años con una cifra más alta de 0.15 y 1.20 muertes por cada 100 00 habitantes en los años 1990 y 2017 respectivamente. En las edades de 50 a 69 años, se presentan cifras más elevadas que los dos grupos anteriormente mencionados, con un poco más de variabilidad y un pico máximo de 7.62 muertes por cada 100 000 habitantes en el año 1994. La tasa de mortalidad más alta se puede evidenciar en las mujeres de 70 + años, donde se presenta una tasa de 30.72 muertes por cada 100 000 habitantes en el año 2016. En este grupo se puede observar que de 1990 a 1995 se mantuvo una mortalidad constante, seguida de una disminución importante hasta el 2002, donde

nuevamente aumentan hasta alcanzar su punto máximo en el 2016. Finalmente, en el periodo de 2016 al 2019, nuevamente se presenta una tasa que va en descenso.

Figura N° 9. Tasa de Mortalidad por LNH en Costa Rica, según grupo etario en el sexo masculino de 1990 a 2019.

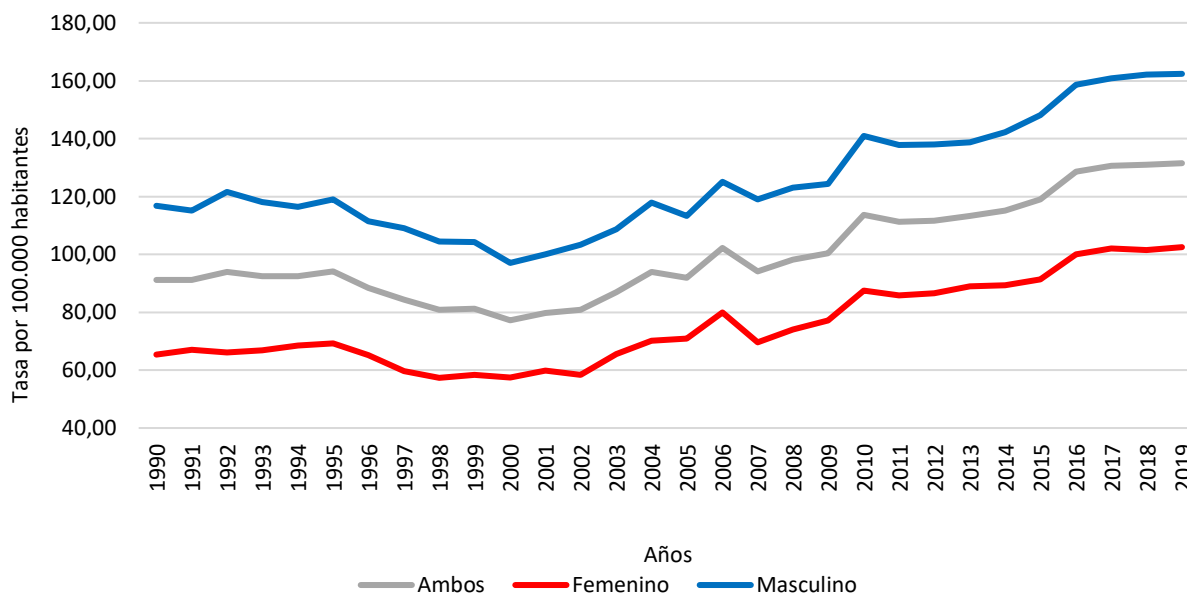


Fuente: Elaboración propia con base en datos de la Global Burden of Disease (Institute for Health Metrics and Evaluation, 2019).

En las tasas de mortalidad secundarias a LNH en el sexo masculino por grupo etario se puede observar la mayor tasa de muertes en el grupo de pacientes mayores a 70 años, donde se documenta una cifra mínima de 29.46 muertes por cada 100 000 habitantes en el 2000 y una máxima de 39.59 en el 2010.

Con respecto al grupo etario de 50-69 años observamos una tasa de mortalidad medianamente estable que se ha mantenido entre las 10 y 15 muertes por cada 100.000 habitantes. Por otro lado, la mortalidad en los grupos etarios de entre 15 a 49 años y 0-14 años es casi nula, con valores máximos de 2.21 en el 2017 y 0.58 en 1990 respectivamente.

Figura N° 10. Años de Vida Perdidos por LNH en ambos sexos en Costa Rica, en el periodo de 1990 a 2019.



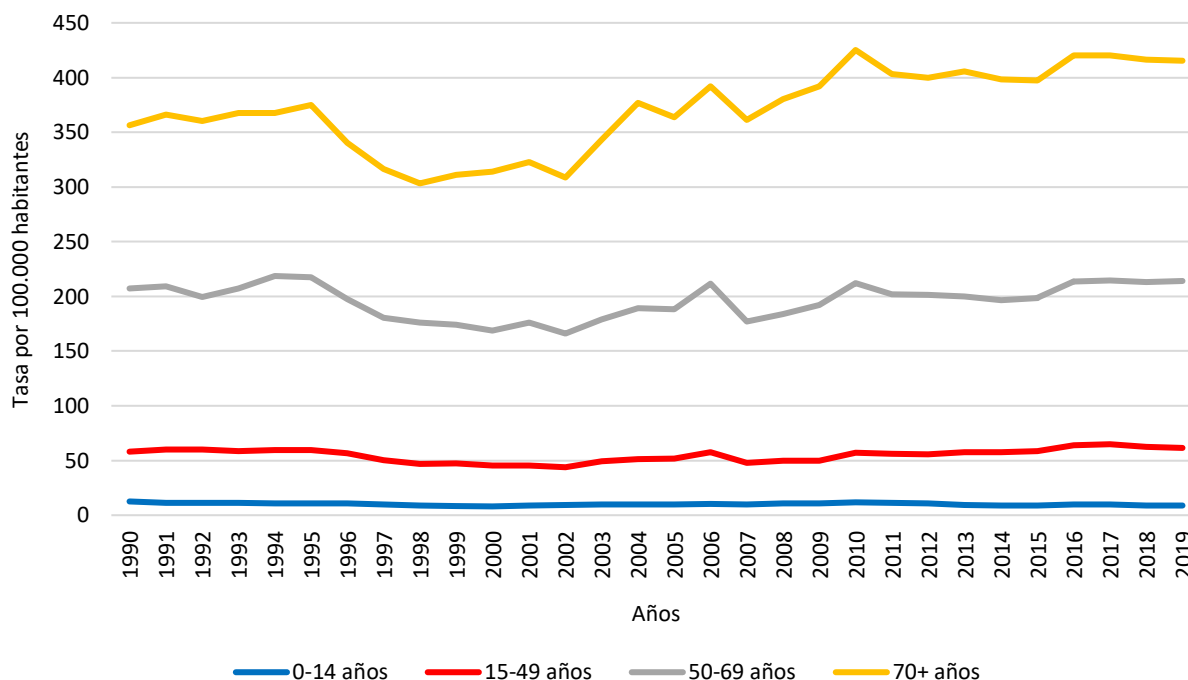
Fuente: Elaboración propia con base en datos de la Global Burden of Disease (Institute for Health Metrics and Evaluation, 2019).

Como se pueden apreciar los datos relacionados a los años de vida perdidos secundarios a LNH. En el sexo masculino, se presenta una disminución en el periodo de 1992 hasta su punto más bajo en el año 2000 con una tasa de 97,05. Esto seguido de un aumento importante hasta su máxima cifra de 162,37 AVPs por cada 100 000 habitantes alcanzada en el 2019.

En cuanto al sexo femenino, sus puntos más bajos oscilaron entre 1997 y 2002, manteniéndose inferior a 60,00 durante todo este periodo. A partir del 2002 inicia un crecimiento constante, a excepción del año 2007, en el que observamos una caída considerable en comparación a su año anterior. Sin embargo, este constante crecimiento nos permite observar el punto más alto en el año 2019 presentando una tasa de 102.50 por cada 100 000 habitantes. Para ambos sexos, se alcanzó

una tasa mínima de 77,21 en el 2000 y un punto máximo de 102,50 por cada 100 000 habitantes en el año 2019.

Figura N°11. Años de Vida Perdidos por LNH en Costa Rica según grupo etario en el sexo femenino de 1990 a 2019.

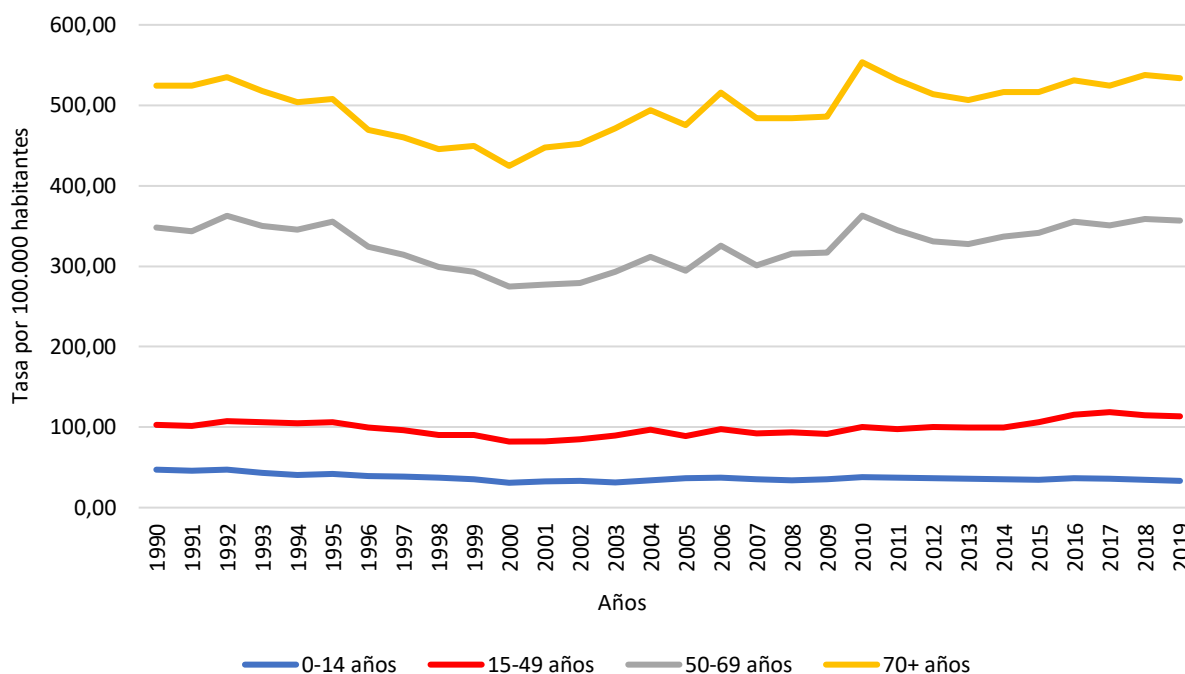


Fuente: Elaboración propia con base en datos de la Global Burden of Disease (Institute for Health Metrics and Evaluation, 2019).

En relación con los años de vida perdidos por linfoma no Hodgkin para el sexo femenino según grupos etarios, se puede observar como las mayores tasas se encuentran en el grupo mayor de 70 años, donde alcanza un máximo de 425,16 AVPs por cada 100 000 habitantes durante el 2010. Seguidamente en el grupo de los 50 a 69 años, se documenta una tasa máxima de 218.62 en 1994 mientras que la mas baja se alcanzo durante el 2002 con una tasa de 166.02 por cada 100 000 habitantes. En los dos grupos restantes de 15 a 49 años y 0 a 14 años, destaca su poca variabilidad con cifras máximas de 64.87 en el 2017 y 12.58 en el año 1990 respectivamente; mientras que los

valores más bajos se observan en 2002 con una tasa de 43.84 para el grupo de entre los 15 y 49 años y en el 2000 con 8.05 por cada 100 000 habitantes.

Figura N° 11. Años de Vida Perdidos por LNH en Costa Rica según grupo etario en el sexo masculino de 1990 a 2019.



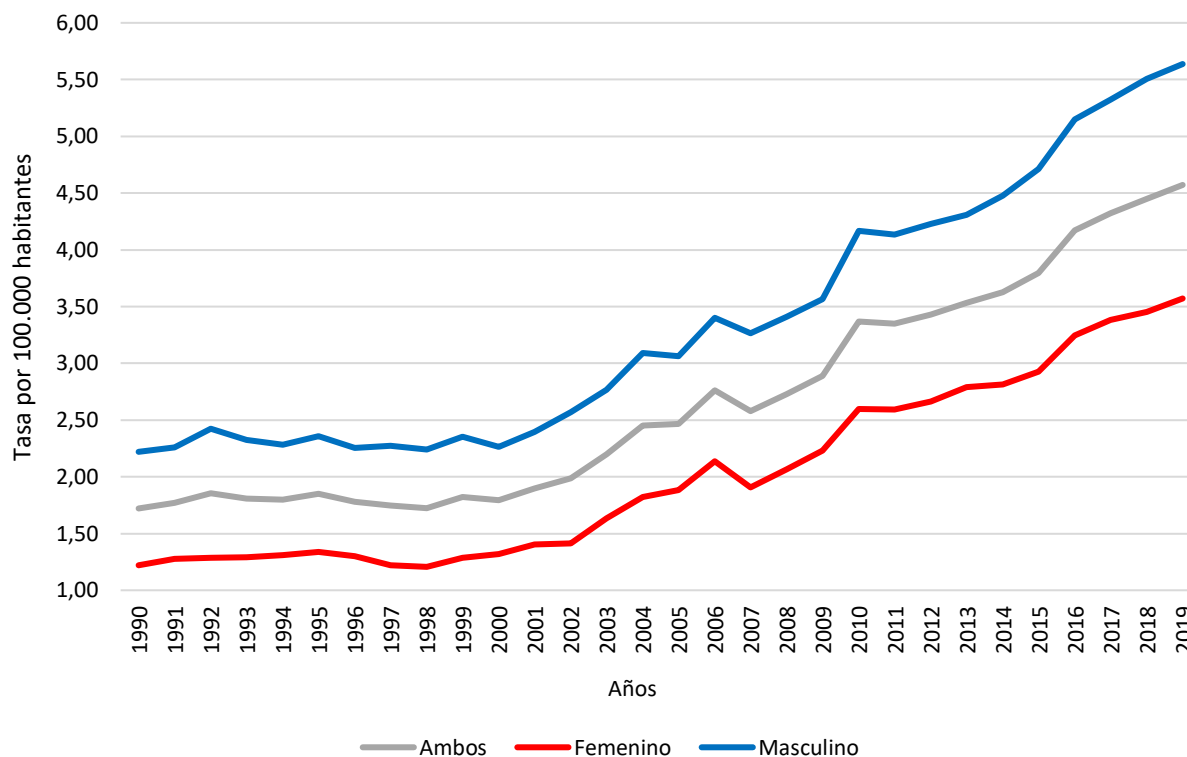
Fuente: Elaboración propia con base en datos de la Global Burden of Disease (Institute for Health Metrics and Evaluation, 2019).

En el sexo masculino se observaron las mayores tasas de años de vida perdidos por linfoma no Hodgkin en la población mayor a 70, alcanzando su punto más alto durante el 2010 con una tasa de 553.56 por cada 100 000 habitantes; por otro lado, las cifras más bajas se documentaron durante el 2000 con una tasa de 424.72.

Los pacientes de entre 50 a 69 años presentaron un comportamiento similar con un valor mínimo de 274.71 durante el 2000 y un máximo de 362.91 una década después. Los pacientes con edades entre los 15 a 49 años tuvieron tasas ubicadas entre los 82.10 en el 2000 y los 118.68 durante el

2017. Por último, el grupo etario restante mantuvo tasas bajas y estables con el valor más alto alcanzado en 1992 con 47.20 AVP por cada 100 000 habitantes.

Figura N° 12. Años Vividos con Discapacidad por LNH en ambos sexos en Costa Rica, en el periodo de 1990 a 2019.

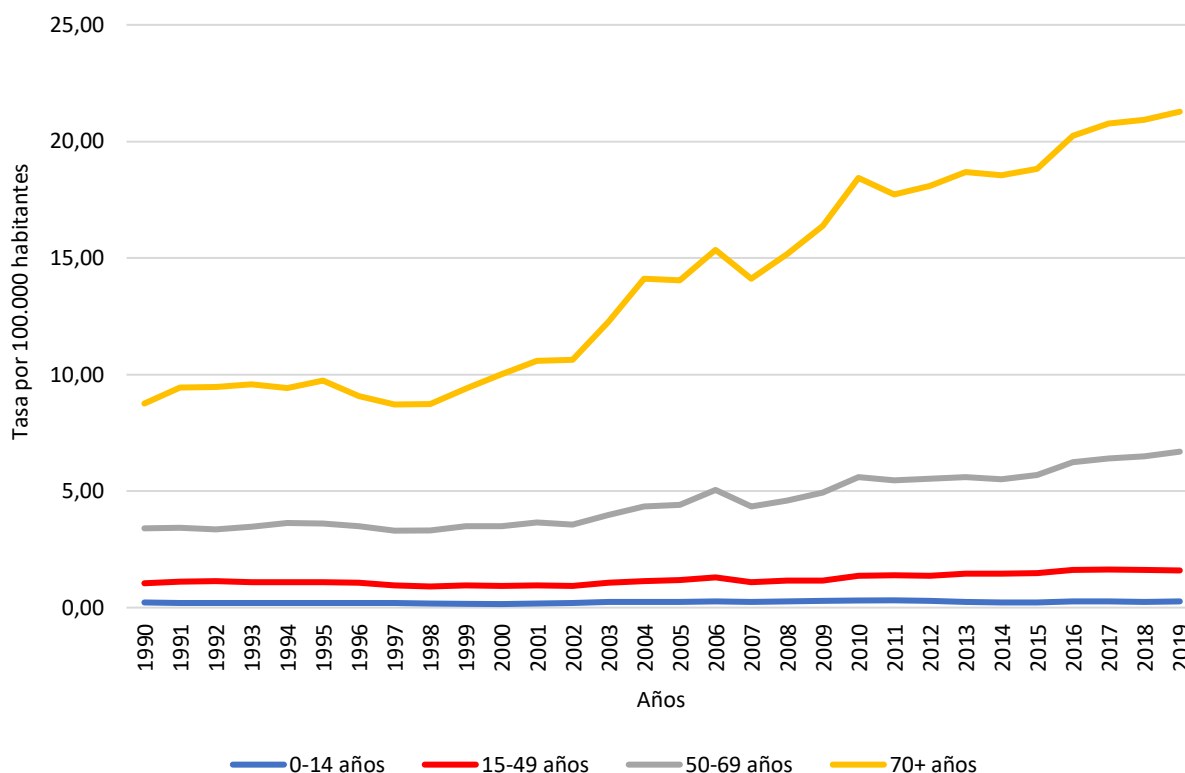


Fuente: Elaboración propia con base en datos de la Global Burden of Disease (Institute for Health Metrics and Evaluation, 2019).

En el presente grafico se puede observar que, en ambos sexos, las tasas de años vividos con discapacidad presentan una tendencia en aumento a partir de 1998. En el sexo masculino se pueden observar las mayores cifras en el 2019, con una tasa de 5.64 AVDs por cada 100 000 habitantes. Al contrario, en el año 1990 se observa un valor de 2.22 como punto mínimo. Para el sexo femenino, se observan tasas de años vividos con discapacidad menores que en hombres, pero con un comportamiento similar. Presentando su cifra más alta en el año 2019 con 3.57 y una mínima de 1.21 por cada 100 000 habitantes en 1998. Con respecto a los datos de ambos sexos, se

documenta una tasa mayor de 4.57 y la cifra menor en los años 1990 y 1998 con una tasa de 1.72 por cada 100 000 habitantes.

Figura N° 14. Años Vividos con Discapacidad por LNH en Costa Rica según grupo etario en el sexo femenino de 1990 a 2019.

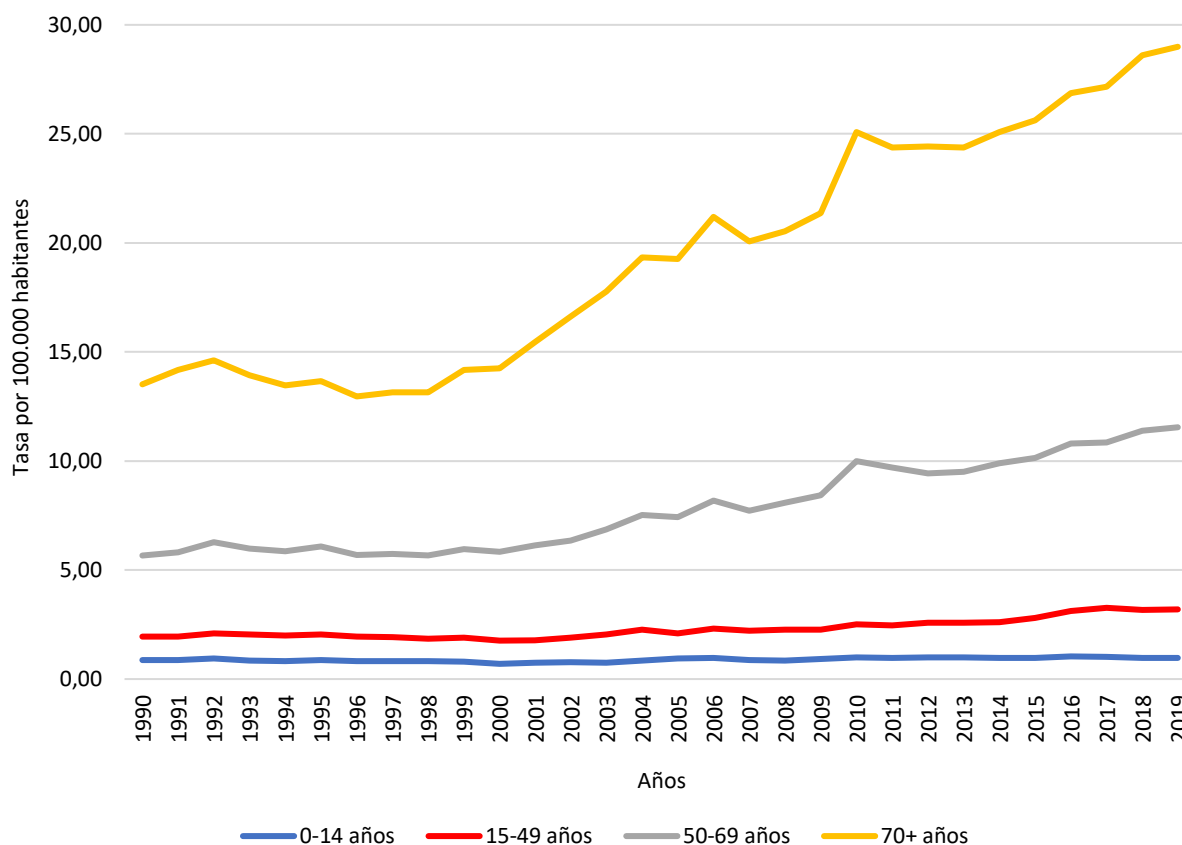


Fuente: Elaboración propia con base en datos de la Global Burden of Disease (Institute for Health Metrics and Evaluation, 2019).

Como se puede observar en el presente gráfico, en el grupo de pacientes mayores a 70 años se ha visto un incremento significativo en las tasas de años vividos con discapacidad por linfoma no Hodgkin. En dicho grupo se observa inicialmente un leve aumento en las tasas, seguido de un periodo de aproximadamente tres años donde las tasas tuvieron una aparente disminución hasta llegar a un mínimo de 8.71 en 1997 y finalmente un crecimiento exponencial, alcanzando una cifra máxima de 21.28 AVDs por cada 100 000 habitantes en el 2019. De la misma manera, en el grupo etario de 50 a 69 años se observa un aumento en las tasas, pero en una menor proporción en

comparación con el grupo anterior, alcanzando una tasa de 6.69 en el mismo año y una mínima de 3.30 AVDs por cada 100 000 habitantes en 1997. Con respecto a los grupos restantes de 15 a 49 años y 0 a 14 años, no presentan cambios significativos; alcanzando una tasa máxima en el 2019 con 1.60 y de 0.31 en el 2010 respectivamente.

Figura N°15. Años Vividos con Discapacidad por LNH en Costa Rica según grupo etario en el sexo masculino de 1990 a 2019.

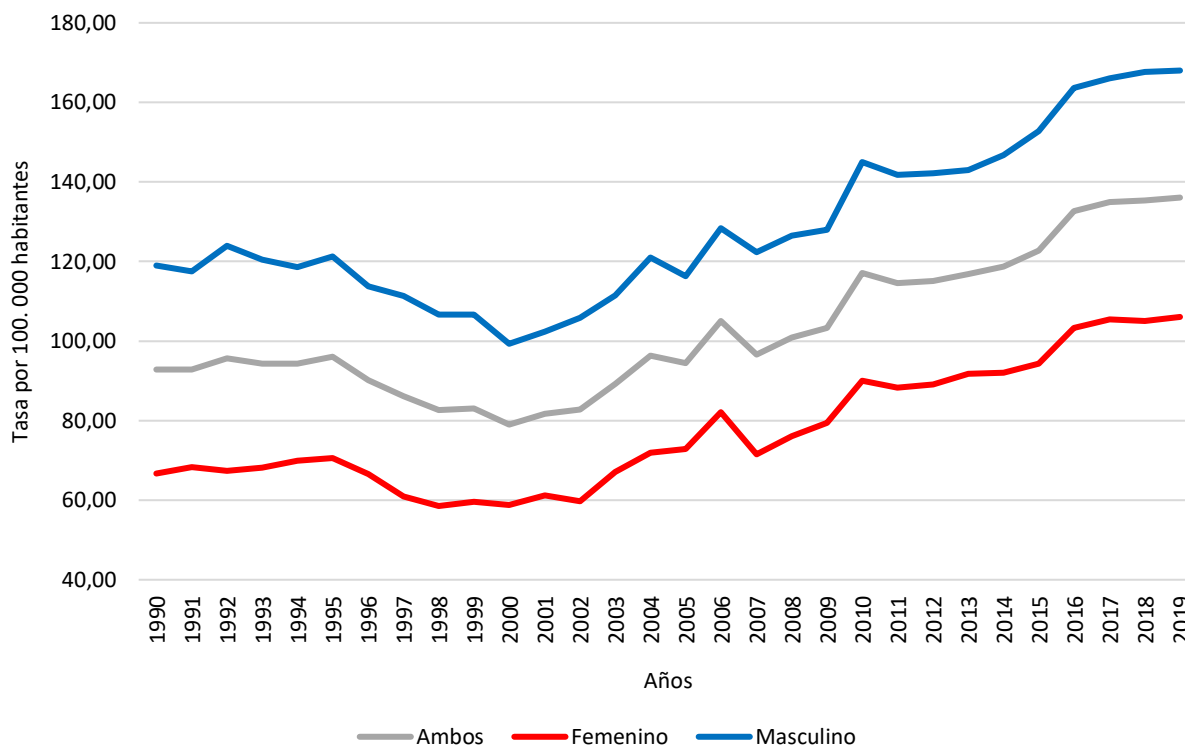


Fuente: Elaboración propia con base en datos de la Global Burden of Disease (Institute for Health Metrics and Evaluation, 2019).

Con el gráfico anterior podemos observar los años vividos con la discapacidad de Linfoma No Hodgkin en el sexo masculino de 1990 a 2019. En este caso el grupo etario de 70+ años es nuevamente el grupo que tiene los números más altos encontrados con un aumento de forma continua llegando a un punto más alto de casi 30 años. Con respecto al resto de edades podemos ver como los primeros dos grupos son los menos afectados llegando a menos de un año en los

registros. En punto medio, pero con un constante aumento vemos el grupo etario de 50-69 años que inicio en 1990 con apenas 5 años, pero ya en 2019 se encuentra en más de 10 años.

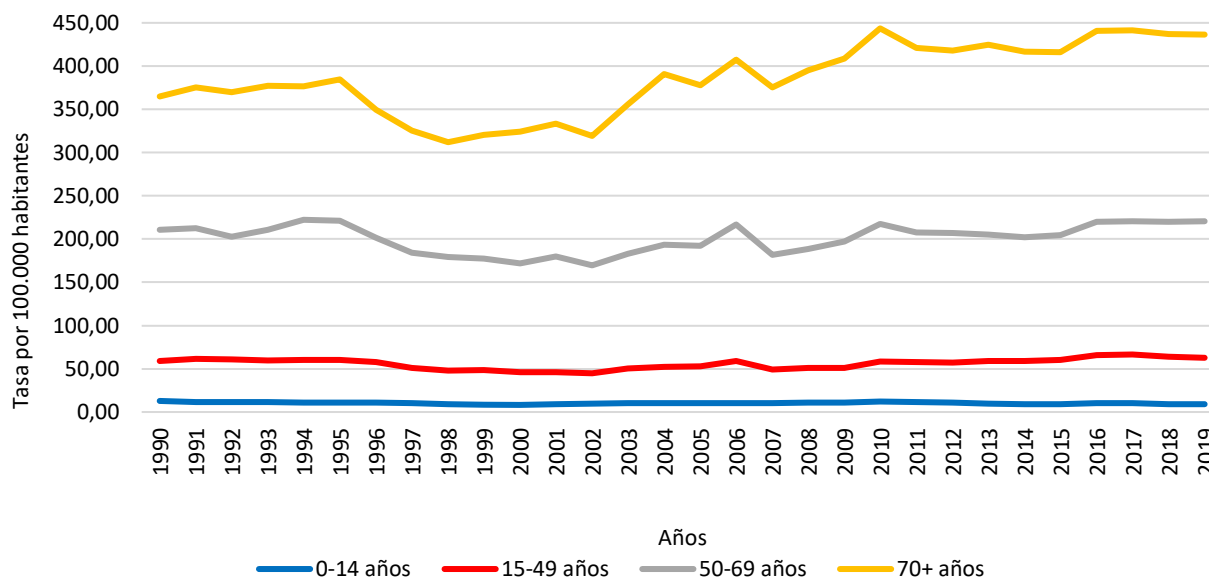
Figura N°16. Años de Vida Ajustados por Discapacidad por LNH en Ambos Sexos en Costa Rica, en el periodo de 1990 a 2019.



Fuente: Elaboración propia con base en datos de la Global Burden of Disease (*Institute for Health Metrics and Evaluation, 2019*).

El grafico anterior, permite deducir que el sexo masculino tiene tasas de años de vida ajustados por discapacidad más altas que el sexo femenino. Se observa que la mayor tasa se encuentra en el periodo del 2019 donde el sexo masculino tuvo una tasa de AVAD de 168.01 por cada 100 000 habitantes. Para el sexo femenino, las cifras más altas se encuentran en el mismo periodo, con una tasa de años de vida ajustados por discapacidad de 106.07 por cada 100 000 habitantes. En ambos sexos se puede observar un comportamiento similar con tendencia al alta. Al contrario, las cifras más bajas se alcanzaron en el año 2000 en hombres y 2002 en mujeres, con tasas de 99.32 por cada 100 000 habitantes y 59.74 por cada 100 000 habitantes respectivamente.

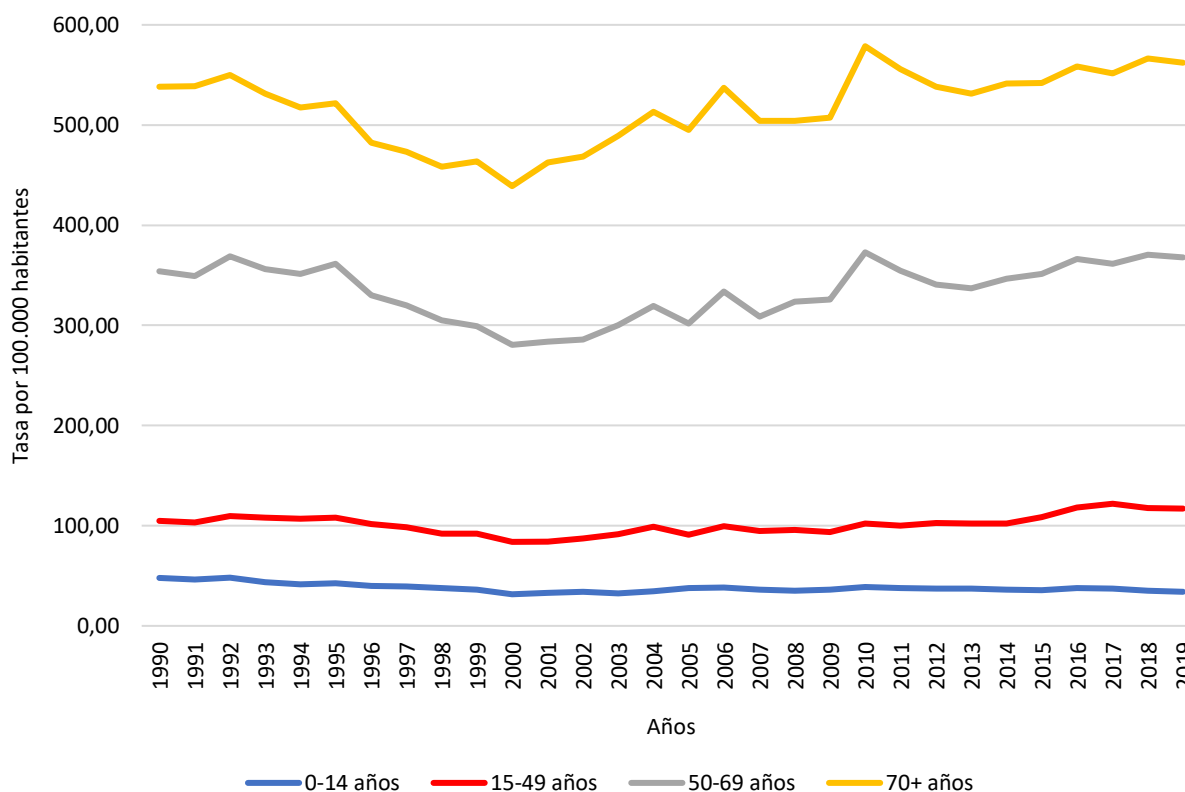
Figura N° 17. Años de Vida Ajustados por Discapacidad por LNH en Costa Rica según grupo etario en el sexo femenino de 1990 a 2019.



Fuente: Elaboración propia con base en datos de la Global Burden of Disease (Institute for Health Metrics and Evaluation, 2019).

En el siguiente gráfico donde se documentan las tasas de años de vida ajustados por discapacidad por LNH, se puede deducir que las mayores cifras se encuentran en la población mayor a los 70 años donde se observa un dato máximo de 443,59 AVADs por cada 100 000 habitantes durante el 2010 y mínimo de 311,99 alcanzado en 1998. Con respecto al grupo de entre los 50 a 69 años, se puede decir que presentan un comportamiento parecido a la población mayor de 70, pero en una escala menor ubicada entre los 150 y 250; con una cifra mínima en el 2002 de 169,59 por cada 100 000 habitantes y una máxima de 222,27 durante 1994. Por otro lado, los dos grupos restantes se encuentran en rangos más bajos, con una variabilidad mínima vista en el grupo de entre 0-14 años, mientras que los pacientes de entre 15- 49 años tienen un valor máximo de 65,61 en el 2016 y una mínima durante el 2002 de 44,79 por cada 100 000 habitantes.

Figura N° 18. Años de vida ajustados por discapacidad por LNH en Costa Rica según grupo etario en el sexo masculino de 1990 a 2019.



Fuente: Elaboración propia con base en datos de la Global Burden of Disease (Institute for Health Metrics and Evaluation, 2019).

En relación con los años de vida ajustados por discapacidad secundario a LNH en hombres, se pueden identificar los valores más altos en el grupo de pacientes mayores de 70 años, con un mínimo de 438.98 durante 2000 seguido de un máximo de 578.65 AVADs por cada 100 000 habitantes alcanzado durante el año 2010.

En el grupo de entre los 50 a 69 años, se observan tasas que oscilan entre los 280.54 como mínimo y 372.91 como punto más alto presentando nuevamente durante el 2010. En los grupos restantes,

se vuelve a observar un comportamiento de mínima variabilidad con un valor más alto de 121.92 en el grupo de 15 a 49 años y de 48.14 en los pacientes de entre los 0-14 años.

**CAPÍTULO V: DISCUSIÓN E INTERPRETACION DE
RESULTADOS**

Como se ha mencionado anteriormente, los linfomas no Hodgkin forman parte de un grupo heterogéneo de neoplasias originadas a partir de tejidos linfoides y que representan aproximadamente un 90% de todos los linfomas. Según datos del GLOBOCAN, Costa Rica cuenta con una de las tasas de mortalidad relacionados con LNH más altas en Centroamérica y Suramérica. En ello radica la importancia de conocer y comprender un poco más acerca del comportamiento epidemiológico, en nuestro país y a nivel mundial, de dicha enfermedad.

Existe una amplia gama de factores asociados con la mortalidad relacionada a linfoma no Hodgkin. A pesar de que, en los pacientes con dicha enfermedad, no se ha logrado identificar una causa específica, se han logrado establecer relaciones con características propias del paciente como el sexo, edad y raza, así como la exposición a ciertas sustancias o virus.

Una de las hipótesis planteadas es la exposición prolongada a carcinógenos, como lo son los agroquímicos, que generan una acumulación de eventos celulares necesarios para el desarrollo de una neoplasia. Un estudio relacionado con cáncer en trabajadores expuestos a herbicidas clorofenoxi y clorofenoles; evidenció como la mortalidad relacionada con LNH aumenta tras un tiempo de exposición a herbicidas mayor a 10 años.(Saracci et al., 1991).

Según datos de un estudio acerca del uso aparente de plaguicidas en la agricultura de Costa Rica; el país se considera el mayor consumidor de plaguicidas a nivel mundial, con un consumo de aproximadamente 51.2 kg por hectárea (Castro, 2022). Asimismo, cabe recalcar que se estima que un 94% de los plaguicidas utilizados a nivel nacional se pueden considerar de alta peligrosidad. Entre estos 58 componentes activos se han asociado a cáncer, de los cuales 42 están prohibidos en la Unión Europea (Pomareda G, 2022). De acuerdo con datos publicados por el Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo, el 8.11% de los casos de Linfoma No Hodgkin se asocian con

la manipulación de plaguicidas, lo cual se puede relacionar con el crecimiento en las tasas de mortalidad relacionadas con dicha enfermedad. (Alvarado Prado et al., 2022)

Una de las características epidemiológicas más relevantes observadas en los resultados y que se mantiene constante con respecto a las diferentes variables estudiadas, es la predilección por el sexo masculino. No solo se evidencian mayores tasas de mortalidad, sino que también de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) por LNH. Como se ha discutido con anterioridad, los AVAD se consideran una medida de carga de la enfermedad que toma en consideración tanto el efecto de una discapacidad en la calidad de vida secundario a una enfermedad, así como una muerte prematura.

En términos generales, la población masculina presenta tasas mayores de años de vida ajustados por discapacidad que la población femenina. Esto puede ser explicado por diversos factores tanto sociales como biológicos. Es importante considerar que las diferencias de entre ambos géneros en relación con las diversas variables de estudio pueden cambiar dependiendo de la región y según tendencias sociales.

A pesar de que los hombres tienen mayores tasas de mortalidad secundarias a enfermedades no transmisibles, son quienes menos acuden a los servicios de salud (OMS, 2019). Este fenómeno influye directamente en una disminución en la detección temprana de síntomas relacionados con LNH lo cual a su vez aumenta tanto la mortalidad como el resto de los indicadores relacionados con la carga de enfermedad. De la misma manera, los hombres son más propensos a la exposición a otros factores de riesgo relacionados con el LNH como el fumado o exposición laboral lo cual va a tener un efecto directo en la incidencia de dicha enfermedad.

En relación con el componente biológico, determinadas diferencias genéticas entre hombres y mujeres pueden explicar una mayor aparición de neoplasias en el sexo masculino. Se dice que "uno de cada dos hombres desarrollará alguna forma de la enfermedad a lo largo de su vida, en comparación con una de cada tres mujeres".

De acuerdo con Andrew Lane, un oncólogo pediatra quien en conjunto con el Broad Institute of Harvard y el MIT realizó un estudio sobre la genética y las leucemias, existen mutaciones en los cromosomas X de hombres con ciertos tipos de leucemias; las cuales afectan el correcto funcionamiento de los genes supresores de tumores, quienes son responsables de contener la división celular descontrolada responsable del cáncer. Lane llegó a la conclusión de que las mujeres cuentan con dos cromosomas X, por ende, dos copias del gen supresor de tumores. Al contrario, los hombres solo cuentan con un cromosoma X quien contiene factores protectores que podrían ser eliminados en caso de que exista una mutación. Sin embargo, existe un fenómeno conocido como inactivación X, donde ciertas células inactivan uno de los dos cromosomas en la mujer. Bajo este principio, las mujeres deberían de tener la misma probabilidad de padecer cáncer; no obstante, se encontró que existen aproximadamente 800 genes en el cromosoma X y alrededor de 50 genes se localizan en el cromosoma inactivo. También se llegó a la conclusión de que muchas de las mutaciones genéticas asociados a ciertos tipos de leucemias se encontraban en genes que seguían su funcionamiento a pesar de encontrarse de cromosomas inactivos. Dichos genes se denominaron EXITS o Escape from X-Inactivation Tumor Suppressors lo cual actúa como un factor protector en la población femenina (O'donnell, 2017).

Existen diferencias hormonales entre hombres y mujeres que afectan el riesgo de desarrollar una neoplasia. Esto se explica principalmente por el papel del estrógeno como factor protector; esta hormona actúa como inmunomodulador y tiene efecto en la división, diferenciación y apoptosis

celular. (Parra, 2019) Entre las funciones del estrógeno, está la inhibición del factor nuclear kappa B (NFkB), el cual modula la transcripción del factor regulador de interferón 4 (IRF4) quien actúa en la diferenciación de células B y T.

Otro aspecto relevante que cabe recalcar es el aumento en las cifras de las diferentes variables epidemiológicas en los grupos etarios de mayor edad. Esto se puede explicar mediante diferentes eventos relacionados con el envejecimiento que predisponen a los pacientes a desarrollar algún tipo de neoplasia. En términos generales, entre más avanzada la edad, mayor la posible suma de alteraciones en la función regulatoria de los oncogenes y los genes supresores de tumores.

En general, el envejecimiento genera cambios en el sistema inmune que disminuyen paulatinamente su funcionamiento, esto se conoce como inmunosenescencia. Entre los cambios principales de la función inmune cabe mencionar la disminución de la proliferación y activación celular, en especial en las células T. Estos cambios dificultan una adecuada respuesta inmune en contra de diversos factores antigénicos, lo cual predispone a la población de edad avanzada a padecer enfermedades. (Saavedra Hernández & García Verdecia, 2014) De la misma manera, con el envejecimiento se disminuye tanto la capacidad celular de reparar alteraciones del ADN como la función telomérica. Los telómeros juegan un papel fundamental en la estabilidad de las secuencias de codificación del ADN, lo cual permite una división celular adecuada sin pérdida genética. Se dice que a partir de los 30 años hay un acortamiento anual del 1% en el segmento terminal de todos los cromosomas, lo cual puede llegar a causar inestabilidad cromosómica que favorece la aparición de neoplasias (Flores Núñez, 2017).

Como se mencionó anteriormente, el estado inmunológico del paciente juega un rol fundamental en la mortalidad, incidencia y prevalencia de los linfomas no Hodgkin. Las enfermedades por inmunodeficiencias ya sean adquiridas o hereditarias se asocian a una mayor incidencia de LNH.

Se ha observado que un porcentaje de los pacientes inmunocomprometidos con linfomas, presentan regresión espontánea de su enfermedad en casos donde el compromiso inmunológico es reversible. Se dice que, en pacientes con necesidad de inmunodepresión crónica secundario a trasplante de órganos, la incidencia de LNH aumenta entre 30 a 50 veces (Chiu & Weisenburger, 2003).

Asimismo, la exposición a diferentes virus puede aumentar el riesgo de padecer linfoma no Hodgkin. Las infecciones por el virus de Epstein Barr tienen una alta prevalencia en la población adulta donde se estima que el 90% de la población adulta en países desarrollados presentan evidencia de una infección previa por dicho agente. Se considera que el virus actúa como un cofactor en el desarrollo de LNH en pacientes inmunocomprometidos. Los linfomas de Burkitt son un claro ejemplo del efecto de este virus en la linfomagénesis. Los pacientes con infección por VEB tienen una mayor posibilidad de presentar una traslocación del gen MYC del cromosoma 8 al cromosoma 14, lo cual lo convierte en un oncogén que se relaciona con la regulación de la proliferación y diferenciación celular (Brady et al., 2008).

En el entorno del compromiso del sistema inmune, el virus de la inmunodeficiencia humana ha demostrado presentar una importante relación con la aparición de linfomas. La asociación entre linfomas e inmunodeficiencia adquirida es ampliamente conocida desde los años ochenta, sin embargo, no hay evidencia que documente que el virus en si es la causa directa de la aparición de los linfomas no Hodgkin (Thandra et al., 2021).

Se considera que la aparición de los LNH en pacientes con VIH está relacionada con el sistema inmune comprometido de estos pacientes. El virus genera una alteración en la función normal de los linfocitos, agotamiento de la población de células inmunes, activación de citocinas inflamatorias e inflamación crónica; todas estas alteraciones resultan en una disfunción en la

respuesta ante virus oncogénicos, como el Virus de Epstein Barr , Virus linfotrópico de células T humanas, entre otros (Re et al., 2019).

Como se puede observar en los resultados, las tasas relacionadas con los años de vida ajustados por discapacidad han presentado un aumento importante a lo largo del periodo en estudio. El grado de discapacidad en estos pacientes es sumamente variable y depende de diferentes factores como el estadio de la enfermedad, las zonas afectadas, el tratamiento recibido y el estado inmune de cada persona. Tanto los síntomas propios de la enfermedad como su tratamiento pueden causar síntomas como debilidad, dificultad respiratoria, náuseas, vómitos, deterioro cognitivo, neuropatías y mayor vulnerabilidad ante infecciones.

De la misma manera, los efectos de esta enfermedad pueden presentarse a nivel psicológico y emocional. El diagnóstico de LNH genera un gran estrés psicológico relacionado con temor e incertidumbre con respecto a su enfermedad, lo cual puede conllevar a cuadros depresivos y de ansiedad. Todos estos factores tienen un efecto directo en el grado de funcionalidad de una persona, así como en su calidad de vida.

Es importante recalcar que no todos los pacientes con diagnóstico de LNH van a padecer de discapacidades severas y su pronóstico depende tanto de características propias del huésped como los subtipos de linfomas, así como el estadio de la enfermedad. Por ejemplo, las personas con subtipos de linfomas más agresivos o en estadios avanzados, tienen un riesgo aumentado de presentar un mayor grado de discapacidad(Øvlisen et al., 2022).

Las causas de mortalidad asociadas a los linfomas no Hodgkin son sumamente variables e incluyen una amplia gama de factores que afectan dicha tasa. Se documenta un aumento en las tasas de mortalidad conforme avanza la edad, así como una predilección por el sexo masculino. Entre la

etiología de las muertes relacionadas con el LNH, está la enfermedad propiamente dicha, seguida por enfermedades del sistema circulatorio y respiratorio, así como por causas infecciosas y parasitosis.

Existe una escala de puntuación del Eastern Cooperative Oncology Group (Escala ECOG), la cual consiste en 6 niveles de funcionalidad que van desde el funcionamiento normal que equivale a 0 puntos hasta la muerte que representa 5 puntos (Pérez Cruz & Acevedo, 2014). Un estudio de cohorte relacionado con las causas primarias de muerte en pacientes con linfoma no Hodgkin demostró que los pacientes con linfomas de células T, personas con LNH y puntuaciones de ECOG de 4, así como presencia de síntomas B se asocia a menores tasas de supervivencia (Mei et al., 2020).

Como se puede observar en los resultados, tanto la incidencia como la prevalencia, ha ido en aumento a lo largo del periodo de estudio. Este fenómeno se podría atribuir a varios factores, entre ellos la detección temprana y los avances en la investigación relacionada con el tratamiento del linfoma no Hodgkin.

Una detección temprana de cáncer no solo mejora las tasas de supervivencia, sino que permite un abordaje adecuado en las etapas iniciales de la enfermedad. Esto a su vez permite utilizar tratamientos más eficaces con un menor grado de agresividad, una menor afectación en la calidad de vida de los pacientes y menores tasas de progresión de la enfermedad. Para lograr una adecuada detección es importante educar a los pacientes sobre la sintomatología propia de la enfermedad para que se logre una captación precoz. Es importante que los pacientes reconozcan síntomas como pérdida de peso, sudoración nocturna, fiebre, cansancio, fatiga malestar general, entre otros; y que consulten lo antes posible (*Kernpharma Biologics*, 2021).

Actualmente existen diversas investigaciones en curso asociadas tanto a la genérica como al tratamiento de esta patología. Para lograr mejorías en el abordaje de dicha enfermedad, es fundamental conocer las bases genéticas de la misma. Una mejor comprensión de los cambios en el ADN de las células de linfoma ha dado lugar a pruebas mejores y más sensibles. Un claro ejemplo de esto es como las pruebas genéticas han permitido la diferenciación entre subtipos de linfoma difuso de células B grandes los cuales presentan diferente pronóstico y respuesta al tratamiento.

En relación con los avances en la terapia contra los LNH, la mayor parte de los estudios están orientados en la búsqueda de nuevas y mejores maneras de tratar esta enfermedad. Como por ejemplo existen nuevas terapias dirigidas que tienen como objetivo la inhibición de la vía de señalización del receptor de células B, la cual controla múltiples funciones celulares que impulsan a diferentes tipos de linfomas no Hodgkin. De la misma manera se ha buscado mejorar la metodología utilizada en la recolección célula para trasplantes de células madre para segregar a las células madre de los últimos rastros de linfoma antes de ser nuevamente trasplantados. Todos estos avances y cambios han contribuido a una mayor detección de la enfermedad lo cual a su vez, tiene un efecto directo en las tasas de incidencia y prevalencia (American Cancer Society, 2020).

CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1. CONCLUSIONES

- La mortalidad atribuible a linfoma no Hodgkin en Costa Rica ha tenido un aumento a lo largo del periodo de estudio, presentando sus mayores tasas durante el año 2019.
- Así mismo, con respecto a las tasas de mortalidad, se evidencio una predilección por el sexo masculino con una tasa máxima durante el año 2019.
- El grupo etario mayormente afectado en términos de mortalidad se encuentra entre los pacientes mayores de 70 años en ambos sexos. Al contrario, la población de entre 0 a 14 años, documento las menores tasas de mortalidad.
- Los años de vida ajustados por discapacidad presentan un comportamiento similar en ambos sexos con cifras máximas alcanzadas en el 2019; sin embargo, con cifras mayores en el sexo masculino.
- Tanto en hombres como en mujeres se presentaron valores máximos de años de vida ajustados por discapacidad en la población mayor a los 70 años.
- Se observó un aumento constante a partir de 1998 en las tasas de años vividos con discapacidad en ambos sexos, con cifras máximas observadas en el sexo masculino y en pacientes mayores de 70 años.
- Se mantiene una tendencia por la población masculina con respecto a los años de vida perdidos atribuibles a linfomas no Hodgkin, presentando sus tasas más altas en el 2019.
- Para ambos sexos, en el grupo etario mayor a 70 años se documentó un leve descenso en las tasas de años de vida perdidos a partir del 2017 en mujeres y 2010 en hombres.
- En términos generales, tanto las tasas de incidencia como prevalencia han presentado un aumento en los últimos años del periodo en estudio y persiste la predilección por los pacientes mayores de 70 años tanto en hombres como en mujeres.

6.2. RECOMENDACIONES

- Promover y mejorar la educación a los pacientes con respecto a los signos y síntomas relacionados con el linfoma no Hodgkin, con la finalidad de una detección temprana y abordaje adecuado para mejorar el pronóstico de la enfermedad.
- Recalcar la importancia del médico general como primer contacto del paciente con el sistema de salud y de cómo se debe tomar cada interacción con el paciente como una oportunidad de educar al mismo en relación con estilos de vida saludables que contribuyan a disminuir factores de riesgo relacionados con la enfermedad.
- Realizar guías o políticas en salud relacionadas con el diagnóstico y tratamiento de linfomas no Hodgkin que contemplen el escenario y la población nacional; orientadas tanto a la población general con fines educativos como a médicos para lograr un manejo apropiado de dicha patología.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alvarado Prado, R., Salazar Ugalde, M., Montero Chaves, Y., & Fallas Valencia, I. (2022). *Diagnóstico de Afectación a la Salud por Uso de Plaguicidas en Costa Rica*.
- American Society of Clinical Oncology. (2012). *Linfoma no Hodgkin—Tipos de tratamiento*. Cancer.Net. <https://www.cancer.net/es/tipos-de-cancer/linfoma-no-hodgkin/tipos-de-tratamiento>
- Barratt, H., Kirwan, M., & Shantikumar, S. (s. f.). *Measures of disease burden (event-based and time-based) and population attributable risks including identification of comparison groups appropriate to Public Health | Health Knowledge*. UK Faculty of Public Health. Recuperado 12 de diciembre de 2022, de <https://www.healthknowledge.org.uk/public-health-textbook/research-methods/1a-epidemiology/measures-disease-burden>
- Brady, G., Macarthur, G. J., & Farrell, P. J. (2008). Epstein-Barr virus and Burkitt lymphoma. *Postgraduate Medical Journal*, 84(993), 372-377. <https://doi.org/10.1136/jcp.2007.047977>
- Brown, J. R., & Freedman, A. S. (2021). *Overview of the pathobiology of the non-Hodgkin lymphomas*. https://www.uptodate.com/uh/remotexs.xyz/contents/overview-of-the-pathobiology-of-the-non-hodgkin-lymphomas?search=Lymphoma%20physiopathology&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3#H4026474
- Brown, J. R., & Freedman, A. S. (2022, Diciembre). *Overview of the pathobiology of the non-Hodgkin lymphomas*. UptoDate.

- Cabo, J. (2018, septiembre 14). *QALY: Años de vida ajustados a la calidad*. <https://acef.cef.es/qaly-a%C3%B1os-vida.html>
- Castro, E. V. (2022). *EL USO DE PLAGUICIDAS EN LA AGRICULTURA EN COSTA RICA*. https://d1qqtien6gys07.cloudfront.net/wp-content/uploads/2022/05/USO-APARENTE-DE-PLAGUICIDAS_MAY22_VF_PRINT.pdf
- Chiu, B. C. H., & Weisenburger, D. D. (2003). An update of the epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Clinical Lymphoma*, 4(3), 161-168. <https://doi.org/10.3816/clm.2003.n.025>
- Collado, C. F., & Lucio, P. B. (2014). *Metodología de la Investigación* (6.^a ed.). McGraw Hill.
- Der Sarkissian, C. (2021, julio 25). *Non-Hodgkin's Lymphoma Stages and Prognosis*. WebMD. <https://www.webmd.com/cancer/lymphoma/non-hodgkins-lymphoma-stages-prognosis>
- Kernpharma Biologics. (2021, diciembre 28). *Diagnóstico temprano del Linfoma No Hodgkin—Signos clínicos*. https://kernpharmabiologics.com/pacientes/linfomayahoraque/blog_linfoma/conoce-la-importancia-del-diagnostico-temprano-del-linfoma-no-hodgkin/
- OMS. (2019). El acceso desigual a los servicios de salud genera diferencias en la esperanza de vida: OMS. <https://www.who.int/es/news/item/04-04-2019-uneven-access-to-health-services-drives-life-expectancy-gaps-who>
- Flores Núñez, D. (2017). *Envejecimiento y cáncer*. 7(3).

- Freedman, A. S., Friedberg, J. W., & Aster, J. C. (2022, mayo 6). *Presentación clínica y evaluación inicial del linfoma no Hodgkin*.
https://www.uptodate.com.uy/remotexs.xyz/contents/clinical-presentation-and-initial-evaluation-of-non-hodgkin-lymphoma?search=non%20hodgkins%20lymphoma&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H2
- Institute for Health Metrics and Evaluation. (2014, abril 18). *GBD History*.
<https://www.healthdata.org/gbd/about/history>
- Institute for Health Metrics and Evaluation. (2019). *GBD Results Tool*.
<https://vizhub.healthdata.org/gbd-results>
- Institute for Health Metrics and Evaluation. (2014, mayo 9). *History*.
<https://www.healthdata.org/about/history>
- National Cancer Institute. (2019, septiembre 24). *Inmunomoduladores*.
<https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/inmunoterapia/inmunomodulador>
- Jacobson, C. A., & Longo, D. L. (2022). Linfoma no Hodgkin. En J. Loscalzo, A. Fauci, D. Kasper, S. Hauser, D. Longo, & J. L. Jameson (Eds.), *Harrison. Principios de Medicina Interna, 21e* (Vol. 1-Book, Section). McGraw-Hill Education.
accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?aid=1192777493
- Cancer.Net. (2021, marzo). *Linfoma no Hodgkin: Diagnóstico*.
<https://www.cancer.net/es/tipos-de-cancer/linfoma-no-hodgkin/diagnostico>

- Lymphoma Action. (2022, mayo 31). *Lymphoplasmacytic lymphoma and Waldenström's macroglobulinaemia*. <https://lymphoma-action.org.uk/types-lymphoma-non-hodgkin-lymphoma/lymphoplasmacytic-lymphoma-and-waldenstroms-macroglobulinaemia>
- Martin, P., & Leonard, J. P. (2022, mayo). *Linfomas no Hodgkin—Hematología y oncología*. Manual MSD versión para profesionales. <https://www.msdmanuals.com/es-cr/professional/hematolog%C3%ADa-y-oncolog%C3%ADa/linfomas/linfomas-no-hodgkin>
- Martinez, R., Soliz, P., Caixeta, R., & Ordunez, P. (2019). Reflection on modern methods: Years of life lost due to premature mortality—a versatile and comprehensive measure for monitoring non-communicable disease mortality. *International Journal of Epidemiology*, 48(4), 1367-1376. <https://doi.org/10.1093/ije/dyy254>
- Mei, M., Wang, Y., Song, W., & Zhang, M. (2020). Primary Causes of Death in Patients with Non-Hodgkin's Lymphoma: A Retrospective Cohort Study. *Cancer Management and Research*, 12, 3155-3162. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S243672>
- Murruy, C. J. L. (1995). *Cuantificación de la carga de enfermedad: La base técnica del cálculo de los años de vida ajustados en función de la discapacidad*. <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/15608/v118n3p221.pdf?sequence=1>
- Natale, J., Brenner, T., & Duggal, S. (2022). *Treatment protocols for lymphoma*. https://www-uptodate-com-uh.knimbus.com/contents/treatment-protocols-for-lymphoma?search=lymphoma%20treatment&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2

- O'donnell, E. (2017, febrero 9). *Why Is Cancer More Common in Men?* Harvard Magazine. <https://www.harvardmagazine.com/2017/03/why-is-cancer-more-common-in-men>
- Ortega, J. P. G., Bracho, J. R. G., Benavides, R. E. O., Castro, J. J. Q., Cajas, J. I. P., Maita, E. G. V., Riera, D. P. P., Sumba, D. E. P., & Ortiz, D. P. G. (2021a). *Linfoma de Hodgkin y no Hodgkin: Desde una perspectiva molecular, diagnóstica y terapéutica*. <https://doi.org/10.5281/ZENODO.5041145>
- Øvlisen, A. K., Jakobsen, L. H., Kragholm, K. H., Nielsen, R. E., de Nully Brown, P., Dahl-Sørensen, R. B., Frederiksen, H., Mannering, N., Josefsson, P. L., Ludvigsen Al-Mashhadi, A., Jørgensen, J. M., Dessau-Arp, A., Clausen, M. R., Pedersen, R. S., Torp-Pedersen, C., Severinsen, M. T., & El-Galaly, T. C. (2022). Mental health among patients with non-Hodgkin lymphoma: A Danish nationwide study of psychotropic drug use in 8750 patients and 43 750 matched comparators. *American Journal of Hematology*, 97(6), 749-761. <https://doi.org/10.1002/ajh.26538>
- Parra, A. I. R. (2019). *Terapia hormonal en la menopausia y cánceres diferentes al cáncer de mama. Riesgos y beneficios*. 25.
- Pérez Cruz, P. E., & Acevedo, F. (2014). *Escalas de estado funcional (o performance status) en cáncer*. 25(3), 219-226.
- Pomareda G, F. (2022, mayo 18). *PNUD: Costa Rica usa hasta 8 veces más plaguicidas que los demás países OCDE de América* • *Semanario Universidad*. <https://semanariouniversidad.com/pais/pnud-costa-rica-usa-hasta-8-veces-mas-plaguicidas-que-los-demas-paises-ocde-de-america/>

- American Cancer Society. (2020). *¿Qué avances hay en la investigación y el tratamiento del linfoma no Hodgkin?* <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/linfoma-no-hodgkin/acerca/nuevas-investigaciones.html>
- Radiological Society of North America. (2022). *Tratamiento de linfoma.* <https://www.radiologyinfo.org/es/info/lymphoma-cancer-therapy>
- Re, A., Cattaneo, C., & Rossi, G. (2019). Hiv and Lymphoma: From Epidemiology to Clinical Management. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, *11*(1), e2019004. <https://doi.org/10.4084/MJHID.2019.004>
- Saavedra Hernández, D., & García Verdecia, B. (2014). Inmunosenescencia: Efectos de la edad sobre el sistema inmune. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, *30*(4), 332-345.
- Sapkota, S., & Shaikh, H. (2022, mayo 1). *Linfoma No Hodgkin*. National Library of Medicine. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559328/>
- Saracci, R., Kogevinas, M., Bertazzi, P. A., Bueno de Mesquita, B. H., Coggon, D., Green, L. M., Kauppinen, T., L'Abbé, K. A., Littorin, M., & Lynge, E. (1991). Cancer mortality in workers exposed to chlorophenoxy herbicides and chlorophenols. *Lancet (London, England)*, *338*(8774), 1027-1032. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)91898-5](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)91898-5)
- Shimabukuro-Vornhagen, A., Gödel, P., Subklewe, M., Stemmler, H. J., Schlöber, H. A., Schlaak, M., Kochanek, M., Böll, B., & Von Bergwelt-Baildon, M. S. (2018). Cytokine release syndrome. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, *6*(1), 56. <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0343-9>

- Thandra, K. C., Barsouk, A., Saginala, K., Padala, S. A., Barsouk, A., & Rawla, P. (2021). Epidemiology of Non-Hodgkin's Lymphoma. *Medical Sciences (Basel, Switzerland)*, 9(1), 5. <https://doi.org/10.3390/medsci9010005>
- American Cancer Society. (2019, Enero). *Tipos de linfoma de células B*. <https://www.cancer.org/es/cancer/linfoma-no-hodgkin/acerca/linfoma-de-celulas-b.html>
- American Cancer Society. (2018). *Tratamiento del linfoma no Hodgkin*. <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/linfoma-no-hodgkin/tratamiento.html>
- Vinjamaram, S. (2021). *Non-Hodgkin Lymphoma (NHL): Practice Essentials, Background, Pathophysiology*. <https://emedicine.medscape.com/article/203399-overview#a2>

GLOSARIO Y ABREVIATURAS

GLOSARIO

AVAD: Años de Vida Ajustados por Discapacidad

AVD: Años vividos con discapacidad

AVP: Años de vida perdidos por mortalidad prematura

CMH: Complejo Múltiple de Histocompatibilidad

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

GBD: Global Burden of Disease

GLOBOCAN: Global Cancer Observatory

IHME: Instituto de Métricas y Evaluación de la Salud

LNH: Linfoma No Hodgkin

MALT: Linfoma de tejido linfático asociado con la mucosa

QALY: Años de vida ajustados por calidad

VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana

ANEXOS

ANEXO 1: DECLARACION JURADA

Yo María Valeria Venegas Chaves, cédula de identidad número 2 0788 0057, en condición de egresada de la carrera de Medicina y Cirugía de la Universidad Hispanoamericana, y advertida de las penas con las que la ley castiga el falso testimonio y el perjurio, declaro bajo la fe del juramento que dejo rendido en este acto, que mi trabajo de graduación, para optar por el título de Licenciatura de Medicina y Cirugía titulado “Mortalidad y Carga de la Enfermedad Atribuible a Linfoma No Hodgking en Costa Rica 1990 – 2019” es una obra original y para su realización he respetado todo lo preceptuado por las Leyes Penales, así como la Ley de Derechos de Autor y Derecho Conexos, número 6683 del 14 de octubre de 1982 y sus reformas, publicada en la Gaceta número 226 del 25 de noviembre de 1982; especialmente el numeral 70 de dicha ley en el que se establece: “Es permitido citar a un autor, transcribiendo los pasajes pertinentes siempre que éstos no sean tantos y seguidos, que puedan considerarse como una producción simulada y sustancial, que redunde en perjuicio del autor de la obra original”. Asimismo, que conozco y acepto que la Universidad se reserva el derecho de protocolizar este documento ante Notario Público. Firmo, en fe de lo anterior, en la ciudad de San José, el 14 de Junio de 2023.

María Valeria Venegas Chaves



ANEXO 2: CARTA DE TUTOR

San José, 17 de junio, 2023

Dirección de registro
Universidad Hispanoamericana
Presente

La estudiante Valeria Venegas Chaves, cédula de identidad número 2 0788 0057, me ha presentado, para efectos de revisión y aprobación, el trabajo de investigación: "Mortalidad y Carga de la Enfermedad Atribuible a Linfoma No Hodgking en Costa Rica 1990 – 2019", el cual ha elaborado para optar por el grado académico de Licenciatura en Medicina y Cirugía.

He verificado que se han incluido las observaciones y hecho las correcciones indicadas, durante el proceso de tutoría y he evaluado los aspectos relativos a la elaboración del problema, objetivos, justificación; antecedentes, marco teórico, marco metodológico, tabulación, análisis de datos; conclusiones y recomendaciones.

Los resultados obtenidos por el postulante implican la siguiente calificación:

a)	ORIGINAL DEL TEMA	10%	10%
b)	CUMPLIMIENTO DE ENTREGA DE AVANCES	20%	17%
c)	COHERENCIA ENTRE LOS OBJETIVOS, LOS INSTRUMENTOS APLICADOS Y LOS RESULTADOS DE LA INVESTIGACION	30%	29%
d)	RELEVANCIA DE LAS CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	20%	18%
e)	CALIDAD, DETALLE DEL MARCO TEORICO	20%	19%
	TOTAL	100%	93%

Por consiguiente, se avala el traslado de la tesis al proceso de lectura. Atentamente,



Dr. Jorge Fallas Rojas
Ced. 114020726
Cod. 12782

ANEXO 3: CARTA DE LECTOR

CARTA DEL LECTOR

San José, 9 de octubre de 2023

Departamento de Servicios Estudiantiles
Universidad Hispanoamericana
Presente

Estimados señores:

La estudiante **MARÍA VALERIA VENEGAS CHAVES**, cédula de identidad número **1 207880057**, me ha presentado, para efectos de revisión y aprobación, el trabajo de investigación denominado: **"MORTALIDAD Y CARGA DE LA ENFERMEDAD ATRIBUIBLE A LINFOMA NO HODGKING EN COSTA RICA 1990 – 2019"** cual ha elaborado para optar por el grado de Licenciatura en Medicina y Cirugía.

He revisado y he hecho las observaciones relativas al contenido analizado, particularmente, lo relativo a la coherencia entre el marco teórico y el análisis de datos; la consistencia de los datos recopilados y, la coherencia entre estos y las conclusiones; asimismo, la aplicabilidad y originalidad de las recomendaciones, en términos de aporte de la investigación. He verificado que se han hecho las modificaciones esenciales correspondientes a las observaciones indicadas.

Por consiguiente, este trabajo cuenta con los requisitos para ser presentado en la defensa pública.

Atentamente,

JOSHUA
SANTANA
SEGURA
(FIRMA)



Firmado
digitalmente por
JOSHUA SANTANA
SEGURA (FIRMA)
Fecha: 2023.10.09
16:38:56 -06'00'

Dr. Joshua Santana Segura
Céd. 115870832
Cód. 16080

ANEXO 4 : CARTA DE AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN



**UNIVERSIDAD HISPANOAMERICANA
CENTRO DE INFORMACION TECNOLOGICO (CENIT)
CARTA DE AUTORIZACIÓN DE LOS AUTORES PARA LA CONSULTA, LA
REPRODUCCIÓN PARCIAL O TOTAL Y PUBLICACIÓN ELECTRÓNICA
DE LOS TRABAJOS FINALES DE GRADUACION**

San José, sábado, 28 de octubre de 2023.

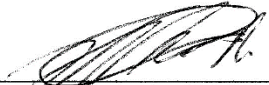
Señores:
Universidad Hispanoamericana
Centro de Información Tecnológico (CENIT)

Estimados Señores:

El suscrito (a) Maria Valeria Venegas Chaves, con número de identificación 207880057, autor (a) del trabajo de graduación titulado Mortalidad y Carga de la Enfermedad Atribuible a Linfoma no Hodgkin en Costa Rica de 1990 a 2019, presentado y aprobado en el año 2023 como requisito para optar por el título de *Licenciatura en Medicina y Cirugía*, SÍ / NO autorizo al Centro de Información Tecnológico (CENIT) para que con fines académicos, muestre a la comunidad universitaria la producción intelectual contenida en este documento.

De conformidad con lo establecido en la Ley sobre Derechos de Autor y Derechos Conexos N° 6683, Asamblea Legislativa de la República de Costa Rica

Cordialmente,



Maria Valéria Venegas Chaves
207880057



**ANEXO 1 (Versión en línea dentro del Repositorio)
LICENCIA Y AUTORIZACIÓN DE LOS AUTORES PARA PUBLICAR Y
PERMITIR LA CONSULTA Y USO**

Parte 1. Términos de la licencia general para publicación de obras en el repositorio institucional

Como titular del derecho de autor, confiero al Centro de Información Tecnológico (CENIT) una licencia no exclusiva, limitada y gratuita sobre la obra que se integrará en el Repositorio Institucional, que se ajusta a las siguientes características:

- a) Estará vigente a partir de la fecha de inclusión en el repositorio, el autor podrá dar por terminada la licencia solicitándolo a la Universidad por escrito.
- b) Autoriza al Centro de Información Tecnológico (CENIT) a publicar la obra en digital, los usuarios puedan consultar el contenido de su Trabajo Final de Graduación en la página Web de la Biblioteca Digital de la Universidad Hispanoamericana
- c) Los autores aceptan que la autorización se hace a título gratuito, por lo tanto, renuncian a recibir beneficio alguno por la publicación, distribución, comunicación pública y cualquier otro uso que se haga en los términos de la presente licencia y de la licencia de uso con que se publica.
- d) Los autores manifiestan que se trata de una obra original sobre la que tienen los derechos que autorizan y que son ellos quienes asumen total responsabilidad por el contenido de su obra ante el Centro de Información Tecnológico (CENIT) y ante terceros. En todo caso el Centro de Información Tecnológico (CENIT) se compromete a indicar siempre la autoría incluyendo el nombre del autor y la fecha de publicación.
- e) Autorizo al Centro de Información Tecnológica (CENIT) para incluir la obra en los índices y buscadores que estimen necesarios para promover su difusión.
- f) Acepto que el Centro de Información Tecnológico (CENIT) pueda convertir el documento a cualquier medio o formato para propósitos de preservación digital.
- g) Autorizo que la obra sea puesta a disposición de la comunidad universitaria en los términos autorizados en los literales anteriores bajo los límites definidos por la universidad en las "Condiciones de uso de estricto cumplimiento" de los recursos publicados en Repositorio Institucional.

SI EL DOCUMENTO SE BASA EN UN TRABAJO QUE HA SIDO PATROCINADO O APOYADO POR UNA AGENCIA O UNA ORGANIZACIÓN, CON EXCEPCIÓN DEL CENTRO DE INFORMACIÓN TECNOLÓGICO (CENIT), EL AUTOR GARANTIZA QUE SE HA CUMPLIDO CON LOS DERECHOS Y OBLIGACIONES REQUERIDOS POR EL RESPECTIVO CONTRATO O ACUERDO.