



11237



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE PEDIATRIA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**“ENFERMEDAD DE HODGKIN, FACTORES
PRONOSTICOS Y SOBREVIDA”**

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TITULO EN LA
ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA MEDICA

PRESENTA: **DRA. PERLA RODRIGUEZ GONZALEZ.**

TUTOR: DR. ENRIQUE LOPEZ AGUILAR.
ONCOLOGO PEDIATRA ADSCRITO AL SERVICIO DE ONCOLOGIA DEL
HOSPITAL DE PEDIATRIA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.

MEXICO, D.F.
AGOSTO DEL 2004.

2005

m343794



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TESIS APROBADA POR:

DRA. GEORGINA LOPEZ FUENTES
DIRECTORA DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD
HOSPITAL DE PEDIATRIA, IMSS.

DRA. ANA CAROLINA SEPULVEDA VILDOSOLA
JEFE DE DIVISION DE EDUCACION EN SALUD
HOSPITAL DE PEDIATRIA, IMSS.

DR. HECTOR GONZALEZ CABELLO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION
DE PEDIATRIA MEDICA
HOSPITAL DE PEDIATRIA, IMSS.

DR. WOLKMAR WANZKE DEL ANGEL
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA
HOSPITAL DE PEDIATRIA, IMSS.

DR. WOLKMAR WANZKE
ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA
MAT. 11477911
IMSS *Wolkmar Wanzke*

DR. JESUS ARIAS GOMEZ
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ESCOLARES Y ADOLESCENTES
HOSPITAL DE PEDIATRIA, IMSS.

CON TODO CARIÑO Y AGRADECIMIENTO
A MIS PADRES, A JORGE Y A MIS HERMANAS.

INDICE

	Página
1. Antecedentes.....	1
2. Justificación.....	16
3. Planteamiento del problema.....	17
4. Objetivos.....	18
5. Hipótesis.....	19
6. Material y métodos.....	20
7. Definición de variables.....	23
8. Resultados.....	25
9. Discusión de resultados.....	32
10. Conclusiones.....	36
11. Bibliografía.....	37
12. Anexos	41

1. ANTECEDENTES

1.1 Introducción.

La Enfermedad de Hodgkin es la neoplasia primaria más frecuente de ganglios linfáticos. La mayoría del tumor esta compuesto por un infiltrado inflamatorio celular (histiocitos, células plasmáticas, linfocitos, eosinófilos, neutrófilos) y fibrosis que se desarrolla como resultado de la liberación de citocinas. Las células Reed Sternberg o sus variantes, son células reactivas, y se requiere de su presencia para realizar el diagnóstico. Las células clásicas son largas (mayores o iguales de 15 a 45µm de diámetro) con abundante citoplasma así como múltiples núcleos. La membrana nuclear es usualmente intensa, y tiene una cromatina delgada dentro lo que le confiere un halo peculiar, una zona clara alrededor del núcleo, lo que frecuentemente se denomina como ojo de búho. El nucleólo también el largo y prominente.²⁵

1.2 Historia.

La naturaleza, etiología y patogénesis de la Enfermedad de Hodgkin ha sido objeto de controversia por más de un siglo. A pesar de que la primera descripción de la enfermedad se realizó por Malpighi en 1666, la descripción de los hallazgos postmortem y la evolución de la enfermedad no se realizó hasta 1832 por Thomas Hodgkin en su histórico reporte "On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen", donde reporta su experiencia con 6 pacientes del Guy's Hospital en Londres, y un caso más que le fue enviado. El mismo Hodgkin consideró que se trataba de un tipo de "hipertrofia del sistema linfático". Se propuso una naturaleza infecciosa de la enfermedad al ver una alta asociación con tuberculosis. Sternberg en 1898 encontró que en 8 de 13 pacientes estudiados por él coexistía tuberculosis, argumentando que la enfermedad de Hodgkin era un tipo peculiar de

tuberculosis. Dorothy Reed, en 1902 refutó este argumento, concluyendo que la Enfermedad de Hodgkin es una entidad independiente, algunas veces asociada con tuberculosis argumentando “nosotros creemos que por las descripciones en la literatura y los hallazgos en 8 casos examinados, la Enfermedad de Hodgkin tiene una histología típica y peculiar, y debe de ser considerada como una enfermedad histopatológica específica”.¹

En 1956 Schier y colaboradores demostraron la relativa anergia en los pacientes con Enfermedad de Hodgkin, la cual era también evidente con un número de antígenos naturales capaces de provocar reacción de sensibilidad cutánea retardada. La evidencia definitiva de que la Enfermedad de Hodgkin es una neoplasia maligna fue hasta la década de los 60s cuando los estudios citogenéticos demostraron que las células gigantes cumplían con 2 de los atributos fundamentales para las células neoplásicas: aneuploidia y derivación clonal.¹

El primer paciente que recibió tratamiento con radioterapia fue un niño con afección cervical bilateral quien fue sometido a resección quirúrgica inicialmente en el lado derecho. Después de 2 meses de terapia con rayos X Pusey reportó una disminución muy significativa de la afección “al tamaño de una almendra”. Sin embargo la radioterapia moderna para el tratamiento de la Enfermedad de Hodgkin inicio hasta 1925 en Suecia con Gilbert, quien utilizó la radiación segmentaria y reportó junto con Babalantz el primer caso de sobrevida prolongada de 4.3 años para un paciente, siendo la sobrevida para todo su grupo de 6.5 años. El tratamiento con radioterapia ha evolucionado de forma muy importante, hasta llegar hoy en día a la utilización de las formas clásicas de radiación en “manto” y en “Y invertida” con lo que se proporciona irradiación nodal total.¹

La mayor controversia acerca del tratamiento de la EH hoy en día es valorar que combinación de quimioterapia es la más efectiva, el impacto de las dosis de reducción, cuando utilizar o no radioterapia, cuando utilizar quimioterapia con radioterapia, y cuando la quimioterapia sola es suficiente para el tratamiento de los estadios tempranos de la enfermedad, para evitar las segundas neoplasias observadas con el uso de radioterapia, especialmente el cáncer de mama.^{2, 25}

Actualmente una tercera parte de los pacientes con EH mueren sin evidencia de linfoma en la autopsia. Un número significativo, sin embargo, muere por complicaciones de la terapia utilizada. Es por eso que los programas de tratamiento se enfocan la morbilidad del tratamiento, buscando la terapia que provoque menores efectos adversos.¹

1.3 Clasificación.

La clasificación universalmente aceptada es la de Rye, que define 4 tipos histológicos de la Enfermedad de Hodgkin: predominio linfocítico (PL), celularidad mixta (CM), depleción linfocítica (DL), y esclerosis nodular (EN). La arquitectura del nódulo linfático puede estar parcialmente o completamente destruida. El PL afecta del 10 al 15% de los pacientes, es más común en el sexo masculino y pacientes jóvenes, usualmente es una enfermedad localizada. En la CM puede haber necrosis focalizada, se encuentra en aproximadamente 30% de los pacientes, es más común en los niños menores de 10 años, y frecuentemente se presenta como una enfermedad avanzada con afección extranodal. La DL es poco frecuente en niño, pero es frecuente en pacientes infectados con el VIH, puede haber afección a hueso y médula ósea. La EN es el subtipo más común y en la mayoría de las ocasiones se encuentra confinada al ganglio linfático.^{11,20}

1.4 Manifestaciones clínicas.

La Enfermedad de Hodgkin se presenta como una adenopatía dolorosa a nivel supraclavicular o cervical. Afecta los ganglios linfáticos, los cuales son firmes, inflamados, de consistencia de hule, y muy sensibles a la palpación. Al menos 2/3 partes de los pacientes tienen afección mediastinal, la cual puede no dar sintomatología. Es poco frecuente la afección de ganglios axilares e inguinales como sitio de afección primaria. En aproximadamente 3% de los casos hay afección subdiafragmática como enfermedad primaria.^{14, 25, 26.}

Hay presencia de síntomas no específicos que incluyen fatiga, anorexia, y pérdida de peso. Hay tres síntomas específicos correlacionados con el pronóstico: fiebre inexplicable mayor de 38°C oral por 3 días consecutivos, pérdida del peso de más del 10% en los 6 meses previos al diagnóstico, y diaforesis nocturna, lo que se ha denominado síntomas B. El prurito es otro síntoma sistémico comúnmente observado en los pacientes con Enfermedad de Hodgkin, generalmente ocurre en pacientes con enfermedad en estadios avanzados, más frecuente en mujeres y es generalizado. Se ha relacionado el prurito con colestásis hepática y neuropatía periférica. Otro síntoma relacionado es el dolor inducido por el alcohol, minutos después de haberlo ingerido, y se presenta en los ganglios afectados, siendo su mecanismo desconocido. Presentan un sistema inmune anormal a diagnóstico el cual puede persistir después del tratamiento.^{14, 25}

El diagnóstico se realiza a través de una exploración física detallada, con énfasis en la exploración de los ganglios linfáticos, una cuenta celular sanguínea completa con diferencial,

velocidad de sedimentación globular, pruebas de función hepática y renal, fosfatasa alcalina, biopsia de ganglio linfático, radiografía de tórax y medición del radio mediastinal, tomografía computarizada de cuello y tórax, tomografía computarizada o resonancia magnética de abdomen y pelvis; se recomienda en casos especiales linfangiograma, biopsia de hueso y médula ósea, gamagrama óseo con galio, y estadificación quirúrgica.²⁶

La Enfermedad de Hodgkin se disemina de manera contigua a ganglios linfáticos adyacentes hasta la fase tardía del curso de la enfermedad. El sistema de clasificación de Ann Arbor basado en la anatomía, adoptado en 1971, asigna la etapa según el número de sitios de afección de ganglios linfáticos, la presencia de enfermedad extraganglionar y el antecedente de síntomas B. Se clasifican con asintomáticos A, con síntomas B. La subetapa E denota enfermedad extraganglionar.²

ETAPA	DEFINICION
I	Infiltración de una sola región linfática (I) o de un solo órgano extralinfático o sitio (I _E)
II	Infiltración de dos o más regiones linfáticas en el mismo lado del diafragma (II) o infiltración localizada de un órgano extralinfático o sitio y una o más regiones linfáticas en el mismo lado del diafragma (II _E)
III	Infiltración de regiones linfáticas en ambos lados del diafragma (III), que puede estar acompañada por infiltración de bazo (III _S), o por infiltración localizada de órganos o sitios extralinfáticos (III _E) o ambos (III _E _S)
IV	Infiltración difusa o diseminada de uno o más órganos extralinfáticos o tejidos asociados o no a infiltración a ganglios linfáticos

1.5 Epidemiología.

La Enfermedad de Hodgkin tiene una curva de presentación bimodal. En países industrializados, el pico temprano ocurre entre los 15 y 20 años, y el segundo pico después de los 50 años de edad. En países en desarrollo el pico temprano ocurre antes de la adolescencia. Estudios epidemiológicos han demostrado tres formas distintas de la Enfermedad de Hodgkin, la forma del niño (en pacientes menores de 14 años), la forma del adulto joven (15 a 34 años), y la forma del adulto mayor (de los 55 a 74 años)²⁵. La EH es raramente diagnosticada en niños menores de 5 años y se observa un predominio en el sexo masculino, especialmente en niños.^{14, 25} La frecuencia en los países industrializados es de 5.6 por cada millón de habitantes menores de 18 años por año.²⁶ La incidencia de la Enfermedad de Hodgkin en Estados Unidos de América de 1986 a 1995 fue para la raza blanca de 36.5 y para la negra de 26.9 de 15 a 19 años, reportándose 7500 casos nuevos cada año¹⁸. Y la mortalidad en la comunidad europea de 1979 a 1988 fue por sexo en la edad de 10 a 14 años de 4.9 para hombres y de 2.1 para mujeres. La sobrevivencia en la edad de 15 a 19 años en Estados Unidos de Norteamérica fue de 90%⁴.

En México, a pesar de que se ha observado un descenso significativo en la mortalidad infantil en general se reporta que las neoplasias malignas han incrementado. En el grupo de 1 a 4 años de edad los tumores malignos incrementaron en un 56.4%, siendo la quinta causa de muerte; en el grupo de 5 a 14 años de edad incrementó la mortalidad por tumores malignos en un 54.3% (pasando de una tasa de 3.4 en 1971 a 5.4 en el 2000), siendo la segunda causa de muerte en este grupo etáreo. Las primeras 6 causas de mortalidad en México, en el grupo de edad de 1 a 14 años fueron: 1. Accidentes 2. Tumores malignos, 3. Anomalías

congénitas, 4. Enfermedades infecciosas intestinales, 5. Neumonía e influenza, 6. Deficiencias de la nutrición.¹⁶

En un estudio multicéntrico realizado en niños hasta los 14 años para determinar la frecuencia de neoplasias malignas en los principales hospitales del D.F., que involucró al IMSS, ISSTE, DDF, HIM, INP Y DDF, en el periodo de 1980 a 1991 se encontró que los linfomas son la 2ª neoplasia más frecuente y de estos la Enfermedad de Hodgkin con una frecuencia del 10.6%.⁷

Para el grupo de 10 a 14 años de edad, los *linfomas*, son la segunda neoplasia en frecuencia con una tasa por 10⁶ de 29.9. La mortalidad por cáncer en el periodo de 1990-1994 fue de 64.1, y las principales causas fueron las leucemias, los tumores del SNC y los linfomas. La incidencia de linfomas en México en la edad de 10 a 14 años es de 19.6 (tasas x 10⁶), por sexo para el mismo grupo de edad es de 29.9 para los hombres y de 9.1 para las mujeres. Específicamente para la Enfermedad de Hodgkin se reporta en México en la edad de 10 a 14 años una tasa mortalidad de 4.4 de 1990 a 1994, y una incidencia para 1991 de 5.3 para ambos sexos.⁷ No se tienen datos precisos sobre la sobrevida, sin embargo en un estudio realizado en varios hospitales de la Ciudad de México, en donde se estudiaron 4940 niños con enfermedades malignas, se encontró que el 50% de las neoplasias sólidas son diagnosticadas en estadio III y IV, y que la EH es la neoplasia maligna que más se tarda en diagnosticar (media de 5 meses), lo que empobrece el pronóstico.⁸ La epidemiología del cáncer en el niño (menores de 15 años) es poco conocida.⁴

1.6 Etiología.

El virus de Epstein Barr se ha implicado como causal de la enfermedad de Hodgkin por estudios tanto epidemiológicos como clínicos. Una gran proporción de pacientes con EH que presentan títulos altos de anticuerpos del virus de Epstein Barr sugiere que hay una activación del virus de Epstein Barr que precede al desarrollo de la Enfermedad de Hodgkin. Esta hipótesis se sostiene por la hibridación in situ de genomas del virus de Epstein Barr en las células de Reed-Stenberg. Las células de Reed-Stenberg y sus variaciones frecuentemente se expresan antígeno nuclear 1 del virus de Epstein Barr, pero no presentan el antígeno 2, antígeno de la cápside viral, antígeno temprano, ni antígeno de membrana. La incidencia de la asociación del virus de Epstein Barr con la Enfermedad de Hodgkin varía por la edad, el sexo, grupo étnico, subtipo histológico, región y nivel socioeconómico. El genoma para el tumor positivo a virus de Epstein Barr se observa en niños con edad de 10 años o menos, y en niños de países en desarrollo. Se observa relacionado en 93% de los pacientes asiáticos, 86% de hispanos, 46% de blancos y 17% de afroamericanos con EH. También varía según el tipo histológico se encuentra en 96% de los pacientes con CM, 34% con EN y 10% con PL. Cuando el virus de Epstein Barr solo, o en asociación con otros carcinógenos, juega un papel directo en la patogénesis de la Enfermedad de Hodgkin es aún desconocido.

Se ha sugerido una predisposición genética de la enfermedad. Estudios en familias afectadas han sugerido un incremento en la asociación de Enfermedad de Hodgkin con antígenos HLA específicos. La Enfermedad de Hodgkin se ha diagnosticado más frecuentemente en personas con un sistema inmune anormal, lo que refleja un incremento en la incidencia familiar. Los factores etiológicos con deficiencia inmune e inclusión genética incluyen el síndrome de ataxia-telangiectasia, infecciones (VIH), agentes iatrogénicos.²⁵

1.7 Evolución de la enfermedad.

Mientras que en los 60's sólo una pequeña parte de los pacientes (aquellos con enfermedad localizada tratados con radioterapia) podían ser curados completamente de la Enfermedad de Hodgkin, la introducción de regímenes de poliquimioterapia como MOPP por el National Cancer Institute y posteriormente del ABVD por el grupo de Millan (Bonadonna) han conseguido incrementar la sobrevida a largo plazo del 66% de los pacientes, incluyendo a aquellos con estadios IV de la enfermedad. Simultáneamente la mejoría en las técnicas de radioterapia (irradiación con megavoltaje, aceleración lineal) muestran un índice de curación hasta del 90% o mayor cuando se recibe tratamiento con modalidad combinada (radioterapia y quimioterapia).³³

Actualmente, se cuenta con índices altos de curación, se debe de evitar el sobretratamiento, sobre todo en aquellos pacientes con estadios tempranos de la enfermedad, ya que la importancia de definir un buen pronóstico en contraste con definir un mal pronóstico de forma temprana, para recibir un tratamiento adecuado, es muy importante, ya que esto ayudará a disminuir las complicaciones y secuelas por el tratamiento recibido.¹⁰

1.8 Factores pronósticos.

En 1997 Horwich y colaboradores reportaron un análisis de sobrevida para pacientes con Enfermedad de Hodgkin con estadios I o II, quienes presentaron recaída posterior al tratamiento inicial con radioterapia. En este estudio en donde se incluyeron un total de 1364 pacientes, y 473 de ellos recaída de la enfermedad se reportó una sobrevida a 10 años después de la recaída de 63%. En el análisis univariado pretratamiento como factores de mal pronósticos resultaron significativas: Histología con celularidad mixta con una sobrevida a 5

años de 57% y a 10 de 53%, así como la depleción linfocítica con sobrevida a 5 años del 50% ($p < 0.01$). En el análisis multivariado el subtipo histológico fue factor independiente significativo para la CM y la DL.¹³

También de 1997 el Group d'Etudes Lymphomes de l'Adulte Study reportó los siguientes factores pronósticos para la Enfermedad de Hodgkin avanzada: Realizaron un estudio en 344 pacientes con estadios IIIB y IV. En este estudio se utilizaron modelos pronósticos ya establecidos. El del Scotland and Newcastle Lymphoma Group que es un índice pronóstico numérico que evalúa estadios IA a IVB de Enfermedad de Hodgkin e incluye 4 variables: edad, estadio de la enfermedad (clasificación de Ann Arbor), cuenta de linfocitos absolutos y hemoglobina.⁹ El modelo del Christie Hospital, Manchester, United Kingdom and St. Bartholomew's Hospital, London, United Kingdom (CH-SBH) realizado en pacientes con estadios III y IV que incluye los siguientes factores pronósticos: edad, género, cuenta de linfocitos, y estadio.³² El modelo del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) que se desarrollo de un análisis multivariado con pacientes en estadios IIB, IIIB y IV y estadios IIA o IIIA con afección mediastinal. Las características asociadas con mal pronóstico fueron: disminución en el hematócrito, DHL elevada, edad, afección linfática inguinal, masa mediastinal con más de 0.45 de la dimensión del mediastino.²⁹ Y por último utilizaron los criterios del European Bone Marrow Transplant (EBMT) para definir a los adultos con enfermedad desfavorable que incluye como factores pronósticos masa mediastinal que abarca más de 0.45 de la dimensión del mediastino, estadio IV con afección de más de un sitio extralinfático, elevación de DHL, afección de ganglios linfáticos inguinales, disminución del hematócrito, y afección de la médula ósea.³

En el análisis univariado se encontraron 5 factores pronósticos significativos: edad ($p=0.0001$), anemia (hemoglobina $<12\text{g/dl}$ para hombres y $<10\text{g/dl}$ para mujeres con $p=0.0001$), número de sitios extralinfáticos afectados ≥ 2 ($p=0.0013$), DHL mayor de los valores normales ($p=0.0018$), y cuenta de linfocitos $<0.75 \times 10^9\text{L}$.

Para 1998 se publica el Proyecto Internacional para Factores Pronósticos de la Enfermedad de Hodgkin Avanzada. En este estudio se recolectaron datos de 25 centros hospitalarios que incluyeron a 5141 pacientes con enfermedad de Hodgkin avanzada, sólo se obtuvieron datos completos en 1618 casos, pero los datos de los 2643 pacientes restantes fueron utilizados para validar los resultados. Se encontraron siete factores pronósticos similares independientes que son: niveles de albúmina sérica menor de 4gr/dl , hemoglobina menor de 10.5g/dl , sexo masculino, edad, estadio IV de la enfermedad (de acuerdo con la clasificación de Ann Arbor), leucocitosis (con una cuenta celular de al menos 15,000 por milímetro cúbico) y linfocitopenia (cuenta de linfocitos menor de 600 por milímetro cúbico, o una cuenta de menos del 8% de linfocitos de la cuanta total de leucocitos, o ambas). El marcador predictivo para la no progresión de la enfermedad fue de la siguiente forma: 0 factores el 84%, 1 factor 77%, 2 factores 67%, 3 factores 60%, 4 factores 51%, y 5 o más factores 42%. En este estudio se desarrollo un sistema de puntuación para evaluar el pronóstico del periodo libre de enfermedad a 5 años de la Enfermedad de Hodgkin el cual tuvo un rango de 45 a 80%. Cada factor adicional reduce el índice predictivo en aproximadamente 8%.¹²

Los factores pronósticos validados para la enfermedad de Hodgkin son los siguientes³³:

Los estadios III/IV son factores de mal pronósticos . La clasificación de Ann Arbor ha demostrado tener gran relevancia para el periodo libre de enfermedad así como para la sobrevida en varios estudios y con diferentes esquemas de tratamiento. Los síntomas B (fiebre oral mayor de 38°C por más de 3 días consecutivos), pérdida de peso de más del 10% en los últimos 6 meses y diaforesis nocturna se han reconocido como un factor clínico de gran importancia por muchos años, y de hechos se han incluido en la clasificación de Ann Arbor, corroborándose su utilidad en múltiples estudios.^{12, 29}

La histología de la Enfermedad de Hodgkin también es un factor pronóstico demostrado en varios análisis, siendo desfavorable en los pacientes con depleción linfocítica, y en celularidad mixta.^{6, 18, 27}

La edad es otro importante factor en la EH, el cual esta bien validado. Rara vez se diagnóstica en menores de 5 años, con mal pronóstico.^{14, 25} El sexo es un factor pronóstico bien determinado pero se desconoce la fisiopatología, siendo de mayor riesgo el sexo masculino, sobre todo en la forma infantil de la Enfermedad de Hodgkin (menores de 14 años).^{9, 11, 12} Los síntomas B se han correlacionado con otros parámetros pronósticos como son el estadio, la VSG, la albúmina sérica, la hemoglobina. Todos estos parámetros se correlacionan con la secreción de citocinas por las células tumorales y por el infiltrado linfoide.^{30, 31}

La VSG ha mostrado ser un factor pronóstico dependiente para el periodo libre de enfermedad y la sobrevida para diferentes estadios y esquema terapéuticos de la Enfermedad de Hodgkin.³³

La elevación de la DHL es un parámetro que indica crecimiento tumoral ^{24, 29} y la cuantificación de CD30 se correlaciona con es estadio del tumor, los limites del tumor y con depleción linfocítica.^{22, 23}

La albúmina,^{11, 12} la hemoglobina,^{9, 11, 12} la leucocitosis y la linfopenia ^{9, 11, 12} son parámetros descritos como alterados por células inflamatorias malignas y no malignas como efecto de las citocinas secretadas.

Algunos otros parámetros se han correlacionado como factores pronósticos: ferritina, ceruloplasmina, cobre sérico, β 2microalbumina, timidincinasa, que también reflejan la reacción inflamatoria del huésped.³³

El tratamiento actual para niños y adolescentes de la Enfermedad de Hodgkin utiliza comúnmente modalidad combinada con múltiples agentes de quimioterapia y radioterapia. Este manejo ha dado excelentes resultados, con un periodo libre de enfermedad de 85 a 100% en pacientes con enfermedad en estadios tempranos, y más del 60% en aquellos con enfermedad avanzada, siendo la sobrevida global hasta del 90%. En consecuencia el propósito de los tratamientos actuales ha sido reducir las secuelas relacionadas al tratamiento mientras que se mantengan índices de sobrevida tan excelentes como los observados en estadios tempranos, y se mejore la sobrevida en los estadios tardíos de la enfermedad.

Gran parte de estudios para valorar los factores pronósticos en la Enfermedad de Hodgkin se han realizado en población adulta, y no son relevantes para el tratamiento en la población pediátrica. Pocos estudios acerca de los factores pronósticos en niños se han publicado. Sólo existen 2 estudios que proponen un índice pronóstico en la Enfermedad de Hodgkin. El más reciente reportado por Smith y colaboradores, realizado en un periodo de 10 años, y que incluyo 328 pacientes en edad pediátrica, en estadios I a IV de la Enfermedad de Hodgkin. Se analizaron los factores pronósticos pretratamiento para un periodo libre de enfermedad de 5 años y la sobrevida. El tiempo medio de seguimiento de estos pacientes fue de 56 meses, se encontraron libres de enfermedad a 5 años al 83% de los pacientes, y la sobrevida global fue del 93%. En el análisis multivariado se encontró que el sexo masculino, los estadios IIB y III o IV, afección masiva a mediastino, leucocitosis mayor de 13,500, y hemoglobina menor de 11mg/dl fueron significativos para un periodo libre de enfermedad menor. En este estudio no se evaluó la albúmina ya que en más de 30% de su población no se realizó este estudio.

28

La French Society of Peiatric Oncology encontró como factores significativos de mal pronóstico para Enfermedad de Hodgkin niveles séricos de hemoglobina menor de 10.5g/dl, VSG \geq 40mm/h, leucocitosis $>$ 12,000, neutrofilia $>$ 70% o ambos, fibrinógeno sérico $>$ 5g/dl, α_2 -globulina $>$ 10g/dl, y albúmina sérica menor de 3.5g/dl; histología de EN, reduciendo la sobrevida y el periodo libre de enfermedad.¹⁷

Hasta el momento, sólo se reporta un estudio en donde se valoran los niveles séricos de colesterol en la Enfermedad de Hodgkin y se analiza como factor pronóstico en población adulta. Fue realizado en 1992 por Muller y colaboradores. Estudiaron el colesterol como

factor pronóstico en la Enfermedad de Hodgkin en 179 pacientes, se encontró que los niveles séricos de colesterol se encontraban significativamente disminuidos al momento del diagnóstico de la Enfermedad de Hodgkin en comparación con el grupo control. Se observó en el grupo con enfermedad avanzada ($p \leq 0.01$), pobre respuesta al tratamiento, y en los pacientes con recaída después de remisión completa niveles séricos bajos de colesterol ($p=0.026$). En el análisis univariado (con un valor de corte de 140mg/dl), la supervivencia a 5 años fue 2.5 veces mayor en pacientes con colesterol normal que en aquellos con hipocolesterolemia ($p < 0.00009$). Por lo que los autores concluyen que la hipocolesterolemia al momento del diagnóstico de la Enfermedad de Hodgkin debe ser considerada como un factor de mal pronóstico.²¹ La disminución de colesterol puede ser por incremento en el catabolismo, disminución de la síntesis, malnutrición, malabsorción o insuficiencia hepática, observado en pacientes con cáncer, o por interacción de estos factores.⁵

Descrito lo anterior, consideramos importante analizar la supervivencia en los pacientes pediátricos con Enfermedad de Hodgkin atendidos en este Hospital, y analizar el efecto de los niveles séricos de colesterol, albúmina, y hemoglobina como factores de mal pronóstico de la enfermedad.

2. JUSTIFICACIÓN.

Mientras que hace 40 años sólo una pequeña parte de los pacientes con enfermedad de Hodgkin podían ser curados completamente (aquellos con enfermedad localizada), hoy en día gracias a los avances en los regímenes de quimioterapia y en radioterapia, manejo que ha dado excelentes resultados, se observa un periodo libre de enfermedad de 85 a 100% en pacientes con enfermedad en estadios tempranos, y hasta del 80% en aquellos con enfermedad avanzada, siendo la sobrevida global hasta del 90%.³³

Actualmente la enfermedad de Hodgkin es un padecimiento con un alto índice de curación, por lo que un alto número de pacientes podrían curarse con menor tratamiento, ya sea en duración, en intensidad o ambos, disminuyendo la incidencia de complicaciones por el tratamiento¹⁰

En consecuencia el propósito de este estudio fue identificar al grupo de pacientes con Enfermedad de Hodgkin con factores de mal pronóstico para la sobrevida de aquellos que no, para mejorar los tratamientos actuales, tratando de reducir las secuelas relacionadas al mismo mientras que se mantengan índices de sobrevida tan excelentes como los observados en estadios tempranos, y se mejore la sobrevida en los estadios tardíos de la enfermedad.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Se ha demostrado que el estadio, el tipo histológico, la presencia de síntomas B, y la edad son factores pronósticos de alto riesgo para mortalidad en pacientes con Enfermedad de Hodgkin. En este estudio se intentó conocer si la presencia de otros factores pronósticos ya estudiados en adultos, pero poco estudiado en niños, como son cifras de hemoglobina menores de 10mg/dl, niveles séricos de albúmina menores de 4mg/dl; así como los niveles de colesterol menores de 140mg/dl, factor aún no estudiado en niños ni validado en adultos, son factores de mal pronóstico para la Enfermedad de Hodgkin.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL.

Identificar factores de mal pronósticos de mortalidad que influyen en la sobrevida en niños con Enfermedad de Hodgkin además de los ya establecidos.

4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS.

4.2.1. Determinar si el nivel sérico de albúmina menor de 4mg/dl cuantificado al momento del diagnóstico de la Enfermedad de Hodgkin en niños menores de 16 años es un factor de riesgo para la sobrevida.

4.2.2. Identificar si el nivel sérico de colesterol menor de 140mg/dl determinado al momento del diagnóstico de Enfermedad de Hodgkin en niños menores de 16 años es un factor de riesgo para la sobrevida.

4.2.3. Establecer si los niveles de hemoglobina sérica menores de 10mg/dl cuantificados al momento del diagnóstico de Enfermedad de Hodgkin en niños menores de 16 años es un factor de riesgo para la sobrevida.

5. HIPOTESIS

- 5.1 Los niños con niveles séricos de albúmina menores de 4mg/dl tienen menor sobrevida que aquellos con niveles superiores.
- 5.2 Los niños con niveles séricos de hemoglobina menores de 10mg/dl tienen menor sobrevida que aquellos con niveles superiores
- 5.3 Los niños con niveles séricos de colesterol menores de 140mg/dl tienen menor sobrevida que aquellos con niveles superiores.

6. MATERIAL Y METODOS.

6.1 Lugar de realización:

Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social.

6.2 Población de estudio:

Niños menores de 17 años con diagnóstico de Enfermedad de Hodgkin diagnosticados y tratados en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

6.3 Tipo de estudio:

Casos y controles anidado en una cohorte.

6.4 Criterios de inclusión

6.4.1 Pacientes menores de 17 años diagnosticados con Enfermedad de Hodgkin por estudio histopatológico en el Hospital de pediatría del CMN Siglo XXI durante el periodo de estudio

6.4.2 Pacientes tratados en el servicio de Oncología del hospital de pediatría del CMN SXXI.

6.4.3 Pacientes que al momento del diagnóstico de la Enfermedad de Hodgkin se les determinó albúmina y colesterol sérico así como hemoglobina.

6.4.4 Pacientes que al momento del diagnóstico se haya determinado estadio de la enfermedad según la clasificación de Ann Arbor, histología según clasificación de Rye, y se especifique la presencia de síntomas B o no.

6.5 Criterios de exclusión.

6.5.1 Pacientes que abandonaron tratamiento, o que no cuenten con expediente completo.

6.5.2 Pacientes en quienes no se conozca su evolución.

6.5.3 Pacientes que recibieron tratamiento de quimioterapia ó radioterapia fuera de la unidad.

6.5.4 Pacientes que recibieron tratamiento incompleto.

6.6 Criterios de eliminación

6.6.1 Pacientes que no se conociera su evolución al momento del estudio

6.7 Tamaño de la muestra:

Se estudiaron a todos los pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Hodgkin durante el periodo de abril de 1992 a abril del 2002 que cumplan con los criterios de inclusión, exclusión y eliminación. No se realizó calculo para el tamaño de muestra, ya que se incluyeron todos los pacientes del periodo de estudio.

6.8 Método de extracción de la información:

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes diagnosticados con Enfermedad de Hodgkin durante el periodo de abril de 1992 a abril del 2002, de donde se obtuvieron todos los datos, que se registraron en la hoja de recolección de datos del anexo 1.

6.9 Análisis estadístico:

Inicialmente se realizó estadística descriptiva con los atributos de la población expresado en medidas de tendencia central y de dispersión. Se realizó un análisis bivariado con las variables categóricas mediante χ^2 o prueba Exacta de Fisher según fue el caso.

Se realizaron curvas de Kaplan y Mier para hacer un análisis de sobrevida.

6.10 Recursos humanos y técnicos:

Se requirió sólo del tesista y tutor, así como la ayuda de personal de archivo para la búsqueda de los expedientes clínicos. Dentro de los recursos técnicos se utilizó computadora personal, y programa SPSS, financiado por el tesista.

6.11 Implicaciones éticas:

Debido a que la recolección de datos se realizó de los expedientes, no hubo implicaciones éticas.

7. DEFINICIÓN DE VARIABLES.

7.1 Variable dependiente:

7.1.1 Sobrevida de la Enfermedad: variable ordinal continua medida en meses.

Se consideró sobrevida al tiempo que vivió el paciente después de diagnosticada la Enfermedad de Hodgkin

7.2 Variables independientes:

7.2.1 Hipoalbuminemia: variable nominal, cualitativa, la cual se dicotomizó en menor de 4 g/dl y mayor de 4g/dl.

Se consideró hipopalbuminemia la presencia de concentraciones séricas de albúmina por debajo de 4g/dl, al momento del diagnóstico de Enfermedad de Hodgkin.

7.2.2 Anemia: variable nominal, cualitativa, la cual se dicotomizó en mayor de 10mg/dl y menor de 10mg/dl.

Se consideró anemia la presencia de concentraciones séricas de hemoglobina por debajo de 10mg/dl.

7.2.3 Hipocolesterolemia: variable nominal, cualitativa, la cual se dicotomizó en menor de 140mg/dl y mayor de 140mg/dl.

Se consideró hipocolesterolemia la presencia de concentraciones séricas de colesterol por debajo de 140mg/dl.

7.2.4 Variedad histológica: variable cualitativa politómica.

Se define como el reporte histopatológico de biopsia según la clasificación de Rye.

7.2.5 Estadio de la enfermedad: variable ordinal, según la clasificación de Ann Arbor

Se define como la extensión de la enfermedad y la presencia de metástasis en el paciente.

7.2.6 Síntomas B de la enfermedad: variable cualitativa dicotómica. Se evalúa si están o no presentes.

Se denomina síntomas B la presencia de fiebre inexplicable mayor de 38°C oral por 3 días consecutivos, pérdida del peso de más del 10% en los 6 meses previos al diagnóstico, y diaforesis nocturna.

7.2.7 Edad: variable numérica continua, medida en años.

Se llama edad al tiempo de vida transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de la captación de datos.

7.2.8 Sexo: variable cualitativa dicotómica, evaluada en femenino o masculino

Se llama sexo al fenotipo ya sea masculino o femenino del paciente.

8. RESULTADOS

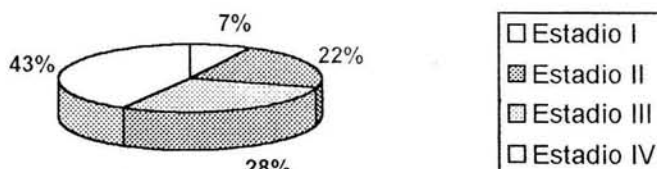
En el presente trabajo se incluyeron un total de 67 pacientes con Enfermedad de Hodgkin menores de 17 años de edad. La edad la media fue de 8.3 años con un rango que fue de los 3 a los 15 años.

De la población total 52 fueron del sexo masculino y 15 del sexo femenino con una relación masculino femenino 3.4:1. Durante el estudio no fue posible evaluar de forma precisa el estado de nutrición ya que sólo se contaba con el peso al momento del diagnóstico, y en ocasiones con cifras diferentes en historia clínica, hoja de enfermería y nota de ingreso.

En el estadio de la Enfermedad de acuerdo a la clasificación de Ann Arbor la distribución fue de la siguiente manera: Estadio I, 5 pacientes; estadio II, 15 pacientes; estadio III, 19 pacientes; estadio IV, 28 pacientes. El 29% fueron estadio I y II, y 71% Estadio III y IV, estos últimos considerados como estadios avanzados de la enfermedad. (Gráfica 1)

Gráfica 1.

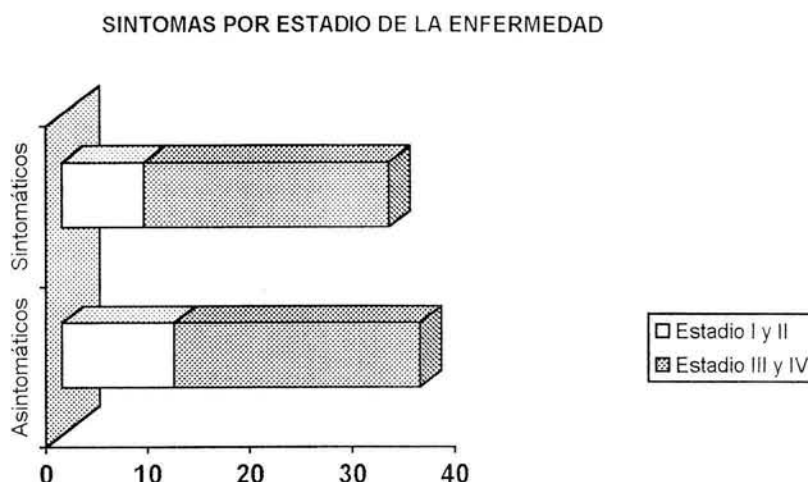
ESTADIOS SEGÚN CLASIFICACION DE ANN ARBOR



La presencia de síntomas B fue en 35 pacientes (52%) asintomáticos y 32 pacientes (48%) sintomáticos. Con respecto al grupo de pacientes asintomáticos el 31% de ellos tenían

estadio I y II de la enfermedad y el 69% estadio avanzado de la enfermedad. En el grupo de pacientes sintomáticos 25% tenían estadio inicial de la enfermedad y 75% se presentaron con estadio avanzado de la enfermedad. (Gráfica 2). A este respecto no hubo diferencia estadísticamente significativa a favor de los pacientes con síntomas B que se presentaron con estadio avanzado de la enfermedad con respecto a aquellos con estadios iniciales.

Gráfica 2

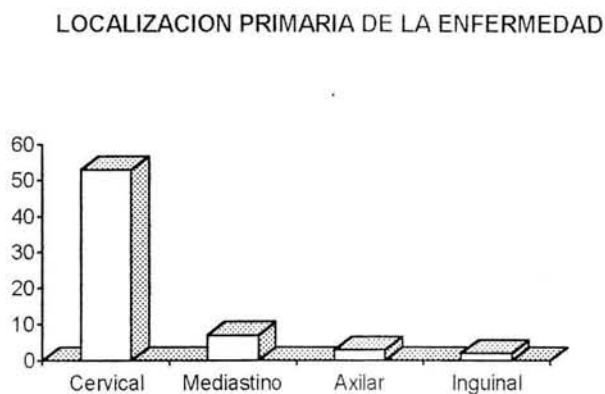


La histología reportó a 21 pacientes (31%) con esclerosis nodular; 43 pacientes (64%) celularidad mixta; un pacientes (2%) predominio linfocítico; y 2 pacientes (3%) depleción linfocítica (Tabla 1). El sitio primario de presentación fue en 53 pacientes (80%) región cervical; seguido de mediastino 7 pacientes (10%); región axilar 3 pacientes (4%) e inguinal 2 pacientes (3%). (Gráfica 3). Para la extensión de la enfermedad, de los 28 pacientes con estadio IV el 82% fue a hígado, el 10% a pulmón y el 25% a médula ósea.

Tabla 1

TIPO HISTOLOGICO	No. PACIENTES	PORCENTAJE
Esclerosis nodular	21	31%
Celularidad mixta	43	64%
Depleción linfocítica	2	3%
Predominio linfocítico	1	2%

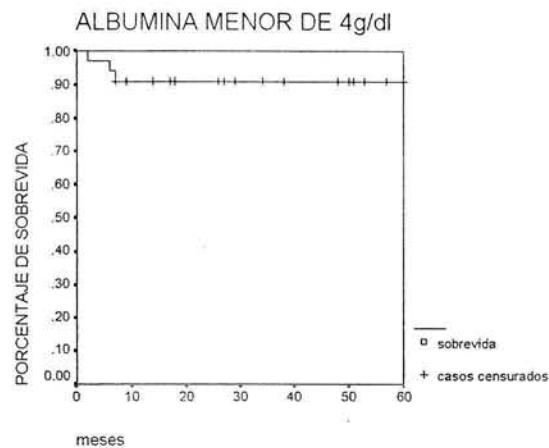
Gráfica 3.



El tratamiento administrado a los pacientes fue el siguiente: Para los estadios I y II 4 cursos de quimioterapia con esquema a base de Ciclofosfamida, vincristina, prednisona, procarbina más radioterapia a los ganglios comprometidos. Para los estadios III el esquema de quimioterapia consistió en las mismas drogas más radioterapia a tórax y abdomen y para los estadios IV de la enfermedad se encontró que se administraron de manera inicial 12 meses de quimioterapia con esquemas alternos de ciclofosfamida, vincristina, prednisona, procarbina con epirrubina, vinblastina, bleomicina y DTC.

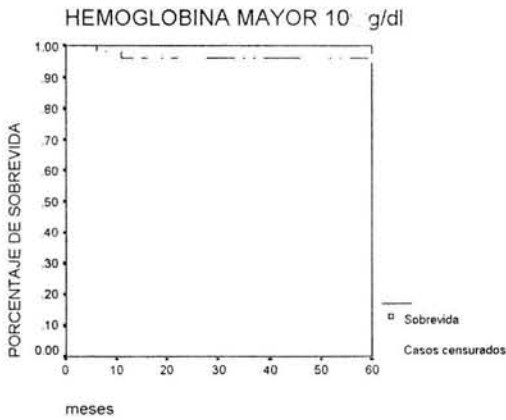
Se estudio el factor pronóstico de la albúmina, sólo se encontró su valor en 53 de los 67 pacientes; se formaron 2 grupos, aquellos con niveles inferiores a los 4g/dl, 34 pacientes de los cuales fallecieron 3 (8.8%); contra aquellos con mas de 4 g/dl, 19 pacientes, sin reportarse muertes en este grupo. La prueba exacta de Fisher fue de 0.402, con OR de 3.10 e IC de 0.335 a 28. (Gráfica 4). No se graficó la curva de sobrevida con albúmina mayor de 4g/dl ya que no hubo defunciones en este grupo de pacientes.

Gráfica 4

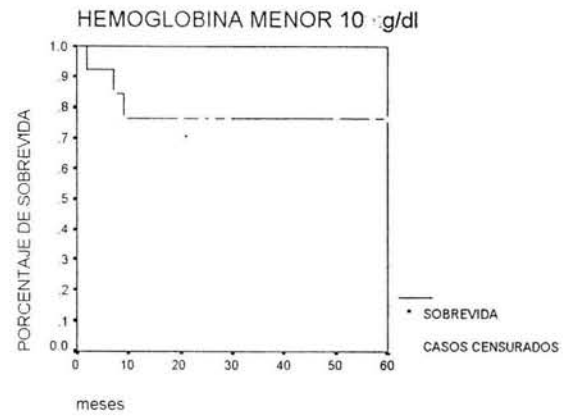


La hemoglobina se reportó en 63 pacientes; se formaron 2 grupos de pacientes, aquellos con cifras menores de 10g/dl, 26 pacientes, de los cuales fallecieron 3 (11.1%); contra los pacientes con niveles mayores de 10 g/dl, 37 pacientes, con 2 defunciones (5.4%); con un OR de 2.94 e IC de 0.6 a 14, con una prueba exacta de Fisher de 0.168. (Gráficas 5 y 6).

Gráfica 5



Gráfica 6



Al analizar el colesterol, sólo encontramos reportes en 46 de los 67 pacientes; también se formaron 2 grupos aquellos con niveles inferiores a 140mg/dl, 17 pacientes, con 3 defunciones (17.6%); contra aquellos con niveles superiores a 140mg/dl, 29 pacientes, de los cuales, no se presentó ninguna defunción. (Gráfica 7) La prueba exacta de Fisher fue de .065 y el OR de 3.91 con IC de .85 a 17. (Tabla 2.). No se graficó la curva de sobrevivencia para los niveles de colesterol mayores de 140mg/dl ya que no hubo defunciones.

Gráfica 7

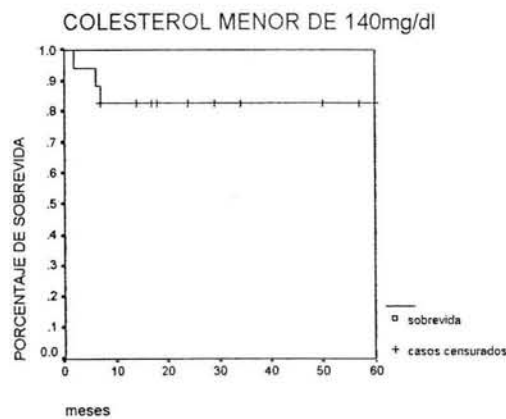


Tabla 2.

FACTOR	VALOR	MUERTE		SUBTOTAL	TOTAL	OR	IC (95%)	P
		si	no					
Hemoglobina	>10 g/dl	2	35	37	63	2.94	0.6-14	0.168
	<10 g/dl	3	23	26				
Albúmina	>4g/dl	0	19	19	53	3.10	0.335-28	0.402
	<4g/dl	3	31	34				
Colesterol	>140mg/dl	0	29	29	46	3.91	0.85-17	0.065
	<140mg/dl	3	14	17				

En el presente estudio se presentaron un total de 8 recaídas, 5 de los cuales se pudieron rescatar con esquema de quimioterapia alterna, uno fue refractario y 2 presentaron progresión tumoral y muerte.

La sobrevida global a 5 años en los pacientes estudiados fue para estadio I 100%, estadio II 93%; estadio III 100%; estadio IV 85%. En cuanto a la sintomatología, aquellos pacientes sintomáticos tuvieron una sobrevida al mismo periodo del 100% en comparación con 84% de aquellos con sintomatología B. La sobrevida global para todos los estadios fue del 92% y la libre de progresión 82%. (Gráfica 9)

Gráfica 9.



9. DISCUSION DE RESULTADOS.

Consideramos que el presente estudio analiza una población significativa para el estudio de la sobrevida y factores de riesgo relacionados con la Enfermedad de Hodgkin, ya que involucra a todos los pacientes que cumplieron los criterios de selección, en un periodo de estudio de 10 años, además de ser este Hospital un centro de 3er nivel de atención médica, a donde son referidos de otros centros hospitalarios los pacientes con este diagnóstico para su tratamiento.

En cuanto la edad de presentación, predominó en la edad escolar, esto concuerda con los estudios realizados en nuestro país,^{4,7,16, 26} sin embargo, no así con lo reportado en países industrializados en donde la edad media de presentación es la adolescencia.^{17,28, 25} Para el sexo se encontró predominio del masculino, lo que concuerda con los estudios realizados a nivel general en todo tipo de poblaciones.^{4,7,16, 17, 25, 26, 28, 33}

Se observó que en el estadio de presentación según la clasificación de Ann Arbor, en nuestra población predominaron los estadios avanzados de forma muy importante (Estadios III y IV), lo que es similar a estudios realizados en nuestro país en cuanto a frecuencia, en población pediátrica,⁸ pero los datos reportados en Estados Unidos y Francia, países industrializados, es diferente, ya que en estas poblaciones predominan los estadios tempranos al momento del diagnóstico, lo que influye de forma relevante en el pronóstico de los pacientes.^{17, 28}

El porcentaje de pacientes asintomáticos fue muy semejante al del los pacientes con síntomas B en el total del grupo, sin embargo llama la atención que dentro del grupo de

pacientes asintomáticos predominaron los estadios avanzados de la enfermedad; información que no correlaciona con los resultados de la Sociedad Francesa de Oncología Pediátrica.¹⁷ En los pacientes sintomáticos también se observó predominio de los estadios avanzados de la enfermedad, sin embargo en la comparación de resultados no se observaron resultados estadísticamente significativos.

La histología del linfoma, según la clasificación de Rye, mostró un predominio de la celularidad mixta, no así en los estudios realizados en países industrializados, y esto puede deberse a que la mayor incidencia en nuestra población para Enfermedad de Hodgkin es en etapa escolar, en donde sí se ha descrito que predomina este tipo histológico (menores de 10 años),^{25,26} y en los estudios ya referidos en esta misma población, la mayor incidencia de la enfermedad es en etapa adolescente, predominando en estos pacientes el tipo histológico de esclerosis nodular.^{17, 28} El sitio primario de presentación y la extensión de la enfermedad en el estadio IV concuerda con la literatura mundial.^{9, 12, 33}

Los esquemas terapéuticos utilizados se encuentran internacionalmente aceptados, sin embargo, si observamos diferencia con los utilizados en el resto de estudios realizados en niños, sin embargo el propósito de este estudio, no es analizar el esquema terapéutico.^{17, 28}

Para el estudio de factores de mal pronóstico en la Enfermedad de Hodgkin se analizaron 3 variables independientes que fueron la albúmina, el colesterol y la hemoglobina, utilizando valores de referencia según estudios ya realizados tanto en población adulta como en población pediátrica.^{9, 12, 17, 28, 33}

Para el estudio de la albúmina como factor pronóstico de mal pronóstico el valor dado fue menor de 4g/dl. Sólo en 53 pacientes se reportaron los niveles séricos de albúmina, y se comparó la sobrevida en los pacientes con albúmina por arriba de 4mg/dl, de aquellos con niveles inferiores. Observamos que todos los pacientes con reporte de albúmina por arriba del nivel estipulado sobrevivieron, y 3 pacientes con niveles inferiores fallecieron, sin embargo el análisis estadístico no fue significativo, con un OR de 3.10, pero con IC de 0.335-28, con $p=0.402$.^{11, 12, 17}

Dentro del análisis de los niveles séricos de hemoglobina, se tomo como valor de referencia a aquellos pacientes con hemoglobina menores de 10mg/dl como factor de mal pronóstico; reportándose los niveles de hemoglobina sólo en 63 de los pacientes estudiados. Se formaron también dos grupos de comparación, y encontramos predominio, aunque de forma no significativa, la presencia de niveles inferiores a los predeterminados de hemoglobina sérica en los pacientes que fallecieron, el análisis estadístico mostró un OR de 2.94, pero con IC y p que pueden ser no significativos.^{9, 11, 12}

Finalmente los niveles séricos de colesterol, estableciéndose como valor de mal pronóstico los niveles inferiores de 140mg/dl; este valor se obtuvo de los expedientes de 46 pacientes, y al igual que para la albúmina, se observó que los 3 pacientes que fallecieron tenían hipocolesterolemia, y que ningún paciente con niveles superiores a esta cifra murió. El OR fue de 3.91, en este caso, si fue significativo el valor de $p=0.065$, aunque el IC fue de 0.85-17.⁵

En el análisis de sobrevida global, en nuestra población fue a 5 años de 92%, muy similar a la reportada en países de primer mundo, y encontramos semejanza con lo reportado en otros estudios sobre la evolución de los pacientes con síntomas B, siendo la sobrevida menor en estos. ^{17, 28}

10. CONCLUSIONES.

Consideramos que estos factores pueden ser asociados como de mal pronóstico en la Enfermedad de Hodgkin, aunque en nuestra población sólo resulto significativo el estudio del colesterol, sin embargo consideramos esto pudo deberse al tamaño de la muestra, y a la cantidad de pacientes perdidos por falta de reporte de los factores estudiados en el expediente clínico, por tratarse de un estudio retrospectivo. Proponemos este análisis debe realizarse en poblaciones mayores, tal vez un estudio multicéntrico en nuestro país, como se ha realizado en estudios ya reportados en edad pediátrica.

Por lo tanto se sugiere realizar mediciones de colesterol, albúmina y hemoglobina al momento del diagnóstico en pacientes con Enfermedad de Hodgkin, así como llevar a cabo una adecuada somatometría y evaluación del estado de nutrición (que no se pudo realizar en el presente estudio), y considerar como factores de mal pronóstico para la enfermedad la hipoalbuminemia, hipocolesterolemia y anemia con las cifras ya mencionadas, aunque con reserva, ya que debemos ampliar este estudio para obtener valores significativos.

11. BIBLIOGRAFIA

1. Bonadonna G. Historical review of Hodgkin's disease. *B J Haemat* 2000; 3:504-511.
2. Carbone P, Kaplan H, Musshoff K. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res* 1971; 31: 1860-1861.
3. Carella A, Caulier P, Congiu A. Autologous bone marrow transplantation as adjuvant treatment for high-risk Hodgkin's disease in first complete remission after MOPP/AVWD protocol. *Bone Marrow Transplant* 1991;8: 99-103.
4. Cuevas M, Villasis M, Fajardo A. Epidemiología del cáncer en adolescentes. *Salud Pública Mex* 2003; 45(supl 1): S115-S123 .
5. Chao F, Efron B, Wolf P. The possible prognostic usefulness of assessing serum proteins and cholesterol in malignancy. *Cancer* 1975; 35:1223-1229.
6. Davis S, Dahlberg S, Myers M. Hodgkin's disease in the United States: a comparison of patients characteristics and survival in the centralized Cancer Patient Data System and the surveillance and end result program. *J Natl Cancer Inst* 1987; 78: 471-478.
7. Fajardo A, Mendoza H, Valdés E, Mejía M, Yamamoto L, Mejía A. Frecuencia de neoplasias malignas en niños atendidos en hospitales del Distrito Federal. Estudio multicéntrico. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1996; 2:57-66.
8. Fajardo A, Sandoval A, Mejía J, Rendon M, Martínez M. Clinical and social factors that affect the time to diagnosis of mexican children with cancer. *Med Pediatr Oncol* 2002; 39: 25-31.
9. Ferme C, Bastion Y, Brice P, Lederlin P, Divine M, Gabarre J. Prognosis of patients with advanced Hodgkin's disease. *Cancer* 1997; 80:1124-1133.

10. Fung H, Nadamanee A. Approach to Hodgkin's lymphomas in the new millenium. *Hamatol Oncol* 2002; 1: 1-15.
11. Gobbi P, Comelli M, Grignani G, Gendarini A, Cávalli C, Attardo-Parrubnello G. Estimate of expected survival at diagnosis in Hodgkin's diseases: a means of weighting prognostic factors and a tool for treatment choice and clinical research. A report for the International Data Base on Hodgkin's disease. *Haematologica* 1994; 79: 241-255.
12. Hasenclever D, Diehl V, Armitage J, James O, Assouline D, Magnus B. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med*; 21: 1506-1514.
13. Horwich A, Specht L, Ashley S. Survival analysis of patients with clinical stages I or II Hodgkin's disease who have relapse after initial treatment with radiotherapy alone. *Eur J Cancer* 1997; 6:848-853.
14. Hudson M, Donaldson S. *Clínicas Pediátricas de Norteamérica. Oncología*, vol 4, 1997.
15. Josting A, Egert A, Diehl V. Prognostic factors and treatment outcome in patients with primary progressive and relapsed Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2002; 13(suppl 1): 112-116.
16. Juárez S, Mejía J, Rendon M, Kauffman A, Tatsuko L, Fajardo A. Tendencia de seis principales causas de mortalidad en niños mexicanos durante el periodo 1971-2000. La transición epidemiológica en los niños. Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica del Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social.
17. Landman-Parker J, Pacquement H, Leblanc T, Habrand J, Terrier-Lacombe M. Localized childhood Hodgkin's disease; response-adapted chemotherapy with etoposide, bleomycina, vinblastina, and prednisona before low dose radiation therapy-results of the French Society of Pediatric Oncology Study MDH90. *J Clin Oncol* 2000;7: 1500-15007.

18. Liao Z, Ha C, Fuller L, Hagemester F, Cabanillas f, Tucker S. Subdiaphragmatic stage II and II Hodgkin's disease. Long term follow-up and pronostic factors. *Int J Radiation Oncology Biol* 1998; 5:1047-1056.
19. Low S, Horsman J, Walters S, Hancock H, Smith P, Linch D. Risk adjusted prognostic models for Hodgkin's disease and grade II non Hodgkin's lymphoma: validation on 6728 british national lymphoma investigation patients. *B J Haemato* 2003; 120: 277-280.
20. Lukes R, Butler J. The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease. *Cancer Res* 1966; 26: 1063-1083.
21. Muller C, Trilling B, Steinke B. The prognostic significance of total serum cholesterol in patients with Hodgkin's disease. *Cancer* 1992; 4: 1042-1046.
22. Nadali G, Tauechia L, Zamolin E. Serum level of the soluble form of the CD30 molecule identifies patients with Hodgkin's disease ant high risk of unfafotable outcome. *Blood* 1998; 91: 3011-3016.
23. Nadali G, Vinante F, Ambrosetti A. Serum level of soluble CD30 are elevated in the majority of untreated patients with Hodgkin's disease and correlate with clinical features and prognosis. *J Clin Oncol* 1994; 12: 793-797.
24. Osterman B, Jhonson H, Tavelin B et al. Non Hodgkin lymphoma in northern sweden. Prognostic factors and response to treatment. *Acta Oncol* 1993; 32:507-515.
25. Pizzo Phillip. Principles and practice of pediatric oncology. 4^a, ed. Lippincott Williams and Wilkins, USA 2002. 1692p
26. Rivera Luna. *Oncología Pediátrica*. Editores de Intersistemas, México 2002. 396p.
27. Rodgers R, Fuller L, Hagemester F. Reassessment of prognostic factors in stage IIIA y IIIB Hodgkin's disease trated with MOPP and radiotherapy. *Cancer*; 47: 2196-2203.

28. Smith R, Chen Q, Hudson M, Link M. Prognostic factors for children with Hodgkin's disease treated with combined modality therapy. *J Clin Oncol* 2003; 10:2026-2033.
29. Straus D, Gaynor J, Myers J. Prognostic factors among 185 adults with newly diagnosed advanced Hodgkin's disease treated with alternating potentially non cross-resistant chemotherapy and intermediate-dose radiation therapy. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1173-1186.
30. Sutcliffe S, Gospodarowicz M, Bergsagel D. Prognostic groups for management of localized Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1985; 3: 393-401.
31. Tubiana M, Henry-Amar M. A multivariate analysis of prognostic factors in early stage Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 23-30.
32. Wagstaff J, Gregoruy W, Swindell R. Prognostic Factors for survival in stages IIIB and IV Hodgkin's disease: a multivariate analysis comparing two specialist diseases treatment centers. *Br J Cancer* 1988; 58: 487-492.
33. Zander F, Widenmann W. Prognostic factors in Hodgkin's disease lymphoma. *Ann Oncol* 2002; 13 (suppl 1); S112-S116.

12. ANEXO

HOJA DE REGISTRO DE DATOS

Nombre	
Num. de afiliación	
Edad	
Sexo	
Edad al diagnóstico de EH	
Edad al momento de la última evaluación médica	
Estadio de la enfermedad al diagnóstico	
Estadio de la enfermedad al momento de la última evaluación	
Variedad histológica	
Hemoglobina sérica al diagnóstico	
Albumina sérica al diagnóstico	
Colesterol sérico al diagnóstico	
Presencia de síntomas B	
Complicaciones	
Fecha de defunción	
Motivo de defunción	