



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, DE LABORATORIO, COMPLICACIONES Y EVENTOS DE MUERTE DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LINFOMA NO HODGKIN DE CÉLULAS GRANDES B EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. JOCIELA DOMÍNGUEZ SÁNCHEZ

TUTOR:

DRA. ROCÍO CÁRDENAS CARDÓS

CO-TUTOR:

DRA. LILIANA VELASCO HIDALGO

ASESOR METODOLÓGICO:

M.C. ALEJANDRO GONZÁLEZ GARAY





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

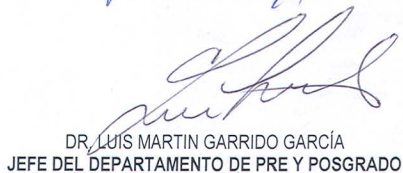
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

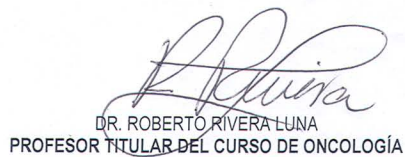
ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, DE LABORATORIO,
COMPLICACIONES Y EVENTOS DE MUERTE DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE
LINFOMA NO HODGKIN DE CÉLULAS GRANDES B EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.



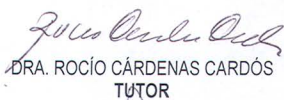
DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR. LUIS MARTIN GARRIDO GARCÍA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



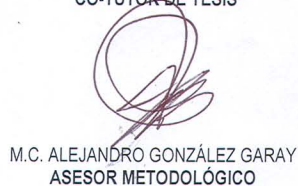
DR. ROBERTO RIVERA LUNA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ONCOLOGÍA



DRA. ROCÍO CÁRDENAS CARDÓS
TUTOR



DRA. LILIANA VELASCO HIDALGO
CO-TUTOR DE TESIS



M.C. ALEJANDRO GONZÁLEZ GARAY
ASESOR METODOLÓGICO

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios, mi fortaleza, mi refugio, mi sostén, mi guía, rumbo de mis pasos en su plan perfecto.

A mi familia, apoyo perenne, risa compartida, sollozo consolado; siempre ahí a mi lado, presente en las zozobras y las ansias, presente en la risa y la concordia. Núcleo de los aciertos, soporte ante las equivocaciones.

Al compañero, amigo, caminante alterno de la vida; a Abraham.

Gracias a todos los médicos adscritos y a Mireya, ocupados por mi formación, por su entrega no sólo en lo profesional sino por la demostración viva e inquebrantable de lo que vale el espíritu humano.

Quiero agradecer la paciencia y entrega en la realización de la tesis. A la Dra. Rocío Cárdenas, Dra. Liliana Velasco, Dr. Alejandro González.

Reconfortando los pesares y atentos a menguar los sufrimientos del espíritu y del cuerpo, gracias a todo el personal de enfermería.

A mis compañeras, amigas, amigos, quijotes incansables de las horas en guardia; a su amistad sincera que fortalece la espera, que mengua el trabajo y que transforma la responsabilidad en orgullo; a la noche en horas o minutos y a todos los amaneceres que para todo el personal siempre significó el renacer y la esperanza.

A mis niños, pretexto, faro, destello, inspiración, objetivo, quimera: ejemplo y vida. A ellos por lo que con su valor me han enseñado a vivir.

Jociela Domínguez Sánchez

INDICE

Resumen	1
Antecedentes	2-12
Planteamiento del problema	13
Justificación	13-14
Preguntas de Investigación	14
Hipótesis	14
Objetivos (General, Específicos, Secundarios)	15
Clasificación de la Investigación	15
Material y métodos	
Población Objetivo, Elegible	16
Criterios de Inclusión	16
Criterios de Exclusión	16
Definición operacional de variables	17-22
Descripción general del estudio	22-23

Recursos	
Materiales, Humanos	23
Financiamiento	23
Conflicto de intereses	23
Cálculo de muestra	24
Análisis Estadístico	24
Aspectos éticos	25
Resultados	26-39
Discusiones	40-41
Conclusiones	42
Anexos	43-49
Bibliografía	50-53

RESUMEN

ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, DE LABORATORIO, COMPLICACIONES Y EVENTOS DE MUERTE DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LINFOMA NO HODGKIN DE CÉLULAS GRANDES B EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.

DOMÍNGUEZ-SÁNCHEZ J, CÁRDENAS-CARDÓS R, VELASCO-HIDALGO L, GONZÁLEZ-GARAY A. SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA, SERVICIO DE METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN. INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA. SECRETARÍA DE SALUD.

Los Linfomas son un grupo heterogéneo de enfermedades del sistema linforeticoendotelial, que ocupan el 3er lugar en frecuencia del cáncer en la edad pediátrica, El 40% de los linfomas son de tipo Hodgkin y el restante de tipo no Hodgkin. El linfoma de células grandes B representa del 10 al 20% de los Linfomas No Hodgkin en la edad pediátrica. Pueden originarse en cualquier sitio que contenga tejido linfoide, rara vez se encuentran diseminados a médula ósea y SNC. Dependiendo del estadio de enfermedad dependerá el tratamiento propuesto, pudiendo alcanzar tasas de supervivencia hasta del 95% en un estadio localizado (E I, II), mientras que en estadios avanzado o diseminado (E III-IV) se alcanzan tasas de 80 a 90%. **OBJETIVO GENERAL:** Conocer las características clínicas, de laboratorio y complicaciones más frecuentes de los pacientes pediátricos con Linfoma No Hodgkin de células grandes B atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 1998 a agosto del 2010 y analizar la frecuencia de muertes. **RESULTADO:** Se registraron 130 pacientes con Linfoma No Hodgkin en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría, de los cuales 21 (16%) fueron de Linfoma Difusos de Células Grandes B, predominio en el sexo masculino, mediana de edad de 10 años. El 47.6% (n=10) de los pacientes presentaron síntomas B al diagnóstico. La localización al diagnóstico, fue principalmente nodal, en el 57.1% (n=12) y extranodal en el 38.1% con infiltración a médula ósea en el 14.1%. Ninguno presentó infiltración al sistema nervioso central. Se reportó estadios localizados (I y II) en el 42.8%, estadios avanzados (III y IV) en el 57.2%, sin tener influencia al igual de deshidrogensasa láctica en el pronóstico de los pacientes. Se compararon cuatro esquemas de tratamiento sin encontrar diferencia estadística significativa. El mayor número de pacientes fue tratado con esquema a base de dosis reducidas de metotrexate con respuesta mayor a 90% en primera evaluación y tolerancia de complicaciones. Se reportó 95% de supervivencia a 5 años. **CONCLUSIÓN:** No existen diferencias en las características clínicas con lo que se reporta internacionalmente. Se diagnostica en edad temprana. Ni el estadio ni el tratamiento influyen en el pronóstico de los pacientes. Baja toxicidad de los esquemas de quimioterapia. El esquema de dosis reducidas de Metotrexate es útil para el tratamiento de estos pacientes. La supervivencia de nuestros pacientes es similar a la reportada internacionalmente.

ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, DE LABORATORIO, COMPLICACIONES Y EVENTOS DE MUERTE DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LINFOMA NO HODGKIN DE CÉLULAS GRANDES B EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.

DOMÍNGUEZ-SÁNCHEZ J, CÁRDENAS-CARDÓS R, VELASCO-HIDALGO L, GONZÁLEZ-GARAY A; SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA, SERVICIO DE METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN. INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA. SECRETARÍA DE SALUD.

ANTECEDENTES

Los linfomas son un grupo heterogéneo de enfermedades del sistema linforeticoendotelial de origen clonal de células progenitoras de linfocitos T y B, que se caracterizan en la infancia por una evolución aguda a subaguda e invasión a la médula ósea. Generalmente tienen una presentación extranodal en los linfomas no Hodgkin.

Ocupan el 3er lugar en frecuencia del cáncer en general en la edad pediátrica que representa el 10%; y de acuerdo a la edad, se reporta el 3% de todos los casos de cáncer pediátrico en niños menores de 5 años y el 9% en niños de 15 a 19 años.¹ En la república mexicana es el cuarto lugar de frecuencia.²

El 40% de los linfomas son de tipo Hodgkin y el 60% restante son los no Hodgkin (LNH).

Como en la mayoría del cáncer, la causa es desconocida; sin embargo existen factores que pueden predisponer un mayor riesgo de presentar linfomas como son:

Físicos: radiaciones ionizantes y atómicas que además de leucemias se han asociado con algunos linfomas no Hodgkin.

Biológicos: Principalmente agentes virales como el Virus de Epstein Barr que tiene una alta asociación con linfomas no Hodgkin especialmente el Linfoma de Burkitt endémico hasta 95% de los casos y 15% en la variedad esporádica o no endémica, y en menor grado con el linfoma de Hodgkin.

Inmunodeficiencias: presentan una alta relación con linfomas no Hodgkin especialmente el síndrome de Wiskott Aldrich, la Ataxia telangiectasia e inmunodeficiencias combinadas y adquiridas como el Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida (SIDA), también se ha asociado a inmunosupresión después de trasplantes de riñón y de corazón.

Químicos: algunos fármacos como la difenilhidantoína que se ha asociado a hiperplasias linfoides y linfomas, y algunos agentes antineoplásicos especialmente del grupo de alquilantes.

Existen varios sistemas de clasificación histopatológica para los LNH, desde la de Rappaport, Lukes y Collins, Working Formulation hasta la actual que es la más aceptada a nivel internacional que es la clasificación de la Revised European-American Lymphoma (REAL) y que a su vez es la base del último

consenso promovido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) ⁽³⁾. (cuadro 1). La OMS fundamenta su clasificación básicamente en el fenotipo (linaje B, T y NK); y en su diferenciación (células precursoras o maduras). ⁽⁴⁾En niños y adolescentes se reconocen tres variedades histológicas relevantes de LNH: 1) LNH de células B maduro (Burkitt y linfoma o leucemia tipo Burkitt L3 FAB y el linfoma difuso de células grandes B, ocupan el 50%, 2) linfoma Linfoblástico (de células T y con menor frecuencia de células precursoras B) ocupan un 30%; y 3) linfoma de células grandes anaplásico maduro (T o nulo) en el 20%.^(1,4).

Cuadro 1. Clasificación Histopatológica y su correlación inmunológica, citogenética y clínica

<i>CLASIFICACIÓN</i>			
<i>(OMS)/REAL*</i>	<i>INMUNOFENOTIPO</i>	<i>PRESENTACION CLINICA</i>	<i>CITOGENETICA</i>
Burkitt y Burkitt "Like" (atípico)	Células B maduras	Intrabdominal, cabeza y cuello	t(8;14) t(2;8) t(8;22)
Linfoma Células Grandes B Difuso	Células B maduras CD 30+ (puede)	Ganglios, abdomen, hueso, SNC y Mediastino	Ninguna identificada
Linfoma Linfoblástico Presursos de células T/Leucemia	Células Pre-T	Mediastino, médula ósea	t(1;14)
Linfoma Linfoblástico precursores células B	Pre-B	hueso, piel	t(11;14)
Linfoma Células Grandes Anaplásico Sistémico	CD30+ (Ki-1+) Cels. T o nulas (NK)	variable, pero los síntomas sistémicos son importantes	t(2;5) ALK, NPM
Linfoma Células Grandes Anaplásico Cutáneo	CD 30+ (Ki-1) generalmente Células T	Piel (lesión única o con lesiones múltiples)	Carece de t(2;5)

* Revised European-American Lymphoma

Linfoma de células B grandes difuso

El linfoma de células grandes B difuso (LCGBD) representa el 10 al 20% de los LNH en la edad pediátrica; se presenta con mayor frecuencia en la 2ª década de la vida. ^(2,5 NCI, 30) Estos linfomas se pueden presentar como los Linfomas de Burkitt (LB) aunque tienden a ser más localizados y con una frecuencia menor de infiltración a la médula ósea y SNC ^(6,7). Se caracteriza por tener células con un núcleo más grande que el de los macrófagos, un citoplasma basófilo más variado que en el LB; el núcleo es vesicular con nucleolos prominentes; el grado de apariencia de estas células tumorales es variable, y muchas veces semejan a los centroblastos de los centros germinales o inmunoblastos.

Este tipo de linfomas expresan antígenos asociados a células B: CD19, CD20, CD22, CD79a; el marcador CD10 a veces se expresa, pero la deoxi-nucleotidil-transferasa (TdT) es negativa; la inmunoglobulina (IG) puede estar ausente. Algunos linfomas pueden expresar la t (8:14) o variantes de esta translocación, lo que nos indica que estos linfomas están biológicamente relacionados con el linfoma de Burkitt.⁽¹⁾ El LDCGB casi nunca se asocia al virus de Epstein Barr, excepto cuando se presenta en un individuo con alguna inmunodeficiencia que puede ser hasta 50% de los casos.

El Linfoma de células B primario de mediastino es más común en adolescentes que en niños pequeños, se ha asociado con resultados pobres en relación a otros tipos de LCGBD. La gran mayoría de estos linfomas tienen un fenotipo germinal central de células B. Se ha asociado con la t(14;18) en algunos casos, siendo más frecuente en los adultos que en los niños y la tasa de supervivencia a 5 años es de aproximadamente 90%⁽⁸⁾

Linfoma de células grandes anaplásico

El linfoma de células grandes anaplásico (LCGA) representa el 10% de los LNH del niño. Puede expresar diferentes inmunofenotipos: de células T, B o nulas (células no T, células B, o expresión de antígeno de superficie NK); siendo el más común el de células T maduras. La OMS clasifica estos linfomas como T periféricos⁽⁵⁾ El dato histológico más importante en este tipo de linfomas es la presencia de células con anaplasia, que pueden ser grandes, pleomórficas, con núcleos en forma de herradura de caballo o múltiples, los cuales son prominentes y con abundantes nucleolos. Algunas de estas células pueden semejar a la de Reed-Sternberg^(1,9) Estos linfomas presentan reactividad al CD30, al antígeno epitelial de membrana (EMA), particularmente cuando se asocia a la mala expresión de la proteína cinasa del linfoma anaplásico (*ALK*)⁽¹⁾. Pueden o no expresar reactividad a CD45, CD15 o a otros antígenos relacionados con células T. Estos linfomas tienen una vinculación muy baja con el virus de Epstein Barr, y cuando sucede está en relación a inmunodeficiencias asociada al linfoma. Los LCGA que expresan la proteína ALK tienen un comportamiento diferente y un pronóstico superior al de otros linfomas T periféricos⁽¹⁰⁾ El 40% de los linfomas anaplásicos son CD30+ (Ki1) y tienen la t (2; 5)(p23;q35) que conlleva la extensión de la proteína de fusión *NPM/ALK*⁽¹⁰⁾ Esta translocación no es esencial para el diagnóstico. La consecuencia de esta translocación consiste en una expresión inapropiada de ALK, que es una tirosincinasa que normalmente no se expresa en las células linfoides⁽¹⁾

Una de las variantes de este linfoma es la que involucra exclusivamente la piel, carece de la expresión de t (2; 5), así como de EMA, pero expresa antígenos de linfocitos cutáneos. La afección extensa a la piel en niños representa un pronóstico muy malo⁽¹¹⁾

Cuadro Clínico

El LNH se puede originar en cualquier sitio que contenga tejido linfoide, como los ganglios linfáticos, amígdalas, timo, bazo, placas de Peyer en el intestino.

Los síntomas y signos van a depender del sitio de presentación inicial de la enfermedad y del tipo de linfoma, en la mayoría de los casos existe una correlación clínica y el subtipo histológico. Los LNH son neoplasias de un crecimiento tumoral acelerado por lo que el tiempo en el que se presentan los primeros síntomas es corto similar a lo que sucede con las leucemias agudas. También pueden presentarse síntomas generales conocidos como Síntomas B, siendo estos: fiebre $>38^{\circ}\text{C}$ predominio vespertino, diaforesis, y pérdida de peso 10% en un lapso de 6 meses; la presencia de éstos síntomas representan actividad tumoral sistémica, siendo su presentación más frecuente en los linfomas de Hodgkin, y tiene implicaciones de pronóstico. La diseminación puede ser por vía linfática y/o hematógena desde su diagnóstico especialmente al SNC y a la médula ósea, hueso y piel; por lo que es fundamental establecer la etapa clínica antes de iniciar el tratamiento. En forma general la presentación más común de los LNH en niños y adolescentes es extranodal, y puede originarse en cualquier sitio, puede afectar al mediastino (26%), abdomen (31%) y cabeza y cuello (29%). Debido a la diseminación hematógena más de 25% de los pacientes presentan enfermedad avanzada al diagnóstico especialmente a la médula ósea y al SNC.

El LNH de células grandes generalmente se presenta en el área de cabeza y cuello con presencia de adenopatías indoloras en la región cervical, en abdomen y mediastino; su crecimiento puede ser más lento similar a los linfomas Hodgkin y al diagnóstico rara vez se encuentra diseminado a la médula ósea y SNC; puede afectar la piel, hueso y los tejidos blandos más comúnmente. ^(1,31)

Existen algunos sitios de presentación muy raros o poco frecuentes, siendo éstos lesiones subcutáneas, tiroides, parótida, orbita y compresión de médula espinal que representa una urgencia oncológica y debe tratarse en forma inmediata para evitar un déficit neurológico permanente.

Diagnóstico

El diagnóstico se establece en el estudio histopatológico, es fundamental realizar una biopsia del tumor primario para disponer de un estudio histológico completo, que incluya además de la variedad histológica, tinciones de inmunohistoquímica y de biología molecular para establecer un diagnóstico de certeza.

Para el diagnóstico definitivo es necesario considerar los factores clínicos del paciente como la edad, el tiempo de evolución de la enfermedad, el estado general del paciente, el sitio de presentación del tumor primario, así como los datos de laboratorio y de imagenología.

Existe una serie de estudios rutinarios y especiales que se deben efectuar; se basan principalmente en la evolución natural de la enfermedad y por lo tanto de la diseminación y sitios de infiltración de los linfomas. Los estudios de laboratorio y gabinete útiles en los LNH para el diagnóstico son la biometría hemática (BH), EGO, creatinina, ácido úrico, pruebas de funcionamiento hepático, deshidrogenasa láctica (DHL), calcio-fósforo, electrolitos séricos, aspirado de médula ósea, líquido cefalorraquídeo (LCR), Rx de tórax y tomografía computarizada del tumor primario.

Debido a la biología tumoral de los LNH podemos encontrar alteraciones en los estudios mencionados; en la BH podemos tener alteraciones aisladas como anemia, trombocitopenia, bicitopenia y presencia de blastos que pueden indicar infiltración a la médula ósea; podemos tener alteraciones metabólicas que integran el síndrome de lisis tumoral como la hiperuricemia, hiperkalemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia; un incremento en la DHL que nos indica carga tumoral y además se considera factor pronóstico en los LNH; algunos pacientes desde su diagnóstico pueden presentar alteración en la pruebas de funcionamiento renal, con elevación de la creatinina sérica e inclusive falla renal.

El estudio de médula ósea es indispensable, ya que además de establecer el diagnóstico, nos indica la etapa avanzada del padecimiento. El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) para búsqueda de células malignas se debe realizar en forma rutinaria con la finalidad de establecer el pronóstico y la etapa del padecimiento.

Pronóstico

Los factores pronósticos reconocidos para Linfomas No Hodgkin son en primer lugar el estadio clínico de la enfermedad, actualmente el sistema de estadificación más utilizado a nivel internacional es el Sistema de San Judas para linfomas no Hodgkin en edad pediátrica, propuesto por Murphy en 1980:

Cuadro 2. Sistema de estadificación de San Judas* para niños con linfoma no Hodgkin

<i>Estadio</i>	<i>Definición</i>
I	Tumor único (extraganglionar) o en una sola región anatómica (ganglionar), con exclusión de mediastino o abdomen
II	Tumor único (extraganglionar) con afección linfática regional de un mismo lado del diafragma o dos tumores únicos extralinfáticos con o sin afección linfática regional de un mismo lado del diafragma. Tumor gastrointestinal primario con o sin afectación de los ganglios mesentéricos, resecaado completamente.
III	De ambos lados del diafragma a) Dos tumores únicos extraganglionares b) Dos o más áreas ganglionares Todos los tumores primarios intratorácicos (mediastino, pleura o timo) Enfermedad intraabdominal extensa Tumores de otros sitios
IV**	Cualquiera de las presentaciones antes mencionadas con infiltración inicial al sistema nervioso central o a médula ósea, o a ambos

*Clasificación Murphy (22)

** Pacientes con más de 25% de células leucémicas en médula ósea se refieren como leucemia aguda linfoblástica.

seguido de la histología, la presencia de síntomas B y los niveles de DHL debido a que refleja la carga tumoral para tomar decisiones terapéuticas. El grupo colaborador francés ha propuesto utilizar estudios de imagen posterior al primer ciclo de tratamiento con quimioterapia a fin de evaluar el tumor primario, considerando que en aquellos tumores que reducen menos del 20%, debe intensificarse el tratamiento.

Para los LNH de linaje B el BFM ha propuesto una clasificación de riesgos: R1: para enfermedad completamente reseca; R2: para enfermedad irreseca o estadio III con una DHL <500u/L; R3: para enfermedad irreseca o estadio III con una DHL de 500 a 1000u/L, o enfermedad leucémica (>25% blastos en la médula ósea) con niveles de DHL hasta 1000u/L; y R4 que consiste en estadio III /IV de la enfermedad, o enfermedad leucémica con DHL >1000u/L y/o afección al SNC ⁽¹⁴⁾

No hay que dejar de tener en mente que el principal factor para el éxito terapéutico seguirá siendo la quimioterapia combinada, en la que se han dado cambios importantes en la generación de nuevos esquemas que ha logrado una sobrevida de la enfermedad arriba del 90%.^(1,8)

Tratamiento

Se han logrado grandes avances en el tratamiento de los LNH en niños y adolescentes. Con los protocolos actuales de tratamiento, los principales grupos colaborativos en el mundo reportan una sobrevida aproximada del 90%.

^(13,14,15) La principal razón que ha permitido mejorar la supervivencia de estos pacientes son las estrategias de tratamiento diseñadas de acuerdo al riesgo de la enfermedad y al estadio (avanzado o localizado); aunado al inmunofenotipo y a la gran disposición de fármacos con los que se cuenta para tratar esta enfermedad. En la actualidad se considera que el factor más importante para la sobrevida es el tratamiento inicial y la respuesta del tumor al mismo. Los otros factores que incluyen factores biológicos y clínicos son indispensables para seleccionar la mejor estrategia de tratamiento.

Los linfomas en general son tumores altamente quimiosensibles y responden bien a esquemas específicos.

Tratamiento para linfoma no Hodgkin localizado

En la década de los 80's muchos estudios para LNH localizado estadios I y II, independientemente de la histología, mostraron excelentes resultados utilizando esquemas de quimioterapia (QT) de moderada intensidad.

Los Linfomas de células grandes representan un grupo controvertido en lo que se refiere al tratamiento, sin embargo, la mayoría de los grupos internacionales aceptan que su manejo debe ser como un linfoma B. La supervivencia es alrededor del 95%.

Dentro de los estudios que tienen mejores resultados está el del Pediatric Oncology Group (POG), este grupo establece varias recomendaciones para el manejo de pacientes con LNH localizado etapas I y II y que han sido adoptadas por varios grupos de estudio para este tumor en el mundo, siendo estas conclusiones: ⁽¹⁶⁾ 1) la radioterapia puede omitirse en forma segura, 2) la utilización de QT de moderada intensidad con 4 drogas es suficiente para controlar la enfermedad, 3) la duración del tratamiento con QT no debe ser mayor a 6 meses, 4) La QT al SNC (intratecal) está indicada exclusivamente para pacientes con primarios en la región de cabeza y cuello.

Para el LNH anaplásico de células grandes en etapas tempranas I y II los esquemas de tratamiento que se recomiendan son los que se utilizan para LNH de células B. En un estudio del POG utilizando quimioterapia combinada con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (CHOP), la SLE para estos pacientes fue de 88%.⁽¹⁶⁾

Tratamiento para linfoma no Hodgkin avanzado ó diseminado

Los linfomas de células grandes B difuso tienen una tasa de supervivencia a largo plazo muy alta de 80-90%.^(13,17,18) Se ha demostrado que la mejor opción de tratamiento es con quimioterapia intensa y de corta duración.^(1,8,19) La intensidad del tratamiento se establece de acuerdo a la extensión y riesgo de la enfermedad; todos los pacientes considerados en el grupo de alto riesgo (etapas III-IV del St. Jude y R2- R4 del BFM) generalmente presentan enfermedad voluminosa desde el diagnóstico, lo que condiciona que presenten complicaciones como el síndrome de lisis tumoral agudo (SLT) desde que se inicia el tratamiento. La mayoría de los grupos colaborativos con mejores resultados de tratamiento para este grupo de linfomas han incluido una pre-fase de cito-reducción, que permite una disminución gradual del tumor lo que reduce la posibilidad de una lisis tumoral masiva que ponga en riesgo la vida del paciente.^(1,8)

Los regímenes actuales de tratamiento para LNH células B son básicamente los de dos grandes grupos:

1) El de la Sociedad Francesa de Oncología Pediátrica (SFOP) y 2) el del grupo Alemán- Austriaco- Suizo BFM; mas recientemente se creó el grupo internacional para el tratamiento de LNH células B, que esta formado por Francia- Norteamérica- Reno Unido y otros países europeos que constituyen el grupo FAB, los últimos reportes de este grupo han mostrado una tasa de supervivencia de 99% para LNH células B localizado utilizando solo 2 ciclos de quimioterapia.^(13, 14) El grupo BFM define al grupo de riesgo en base a lo avanzado de la enfermedad y al nivel de DHL⁽¹⁴⁾.

El estudio más reciente de este grupo (BFM) reportó el papel fundamental que tiene el metotrexate en el tratamiento de los LNH-B y la importancia de definir la dosis para los estadios avanzados y localizados; concluyendo para pacientes con enfermedad localizada, que la dosis de metotrexate de 1g/m² en infusión de 4 horas fue menos tóxica y no menos efectiva que cuando se utilizan dosis de 5g/m² en infusión de 24 horas; sin embargo para pacientes con enfermedad avanzada la dosis estándar de 5g/m² fue significativamente

mejor cuando se utilizó en infusiones cortas, con menor toxicidad que cuando se utilizó la misma dosis en infusiones prolongadas (24 h vs 4 h).⁽¹⁸⁾

Esta conclusión puede ser importante sobretodo en países en desarrollo, debido al menor riesgo de toxicidad mortal. El protocolo BFM-95 reportó una SLE >95% para estadios de R1 y R2 y para grupos de riesgo alto 3 y 4 93%; los pacientes con peor pronóstico fueron los que tenían enfermedad primaria en mediastino con una SLE a 3 años de 50% y los que tenían enfermedad en el SNC la SLE fue de 70%⁽¹⁷⁾

El protocolo francés LMB-89⁽²⁰⁾ para el tratamiento de los linfomas de células B también ha reportado resultados muy exitosos, y se ha convertido en la piedra angular para el diseño de otros protocolos; el fundamento se establece en un tratamiento intensivo con altas dosis, una duración corta de 5 a 8 meses con intervalos de frecuencia reducidos, la terapia al SNC es obligatoria, los pacientes con enfermedad al SNC y en grupos de riesgo alto tiene que recibir tratamientos muy intensos. Es necesario reconocer que un pequeño número de pacientes con enfermedad avanzada pueden curarse utilizando tratamientos de baja y moderada intensidad y tienen la oportunidad de lograr tasas de supervivencia excelentes.⁽¹⁾

Los factores de peor pronóstico para LNH de células B incluye: niveles altos de DHL, enfermedad con primario mediastinal, enfermedad al SNC al inicio, respuesta subóptima a la prefase de citorreducción y edad > 15 años que es más frecuente para pacientes con LNH de células grandes B difuso.^(13,14,17,18,21)

Hay evidencia de que algunos trastornos citogenéticos distintos a los re-arreglos del *c-myc* están asociados con un pobre pronóstico.⁽²²⁾ La enfermedad testicular al diagnóstico no tiene implicación de mal pronóstico⁽²³⁾. El tratamiento para pacientes con LNH de células grandes B debe ser similar al que se utiliza para el linfoma de Burkitt. La mayoría de los estudios en pacientes adultos reportan que la combinación de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona (CHOP) en combinación con rituximab es el tratamiento de elección para este tipo de linfoma, sin embargo esto no ha sido lo suficientemente probado en niños⁽²⁴⁾. El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico de ratón/humano CD 20+ específico, la mayoría de los LNH de células B en niños expresan CD 20+. Actualmente el Children's Oncology Group (COG) está tratando de probar su efectividad en niños utilizando quimioterapia intensa basada en el protocolo francés LMB-89, aun sin resultados concluyentes⁽²⁴⁾.

Linfoma no Hodgkin anaplásico de células grandes

Este grupo de linfomas ocupa el 15% de los LNH del niño y adolescente, incluye tumores con inmunofenotipo T, B ó Nulo. Debido a que el comportamiento biológico y clínico de este subtipo de linfoma es aun controvertido, los programas de tratamiento para esta enfermedad presentan grandes diferencias.

Son pocos los estudios reportados por grupos cooperativos pediátricos diseñados fundamentalmente en la co-expresión de marcadores como CD30, antígeno epitelial de membrana y el inmunofenotipo T o nulo. Hay que enfatizar que los resultados de tratamiento reportados para estos linfomas son inferiores al que se tiene

para los LNH de células B, independientemente de las estrategias de tratamiento que se sigan, la posibilidad de supervivencia es de aproximadamente 60 a 80% (15,25-27)

Es controvertido cual es la mejor estrategia de tratamiento para estos linfoma, actualmente los más utilizados son los protocolos de tratamiento para linfomas de células B o estudios modificados para leucemia linfoblástica aguda de alto riesgo de células T. (28).

El grupo BFM utiliza 6 cursos de quimioterapia intensa para estadios avanzados Etapas III y IV, que incluye dosis moderada o alta de metotrexate, dexametasona, ifosfamida, ciclofosfamida, etopósido, citarabina, doxorubicina y QT intratecal; la supervivencia reportada fue de 73 % (28)

En los estudios del POG se demostró en su protocolo POG 9317 que no hay mayor beneficio cuando se administran dosis altas de metotrexate y citarabina además de 52 semanas de quimioterapia cíclica (26). La Sociedad Italiana de Hemato-Oncología (AEIOP), utilizó un protocolo para leucemia aguda linfoblástica durante 24 meses y reportó una SLE de 65% (27).

La sociedad francesa de Oncología utilizó un protocolo basado en el tratamiento de LNH de células B que consistía en 2 ciclos de COPADAM (metotrexate, ciclofosfamida, doxorubicina vincristina y prednisona) seguido de 5 a 7 cursos de terapia de mantenimiento, 95% de estos pacientes tuvieron respuesta completa y 21 de 82 pacientes tuvieron efectos adversos (25)

Es difícil identificar los factores pronósticos para pacientes con LNH células grandes anaplásico debido a la gran diferencia de tratamientos que se pueden utilizar. En un estudio reciente del Intergrupo Europeo que incluyó a 225 pacientes que fueron tratados en forma comparable, encontraron que la presentación en mediastino, piel y vísceras fueron los factores más importantes para la sobrevida. (29)

REAL	ESTADIO	REGIMEN	SLE (%)	SG (%)
Células grandes B	I,II, ó localizado	CHOP, COPAD, COPADM	90 – 95	95
Células grandes anaplásico	I,II ó localizado	CHOP, BFM 90	90	95
Células grandes B	III, IV ó avanzado	APO, LMB 89, SFOP	70-80	80
Células grandes anaplásico	III, IV ó avanzado	APO, NHL, BFM 90	70	73

Complicaciones

Los pacientes con LNH tienen una alta posibilidad de presentar complicaciones graves desde su diagnóstico y cuando se inicia el tratamiento debido a la biología tumoral de los mismos ya que son neoplasias de una alta proliferación celular, lo que ocasiona un incremento de nucleoproteínas en la sangre, que pueden ocasionar una falla orgánica de diferentes órganos y sistemas. Pueden presentarse complicaciones metabólicas, respiratorias, obstructivas, hemorrágicas, etc. que ponen en riesgo la vida del paciente. Actualmente el porcentaje de mortalidad debido a estas complicaciones es del 1%, esto debido al reconocimiento temprano y anticipado de estas complicaciones y al conocimiento de la biología tumoral de los linfomas.

El tratamiento inicial debe ir encaminado a resolver la urgencia médica ocasionada por el mismo tumor (generalmente voluminosos) , o bien a la infiltración de células linfomatosas en otros sitios, que provocan obstrucción y /o perforación de una víscera hueca como sucede en los linfoma abdominales, o bien por compresión o disfunción de órganos o estructuras vitales como en linfomas mediastinales; o cuando la muerte de las células tumorales (apoptosis) es lo suficientemente extensa para causar trastornos bioquímicos y metabólicos (síndrome de lisis tumoral).

Pueden presentarse complicaciones secundarias al tratamiento empleado, siendo evaluadas de acuerdo a los grados de toxicidad común por quimioterapia de la Organización Mundial de la Salud (OMS):

Toxicidad	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
HEMATOLÓGICA					
Leucocitos ($\times 10^3/L$)	4	3.0 – 3.9	2.0 - 2.9	1.0 - 1.9	< 1.0
Neutrófilos totales ($\times 10^3/L$)	< 2	2.0-1.5	1.0 – 1.5	0.5 – 1.0	< 0.5
Plaquetas ($\times 10^3/L$)	> 100	75 -100	50 – 74.9	25 – 49.9	<25
Hemoglobina (g/dl)	> 10.5	10 – 10.49	8.0 – 9.9	6.5 – 7.9	< 6.5
INFECCIOSA	Ninguno	Leve, no requiere tratamiento	Moderada, antibióticos orales	Grave, antibióticos intravenosos, antimicóticos, hospitalización	Riesgos para la vida
GASTRO-INTESTINAL Vómito	Ninguno	Un episodio en 24 horas	2 a 5 episodios en 24 horas	6 a 10 episodios en 24 horas	>10 episodios en 24 horas o que requiere apoyo parenteral

Diarrea	Ninguna	Incremento de 2 a 3 evacuaciones al día respecto a lo previo al tratamiento	Incremento de 4 a 6 evacuaciones al día	Incremento de 7 a 9 evacuaciones al día	Incremento de >10 evacuaciones al día ó diarrea sanguinolenta
Mucositis	Ninguna	Presencia de eritema sin úlceras, no impide la alimentación	Presencia de úlceras lineales no confluentes. No impide la alimentación	Presencia de úlceras confluentes. Impide de manera moderada la alimentación	Presencia de necrosis. El paciente requiere de nutrición parenteral.
HEPÁTICA Bilirrubinas	Normal		<1.5 veces lo normal	1.5-3.0 veces lo normal	>3.0 veces lo normal
Transaminasas	Normal	<2.5 veces lo normal	2.6 a 5 veces lo normal	5.1 a 20 veces lo normal	>20 veces lo normal

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los Linfomas son un grupo heterogéneo de enfermedades del sistema linforeticoendotelial, que ocupan el 3er lugar en frecuencia del cáncer en la edad pediátrica, representando aproximadamente el 10% de todos los tipos de cáncer.

En México, ocupa el cuarto lugar en frecuencia. El 40% de los linfomas son de tipo Hodgkin y el restante de tipo no Hodgkin. El linfoma de células grandes B representa del 10 al 20% de los Linfomas No Hodgkin en la edad pediátrica.

Pueden originarse en cualquier sitio que contenga tejido linfoide, generalmente en el área de la cabeza y cuello; se caracteriza por la presencia de adenopatías indoloras en la región cervical, en abdomen y mediastino; presentan un crecimiento similar a los Linfomas de Hodgkin y rara vez se encuentran diseminados a médula ósea y SNC; puede afectar la piel, hueso y tejidos blandos. Dependiendo del estadio de enfermedad dependerá el tratamiento propuesto, pudiendo alcanzar tasas de supervivencia hasta del 95% en un estadio localizado (E I, II), mientras que en estadios avanzado o diseminado (E III-IV) se alcanzan tasas de 80 a 90%.

Hasta el momento se desconoce en nuestra población las características clínicas, de laboratorio, complicaciones y eventos de muerte en los pacientes pediátricos con Linfoma no Hodgkin específicamente de células grandes B tratados en este Instituto; ya que lo que actualmente se reporta es de Linfoma no Hodgkin sin que sea específico de la estirpe celular; por lo que la realización de este estudio permitirá establecer nuevas pautas de tratamiento basadas en el riesgo, permitiendo disminuir las complicaciones a corto y largo plazo que presentan los pacientes.

JUSTIFICACIÓN

Los linfomas No Hodgkin son un grupo heterogéneo de enfermedades del sistema linforeticoendotelial, ocupan el tercer lugar en frecuencia dentro de las neoplasias malignas en población pediátrica. Los Linfomas de células grandes B corresponden aproximadamente del 10 al 20% de estos casos; su tratamiento es a base de quimioterapia, con lo que se ha logrado una supervivencia a 5 años mayor al 80% en estos pacientes.

El Instituto Nacional de Pediatría es un centro de referencia nacional para el tratamiento de padecimientos malignos, anualmente se atienden aproximadamente 12 pacientes con LNH, de los cuales el 25% corresponde al grupo de células grandes B.

Actualmente no existen reportes en la literatura en donde se reporte la frecuencia y tasas de complicaciones en pacientes con linfoma no Hodgkin de células grandes B. El conocer cuáles son las características clínicas,

de laboratorio, complicaciones y eventos de muerte, favorecerá el planteamiento de nuevas estrategias terapéuticas que nos permitan mejorar la supervivencia, disminuir el número de internamientos, disminuir costos de atención hospitalaria, repercutiendo así en una mejor calidad de vida de nuestros pacientes.

PREGUNTAS DE INVESTIGACION

1. ¿Cuáles son las características clínicas más frecuentes de los pacientes pediátricos con Linfoma No Hodgkin de Células Grandes B atendidos en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 1998 a agosto del 2010?
2. ¿Cuáles son las características de los estudios de laboratorio más frecuentes al diagnóstico de los pacientes con Linfoma No Hodgkin de Células Grandes B atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 1998 a agosto del 2010?
3. ¿Cuáles son las complicaciones más frecuentes de los pacientes con Linfoma No Hodgkin de células grandes B atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero del 1998 a agosto del 2010.
4. ¿Cuál es la frecuencia de muertes de los pacientes pediátricos con Linfoma No Hodgkin de Células Grandes B atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido entre enero 1998 a agosto del 2010?

HIPOTESIS

1. Las características clínicas más frecuentes en pacientes pediátricos con Linfoma no Hodgkin de células grandes B atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría serán: adenopatías indoloras en un 70%, presencia de síntomas B en un 6% afección a otros órganos en un 5%.
2. Las características de laboratorio más frecuentes al diagnóstico en pacientes pediátricos con Linfoma no Hodgkin de células grandes B atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría serán: deshidrogenasa láctica mayor a 300mg/dl, hemoglobina menor a 10g/dl, plaquetas menor a 100000/uL.
3. Las complicaciones más frecuentes de los pacientes con Linfoma no Hodgkin de células grandes B atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría serán: toxicidad infecciosa y toxicidad hematológica con neutropenia menor de 1000 neutrófilos totales.
4. La frecuencia de muertes de pacientes con Linfoma no Hodgkin de células grandes B atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría será menor del 20%

OBJETIVO GENERAL:

1. Conocer las características clínicas, de laboratorio y complicaciones más frecuentes de los pacientes pediátricos con Linfoma No Hodgkin de células grandes B atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 1998 a agosto del 2010.
2. Analizar la frecuencia de muertes en pacientes pediátricos con linfoma no Hodgkin de células grandes B atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 1998 a agosto del 2010.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Describir las características clínicas más frecuentes en pacientes pediátricos con linfoma no Hodgkin de células grandes B atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 1998 a agosto del 2010.
2. Describir las características de laboratorio más frecuentes al diagnóstico en pacientes pediátricos con linfoma no Hodgkin de células grandes B atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 1998 a agosto del 2010.
3. Describir las complicaciones más frecuentes en pacientes pediátricos con linfoma no Hodgkin de células grandes B atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 1998 a agosto del 2010.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

1. Conocer los esquemas de tratamiento más frecuentes aplicados a los pacientes pediátricos con Linfoma No Hodgkin de células grandes B atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 1998 a agosto del 2010.
2. Conocer los marcadores inmunohistoquímicos más frecuentes en pacientes pediátricos con linfoma no Hodgkin de células grandes B atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría.

CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Observacional, descriptivo, transversal, retrolectivo.

MATERIAL Y MÉTODOS:

POBLACIÓN OBJETIVO:

Pacientes pediátricos con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin atendidos en el servicio de Oncología de un hospital de 3er nivel de atención en México.

POBLACIÓN ELEGIBLE

Pacientes pediátricos con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin de Células Grandes B tratados en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 1998 a agosto del 2010.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Expedientes de pacientes de cualquier sexo.
2. Expedientes de pacientes menores de 18 años de edad con diagnóstico histopatológico de Linfoma no Hodgkin de Células Grandes B, corroborado por un patólogo en el Instituto Nacional de Pediatría.
3. Expedientes de pacientes que hayan acudido al servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 1998 a agosto del 2010.
4. Expedientes de pacientes sin tratamiento con quimioterapia previo al ingreso al Instituto Nacional de Pediatría.
5. Expedientes de pacientes que cuenten con los siguientes datos: edad, diagnóstico histopatológico, características clínicas (presencia de adenomegalias, síntomas B; de laboratorio (hemoglobina, leucocitos, neutrófilos, plaquetas, deshidrogenasa láctica); biopsia de médula ósea, líquido cefalorraquídeo para búsqueda de blastos; estudios de imagen (Tomografía simple y contrastada de cuello, mediastino y abdomen), registros de internamientos a través de notas por un médico especialista.
6. Expedientes de pacientes que hayan recibido curso completo de tratamiento con quimioterapia en el Instituto Nacional de Pediatría

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Expedientes de pacientes que no cuenten con una evaluación de respuesta al tratamiento posterior a un curso de quimioterapia como mínimo.
2. Expedientes de pacientes que hayan abandonado tratamiento o trasladados a otra unidad.

DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES

Dependientes:

Características clínicas

Variable	Definición	Categoría	Escala	Unidad de medición
Adenomegalia	Aumento de tamaño de ganglios linfáticos mayor a 1cm.	Cualitativa nominal dicotómica	Exploración física de cuello, axilas, ingles, región poplítea, realizada por médico oncólogo estandarizado, con medición mayor a 1cm.	Ausente/ Presente
Síntomas B	Síntomas asociados a la liberación de citocinas, con valor pronóstico; presentes en linfomas.	Cualitativa nominal dicotómica	Fiebre >38 inexplicable. Pérdida de peso mayor a 10% en un tiempo de 6 meses. Diaforesis nocturna. Requiere 1 ó más	Ausente/ Presente
Temperatura	Cuantificación de la actividad molecular de la materia	Cuantitativa continua	Termómetro digital marca termex.	Grados centígrados
Peso	Fuerza con la cual un cuerpo actúa sobre un punto de apoyo, a causa de la atracción de este cuerpo por la fuerza de la gravedad.	Cuantitativa Continua	Báscula mecánica, marca SECA.	Kg
Diaforesis Nocturna	Sudoración profusa, resultado de una enfermedad subyacente por producción de citocinas.	Cualitativa nominal dicotómica	Interrogatorio dirigido al paciente o familiar en donde refiere: - Mojar la ropa al dormir. - Mojar las sábanas al dormir. Requiere 1 ó más.	Ausente / Presente

Variable	Definición	Categoría	Escala	Unidad de medición
Respuesta al tratamiento	Evaluación a través de la realización de tomografía axial computada simple y contrastada.	Cualitativa Ordinal	<p>1. <u>Respuesta completa</u>: Sin presencia de tumor</p> <p>2. <u>Muy buena respuesta parcial</u>: Reducción del tamaño tumoral entre 90-99%. Sin presencia de lesiones nuevas</p> <p>3. <u>Respuesta parcial</u>: Reducción del tamaño tumoral > 50 y <90%, sin presencia de nuevas lesiones</p> <p>Respuesta Mixta: Sin lesiones nuevas, reducción mayor o menor del 50% en algunas lesiones, pero aumento menor del 25% en lesiones existentes</p> <p>4. <u>Sin respuesta</u>: Sin nuevas lesiones, <50% de reducción, pero menos de 25% de aumento en lesiones existentes</p> <p>5. <u>Progresión tumoral</u>: Cualquier lesión nueva o aumento >25% en cualquier lesión pre-existente</p>	<p>1. Respuesta completa.</p> <p>2. Muy buena respuesta parcial.</p> <p>3. Respuesta parcial.</p> <p>4. Sin respuesta.</p> <p>5. Progresión tumoral.</p>

Fuente: J Clin Oncol
1993;11:1466-1477

Características de Laboratorio:

Variable	Definición	DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES		
		Categoría	Escala	Unidad de medición
Hemoglobina	Heteroproteína de la sangre, de color rojo característico, que transporta el oxígeno desde los órganos respiratorios hasta los tejidos.	Cuantitativa continua	Biometría hemática realizada en aparato automatizado, modelo 750, marca Beckman Coulter con toma de muestra de 150 uL.	gr/dl

Variable	Definición	Categoría	Escala	Unidad de medición
Plaquetas	Fragmentos citoplasmáticos pequeños, irregulares y carentes de núcleo, de 2-3 μm de diámetro, ¹ derivados de la fragmentación de sus células precursoras, los megacariocitos.	Cuantitativa discreta	Biometría hemática realizada en aparato automatizado, modelo 750, marca Beckman Coulter con toma de muestra de 150 μL .	/ μL
Deshidrogenasa láctica	Enzima que cataliza la conversión del piruvato a lactato y viceversa.	Cuantitativa discreta	Química sanguínea realizada en aparato automatizado, modelo LX20, marca Beckman Coulter, con toma de muestra de 20 μL .	mg/dl

Complicaciones:

Variable	Definición	Categoría	Escala	Unidad de medición
Fiebre	Aumento en la temperatura corporal por encima de 38° centígrados	Cualitativa nominal dicotómica	Termómetro digital, marca termex. Medición mayor de 38° centígrados.	Ausente / Presente
Neutropenia	Cuenta de neutrófilos disminuidos.	Cualitativa ordinal	Biometría hemática realizada en aparato automatizado, modelo 750, marca Beckman Coulter con toma de muestra de 150 μL . Reportando una cuenta de: I 1500-2000 neutrófilos II 1000-1500 neutrófilos III 500-1000 neutrófilos IV <500 neutrófilos Fuente: Organización mundial de la salud.	Grado I II III IV

Anemia	Recuento bajo de eritrocitos y un nivel de hemoglobina menor de lo normal.	Cualitativa nominal dicotómica	Biometría hemática realizada en aparato automatizado, modelo 750, marca Beckman Coulter con toma de muestra de 150 uL, reportando valor de hemoglobina <10gr/dl.	Ausente / Presente
---------------	--	--------------------------------	--	--------------------

Fuente: Organización mundial de la salud.

Plaquetopenia	Disminución de la cantidad de plaquetas circulantes en el torrente sanguíneo por debajo de los niveles normales.	Cualitativa nominal dicotómica	Biometría hemática realizada en aparato automatizado, modelo 750, marca Beckman Coulter con toma de muestra de 150 uL, reportando cuenta de plaquetas <100 000.	Ausente / Presente
----------------------	--	--------------------------------	---	--------------------

Fuente: Organización mundial de la salud.

Eventos de Muerte:

Variable	Definición	Categoría	Escala	Unidad de medición
Muerte	Extinción del proceso homeostático y por ende el fin de la vida.	Cualitativa nominal dicotómica		Presente/Ausente

Independientes:

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES				
Variable	Definición	Categoría	Escala	Unidad de medición
Sexo	Genero biológico del paciente	Cualitativa Nominal dicotómica		Masculino / femenino
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Cuantitativa discreta	Calendario	Meses
Quimioterapia	Fármacos empleados en el tratamiento de las	Cualitativa nominal politómica	1.CHOP (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina, prednisona) 2.COMP(ciclofosfamida,	1.CHOP 2.COMP 3. Protocolo Nacional

	enfermedades neoplásicas que tienen como función el impedir la reproducción de las células cancerosas.		vincristina, metotrexate, prednisona) 3. Protocolo Nacional (Anexo II) 4. Protocolo con dosis reducidas de metotrexate. (Anexo III)	4. Protocolo con dosis reducidas de metotrexate.
CD 19	Cluster de diferenciación, precursor de células B maduras, ausente en células plasmáticas, células dendríticas foliculares.	Cualitativa nominal dicotómica	Determinado por medio de inmunohistoquímica, realizado en aparato automatizado a través de sistema de capilaridad, marca Shandon.	Positivo/ Negativo
CD 20	Cluster de diferenciación, precursor de células B maduras, ausente en células plasmáticas diferenciadas	Cualitativa nominal dicotómica	Determinado por medio de inmunohistoquímica, realizado en aparato automatizado a través de sistema de capilaridad, marca Shandon	Positivo/ Negativo
CD 22	Cluster de diferenciación, precursor de células B maduras	Cualitativa nominal dicotómica	Determinado por medio de inmunohistoquímica, realizado en aparato automatizado a través de sistema de capilaridad, marca Shandon	Positivo/ Negativo
CD 79^a	Cluster de diferenciación, precursor de células B maduras	Cualitativa nominal dicotómica	Determinado por medio de inmunohistoquímica, realizado en aparato automatizado a través de sistema de capilaridad, marca Shandon	Positivo/ Negativo
CD 30	Cluster de diferenciación, activador de células NK, T, B, monocitos	Cualitativa nominal dicotómica	Determinado por medio de inmunohistoquímica, realizado en aparato automatizado a través de sistema de capilaridad, marca Shandon	Positivo/ Negativo
ALK	Es una membrana asociada al	Cualitativa nominal	Determinado por medio de inmunohistoquímica,	Positiva/ Negativa

	receptor de tirosin kinasa de la superfamilia de receptores de la insulina	dicotómica	realizado en aparato automatizado a través de sistema de capilaridad, marca Shandon	
Supervivencia libre de evento	Periodo transcurrido en meses desde el diagnóstico hasta la fecha de recaída. Con un seguimiento de 5 años.	Cuantitativa discreta	Calendario	Meses
Supervivencia global	Periodo transcurrido en meses desde el diagnóstico hasta la última cita o muerte. Con un seguimiento de 5 años.	Cuantitativa discreta	Calendario	Meses

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

- Se solicitará la base de datos de los pacientes con diagnóstico de Linfoma de no Hodgkin de células grandes B, atendidos en el servicio de oncología pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría en un periodo comprendido de enero de 1998 a agosto del 2010.
- Se realizará un listado de expedientes de pacientes con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin de células grandes B.
- Se realizará la búsqueda de expedientes de los pacientes tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión.
- Se realizará recolección de los datos de los expedientes para ingresar al estudio (edad, sexo, diagnóstico histopatológico, inmunohistoquímica, características clínicas (presencia de adenomegalias, síntomas B; de laboratorio (hemoglobina, plaquetas, deshidrogenasa láctica); biopsia de médula ósea, líquido cefalorraquídeo para búsqueda de blastos; estudios de imagen (tomografía simple y contrastada de cuello, mediastino y abdomen); esquema de quimioterapia empleado; evaluación de tratamiento (síntomas B, adenomegalias,

deshidrogenasa láctica, tomografía de cuello, mediastino, abdomen biopsias de médula ósea, líquido cefalorraquídeo); complicaciones (fiebre, neutropenia, anemia, plaquetopenia); recaída, eventos de muerte. (anexo 1).

- Se creará una base de datos en base a la hoja de cálculo Excel donde se transcribirá toda la información recolectada para su análisis posterior con el programa estadístico STATA versión 11.

RECURSOS:

MATERIALES:

- Expediente clínico
- Hoja de recolección de datos
- Estudio histopatológico e inmunohistoquímico
- Estudios de imagen

HUMANOS:

- Residente de Oncología Médica Pediátrica: Realizará el protocolo de investigación y el análisis de los datos obtenidos bajo asesoría del tutor metodológico, recolectará la información de los expedientes clínicos y bases de datos así como la búsqueda de la literatura para la elaboración del marco teórico.
- Investigador responsable: Elaboración del protocolo y marco teórico y seguimiento del estudio.
- Asesor metodológico: Es el responsable de guiar el diseño del protocolo de investigación, la redacción de éste, así como apoyar en el análisis de la información para la presentación de los resultados.

FINANCIAMIENTO:

El presente protocolo no cuenta con financiamiento externo al INP, dado que es un estudio descriptivo y retrolectivo no generará gastos adicionales al Instituto Nacional de Pediatría.

CONFLICTO DE INTERESES:

Los investigadores responsables y el laboratorio colaborador señalan que no existe conflicto de interés para la realización de este estudio ni para su publicación.

CÁLCULO DE LA MUESTRA

El tamaño de la muestra fue calculado en base a:

Tomando en cuenta los datos reportados por Reiter³⁰, quien reporta una prevalencia de presentación de Linfoma no Hodgkin del 3% en edad pediátrica y de esos pacientes el 10% corresponde a la patología de Linfoma de células grandes B, se observa lo siguiente:

Linfoma no Hodgkin: 3%

Linfoma de células grandes B: 10%

Utilizando la fórmula para proporciones, tomando un error alfa de 0.05 y un poder del 80% se obtiene un tamaño de muestra:

$$n = \frac{(0.10 * 0.90) [1.64 + 0.84 \sqrt{\frac{0.03 * 0.97}{0.10 * 0.90}}]^2}{(0.03 - 0.10)^2}$$

n = 82 pacientes + 20%

Se requieren mínimo 98 pacientes con Linfoma no Hodgkin para identificar un caso de linfoma de células grandes B.

En base a lo anterior, y debido a que el servicio de oncología reporta anualmente 12 pacientes con Linfoma no Hodgkin que acuden al servicio para vigilancia y dada la naturaleza de nuestro estudio, se tomarán todos los pacientes registrados desde 1998 al 2010 con la finalidad de poder describir su frecuencia.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se realizará un análisis univariado por medio de pruebas de tendencia central para conocer las características de la muestra estudiada, y así establecer el tipo de distribución de cada variable; tratándose de variables numéricas continuas se realizará el cálculo de la media y desviación estándar o mediana con mínimos y máximos dependiendo del tipo de distribución. (Edad, peso, hemoglobina, plaquetas, DHL, temperatura, neutrófilos); mientras que para las variables categóricas se obtendrá proporciones (sexo, adenomegalias, síntomas B, respuesta al tratamiento, neutropenia, anemia, plaquetopenia, CD19, CD20, CD22, CD79a, CD30, ALK).

Se realizará una descripción de los valores obtenidos de las variables de desenlace como son: características clínicas más frecuentes, características de estudios de laboratorio (hemoglobina, neutrófilos y plaquetas), complicaciones más frecuentes y número de muertes con la finalidad de reportar las características de estos pacientes a lo largo del curso clínico de su patología.

ASPECTOS ÉTICOS:

En acuerdo con los principios y las directrices que establece las buenas prácticas clínicas (BPC) de conformidad con los principios enunciados en la Declaración de Helsinki de 1964, y cuyo objetivo es la investigación en Farmacología Clínica, y con apoyo en lo previsto en la Ley General de Salud, en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de prestación de Servicios de Atención Médica, y de acuerdo a la Declaración de Helsinki, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial (Helsinki, 1964), revisada por la 29ª Asamblea Médica Mundial (Tokio, 1975) y enmendada por la 35ª Asamblea Médica Mundial (Venecia, 1983) y la 41ª Asamblea Médica Mundial (Hong Kong, 1989), donde debe prevalecer el bienestar individual de los sujetos sometidos a estudio, por sobre los intereses de la ciencia y de la comunidad.

Este estudio se llevara a cabo con la estricta observación de los principios científicos reconocidos y respeto manejando de forma anónima y confidencial los datos obtenidos.

Estos mecanismos de seguridad consistirán en:

1. Revisión de este protocolo por el comité de investigación del Instituto Nacional de Pediatría.
2. Se archivará la información registrada del estudio durante un plazo mínimo de 2 años.
3. Se pondrá a disposición del Comité de Ética, de Investigación, y del Jefe de Servicio toda la información obtenida en este estudio.
4. Asegura la confidencialidad de la información del estudio, así como la identidad de los pacientes.
5. No se cobrará por estudio.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES					
Diseño metodológico del estudio	<i>Septiembre-diciembre 2010</i>				
Revisión por comité de investigación y comité de ética		<i>Abril 2011</i>			
Recolección de datos			<i>Abril 2011</i>		
Análisis de resultados				<i>Abril 2011</i>	
Publicación de resultados					<i>Mayo 2011</i>

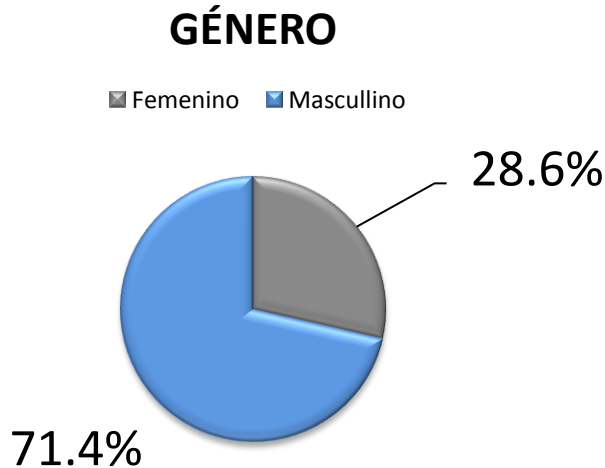
RESULTADOS:

Durante el periodo comprendido de enero de 1998 a agosto del 2010, se registraron 130 pacientes con Linfoma No Hodgkin en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría, de los cuales 21 (16%) fueron de Linfoma Difusos de Células Grandes B.

De estos 21 pacientes, 15 fueron de sexo masculino (71.4%) y 6 de sexo femenino (28.6%). (Cuadro 1, Gráfica 1)

Cuadro 1. Género de los pacientes con Linfoma de Células Grandes B

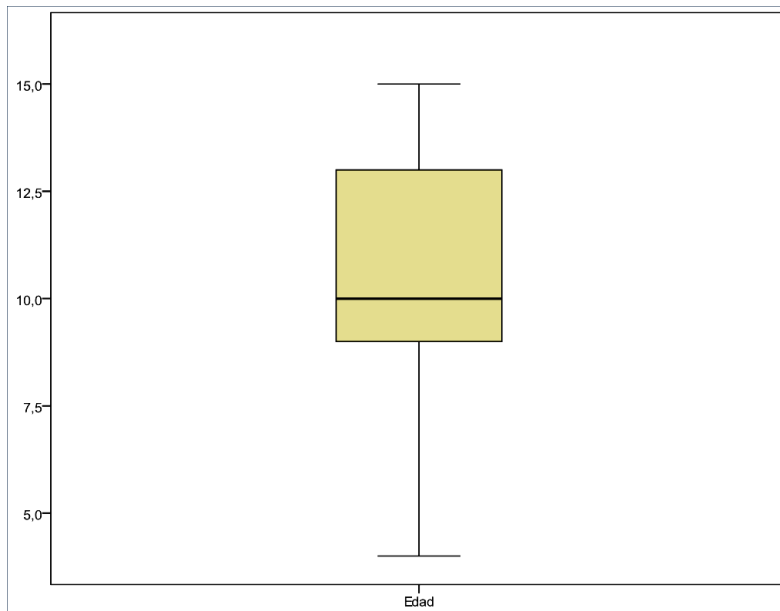
Género	Frecuencia	Porcentaje
Femenino	6	28,6
Masculino	15	71,4
Total	21	100,0



Grafica 1. Género de los pacientes con diagnóstico de Linfoma de Células Grandes B

La mediana de edad fue de 10 años con un intervalo de 5 a 15 años. (Gráfica 2)

Gráfica 2. Gráfico de Caja y Bigotes para la Edad de los pacientes con Linfoma de Células Grandes B



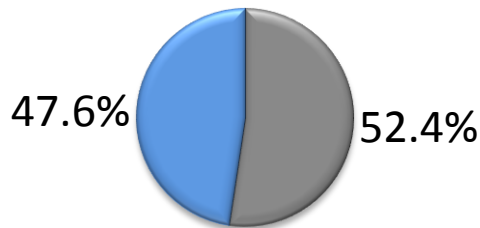
El 47.6% (n=10) de los pacientes presentaron síntomas B al diagnóstico, caracterizados por fiebre, diaforesis y/o pérdida de peso. (Cuadro 2; Gráfica 3)

Cuadro 2. Frecuencia de Síntomas B en pacientes con Linfoma de Células Grandes B

Síntomas B	Frecuencia	Porcentaje
No	11	52,4
Si	10	47,6
Total	21	100,0

SINTOMAS B

■ No ■ Si

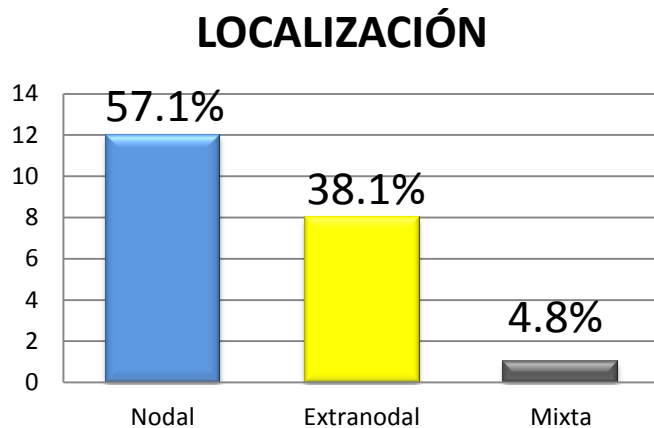


Gráfica 3. Frecuencia de Síntomas B en pacientes con Linfomas de Células Grandes B

La localización al diagnóstico, fue principalmente nodal, en el 57.1% (n=12) y extranodal en el 38.1%. Solo en el 4.8% de los pacientes se encontró una localización mixta (nodal y extranodal). (Cuadro 3; Gráfica 4)

Cuadro 3. Localización de la enfermedad en pacientes con Linfoma de Células Grandes B

Sitio de Presentación	Frecuencia	Porcentaje
Nodal	12	57,1
Extranodal	8	38,1
Mixta	1	4,8
Total	21	100,0



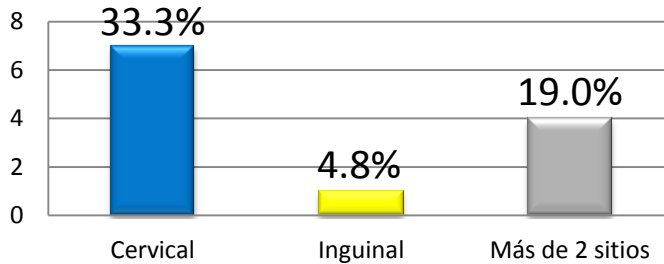
Gráfica 4. Localización de la enfermedad en pacientes con Linfoma de Células Grandes B

De los sitios nodales, la presentación más frecuente fue a nivel cervical en 33.3%, la afección en región inguinal se presentó en 4.8% de los pacientes y una afección de dos o más sitios nodales se encontró en el 19% de los casos. La combinación de sitios en los cuales se encontró afección fueron: Cervical/inguinal en 1 caso, cervical/supraclavicular en 2 casos y cervical/axilar/supraclavicular/inguinal en 1 caso. (Cuadro 4; Gráfica 5)

Cuadro 4. Sitios Nodales Afectados en Pacientes con Linfoma de Células Grandes B

Sitio	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Cervical	7	33,3	58,3
Inguinal	1	4,8	8,3
Dos ó más sitios*	4	19,0	33,3
Total	12	57,1	100,0

SITIOS DE PRESENTACIÓN NODAL



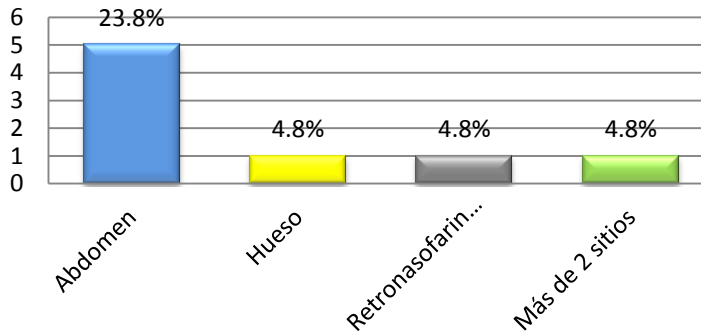
Gráfica 5. Sitios de Presentación Nodal en pacientes con Linfoma de Células Grandes B

En 8 (38.1%) pacientes se encontró afección extranodal de la enfermedad, los sitios extranodales afectados fueron: Abdomen en 23.8%, hueso 4.8%, retronasofaríngeo 4.8%. En 1 paciente se observó afección de más de dos sitios extranodales afectados (abdomen y pulmón). (Cuadro 5, Gráfica 6)

Cuadro 5. Sitios Extranodales con Afección de Linfoma de Células Grandes B

Sitio Extranodal	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Abdomen	5	23,8	62,5
Hueso	1	4,8	12,5
Retronasofaríngeo	1	4,8	12,5
Más de 2 sitios (abdomen, pulmón)	1	4,8	12,5
Total	8	38,1	100,0

SITIO EXTRANODAL



Gráfica 6. Sitios Extranodales Afectados por Linfoma de Células Grandes B

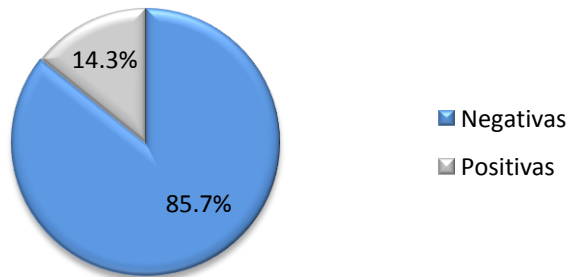
En un paciente (4.8%) se observó presentación nodal y extranodal (cervical/axilar, cervical/inguinal y testicular)

De total de pacientes, en 3 (14.3%) se encontró infiltración a médula ósea al momento del diagnóstico. (Cuadro 6; Gráfica 7)

Cuadro 6. Biopsias de Médula Ósea en Pacientes con Linfoma de Células Grandes B

Resultado de Biopsia de MO	Frecuencia	Porcentaje
Negativas	18	85,7
Positivas	3	14,3
Total	21	100,0

BIOPSIAS DE MÉDULA ÓSEA



Gráfica 7. Resultado de Biopsia de Médula Ósea en pacientes con Linfoma de Células Grandes B

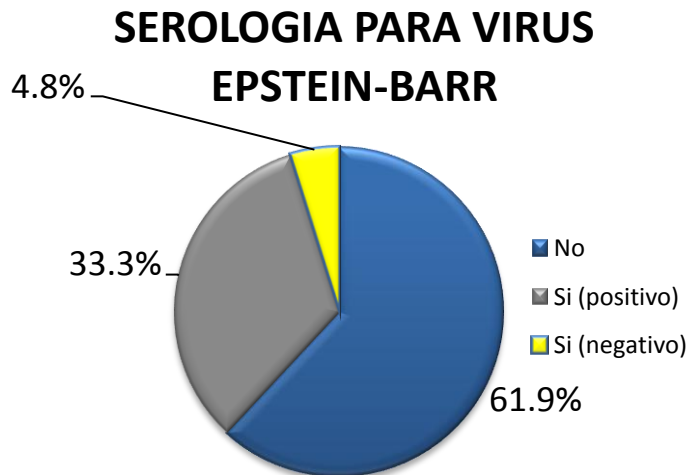
En ninguno de los pacientes se encontró infiltración de la enfermedad en el sistema nervioso central.

El nivel de Deshidrogenasa láctica al diagnóstico en 12 pacientes (57%) fue mayor a 250mg/dl, con una mediana de 314 (Mínima de 143mg/dl, Máxima de 647mg/dl).

Se determinó serología para virus Epstein – Barr al diagnóstico en 8 pacientes, obteniendo lo siguiente, observando un resultado positivo en el 33.3% de los pacientes. (Cuadro 7, Gráfica 8)

Cuadro 7. Serología para Virus Epstein-Barr

Resultado	Frecuencia	Porcentaje
No	13	61,9
Si (positivo)	7	33,3
Si (negativo)	1	4,8
Total	21	100,0



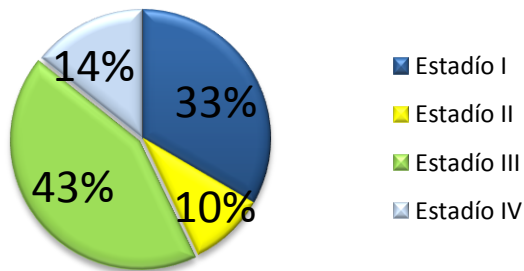
Gráfica 8. Serología para Virus de Epstein Barr en pacientes con Linfoma de Células Grandes B

En el 57% de los casos (12 pacientes) la enfermedad se diagnóstico en estadios avanzados (III-IV) y en el 42% (9 pacientes) en estadios tempranos (I-II). (Cuadro 8)

Cuadro 8. Estadio de los pacientes con Linfoma de Células Grandes B

Estadio	Frecuencia	Porcentaje
Estadio I	7	33,3
Estadio II	2	9,5
Estadio III	9	42,9
Estadio IV	3	14,3
Total	21	100,0

ESTADIOS

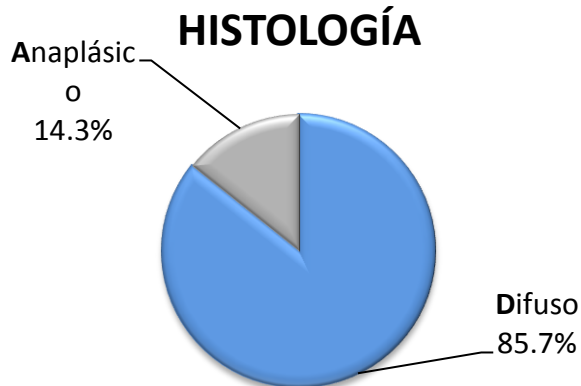


Gráfica 9. Estadios de los pacientes con Linfoma de Células Grandes B

En cuanto a la histología, 18 pacientes presentaron histología difusa, que corresponde al 85.7% de los casos y 3 presentaron histología anaplásica, que corresponde 14.3%. (Cuadro 9, Gráfica 10)

Cuadro 9. Histología de los pacientes con Linfoma de Células Grandes B

Histología	Frecuencia	Porcentaje
Difuso	18	85,7
Anaplásico	3	14,3
Total	21	100,0



Gráfica 10. Histología en pacientes con Linfoma de Células Grandes B

La inmunohistoquímica reportada con mayor frecuencia fue:

- CD 20 Positivo en 90.4%.
- CD 79ª Positivo en 38%.
- CD 10 Positivo en 33%.
- CD 45 Positivo en 28.5%.
- CD 30 Positivo en 23%.
- BCL-2 Positivo en 23%.

De acuerdo a los distintos esquemas de tratamiento empleados, no existió diferencia significativa en cuanto a características demográficas, clínicas, histológicas.

Variable	Tx. Dosis reducidas Freq (%) N = 16	Tx. Protocolo Nacional + Rituximab Freq (%) N = 1	Tx. COMP Freq (%) N = 2	Tx. COMP ADR Freq (%) N = 2	p
Hombres	11 (0.68)	0 (0.0)	2 (1.0)	2 (1.0)	0.39
Mujeres	5 (0.31)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Histología					
Difuso	14 (0.87)	1 (1.0)	2 (1.0)	1 (0.5)	0.57
Anaplasico	2 (0.12)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	
Síntomas B					
Fiebre	5 (0.31)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	0.19
Perdida Peso	5 (0.31)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.39
Diaforésis	4 (0.25)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.00
Sitio de presentación					
Nodal	10 (0.62)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (1.0)	0.53

Extra nodal	7 (0.43)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0.56
Sitio nodal					
Inguinal	1 (0.06)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.00
Cervical	4 (0.25)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (1.0)	0.12
Combinada	5 (0.31)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.00
Sitio Extranodal					
Hueso	1 (0.06)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.00
Abdomen	5 (0.31)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.39
Testículo	1 (0.06)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.00
Retronaso-faríngeo	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0.23

De acuerdo a los diferentes tipos de tratamiento empleados, no existió diferencia significativa entre características de laboratorio. Si bien no existió diferencia significativa en cuanto a la respuesta tumoral, la mayoría de los pacientes fueron tratados con el esquema basado en dosis bajas de metotrexate, logrando remisión completa posterior a primera evaluación con una mediana de 0.91 y un intervalo intercuartil de 0.2.

Variable	Tx. Dosis reducidas Mediana (IQ) N = 16	Tx. Protocolo Nacional + Rituximab Mediana (IQ) N = 1	Tx. COMP Mediana (IQ) N = 2	Tx. COMP ADR Mediana (IQ) N = 2	p
Edad (años)	16.5 (4.4)	16.5 (0)	13.8 (2.3)	16.3 (3.8)	0.47
Edad al dx (años)	11.6 (4.7)	15.2 (0)	11.5 (6)	11.3 (5.5)	0.13
Hemoglobina	12.7 (2.65)	10.8 (0)	13.8 (4)	12.6 (2.6)	0.57
Plaquetas	340500 (148000)	448000 (0)	295000 (18000)	336000 (146000)	0.72
DHL	409.5 (350)	319 (0)	186.5 (87)	314 (287)	0.41
Disminución tumor					

1ª Evaluación	0.91 (0.20)	0.45 (0)	0.75 (0.5)	0.93 (0.2)	0.18
2ª Evaluación	1.0 (0.0)	0.8 (0)	1.0 (0)	1.0 (0)	0.52
3ª Evaluación	1.0 (0.0)	1.0 (0)	1.0 (0)	1.0 (0)	1.00

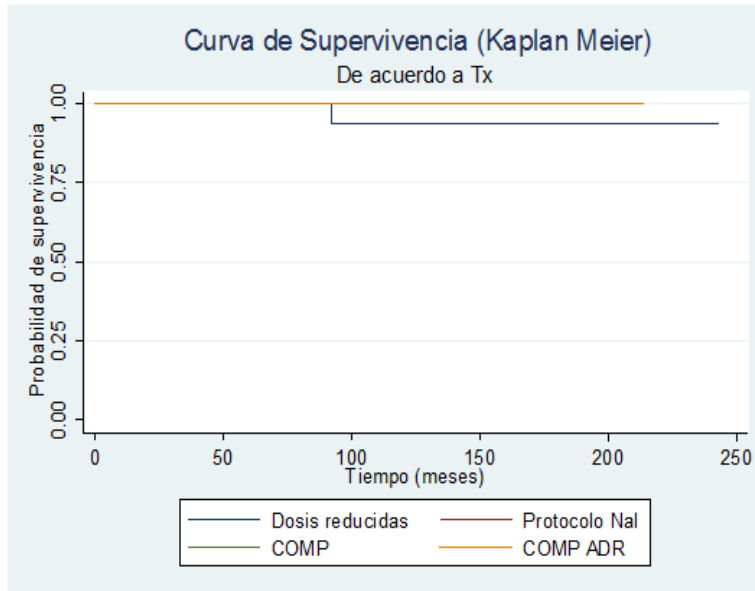
La mayoría de los pacientes se presentaron en estadios avanzados, por lo que fueron tratados con protocolo basado en dosis bajas de metotrexate, presentando mayor número de complicaciones, sin embargo estas fueron bien tolerada por los pacientes.

Variable	Tx. Dosis reducidas Freq (%) N = 16	Tx. Protocolo Nacional + Rituximab Freq (%) N = 1	Tx. COMP Freq (%) N = 2	Tx. COMP ADR Freq (%) N = 2	p
Biopsia MO					
Negativa	13 (0.81)	1 (1.0)	2 (1.0)	2 (1.0)	1.00
Positiva	3 (0.18)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
LCR					
Negativo	16 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	2 (1.0)	1.00
Positivo	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Estadio					
I	4 (0.25)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (1.0)	0.12
II	1 (0.06)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0.43
III	8 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.29
IV	3 (0.18)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.00
Toxicidad					
Eventos	33	2	0	0	
Ninguna	7 (0.43)	0 (0.0)	2 (1.0)	2 (1.0)	0.15
Neutropenia y fiebre	8 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.29
Sepsis	1 (0.06)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.00
Serología VEB	4 (0.25)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0.31
Muerte	1 (0.06)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.00

Solo un paciente presentó mortalidad, secundaria a toxicidad secundaria a la quimioterapia. En ningún caso de presentó mortalidad secundaria a progresión de la enfermedad.

La supervivencia a 5 años fue del 95%.

Gráfica 11. Curva de Supervivencia de Acuerdo al Tratamiento en Pacientes con Linfoma de Células Grandes B



DISCUSIÓN:

El Linfoma no Hodgkin representa uno de los cánceres más frecuentes en la edad pediátrica, ocupa el 3% de los casos de cáncer infantil que afectan a niños menores de 5 años de edad y el 9% de los casos de los 15 a 19 años de edad. ⁽¹⁾ En nuestra serie, en un periodo de 12 años, tuvimos 130 pacientes con éste diagnóstico, de los cuales, 21 (16%) correspondió a Linfoma No Hodgkin de células grandes B, situación similar a lo reportado en la literatura internacional, que representa del 10 al 20%. ^(2,6)

En relación a factores demográficos encontramos una relación masculino/femenino de 2.5:1 con mediana de edad de 10 años. Situación que no representó ningún cambio en relación a lo reportado para esta enfermedad. El sitio de presentación más frecuente fue nodal con 57.1% de los casos, principalmente en región de cabeza y cuello; para la presentación extranodal el abdomen fue el sitio más frecuente. Se ha reportado un porcentaje menor al 3% de infiltración a sistema nervioso central al diagnóstico. ^(1,8) En esta serie no tuvimos ningún caso; el sitio más frecuente de infiltración fue médula ósea en 3 pacientes (14.3%) situación esperada considerando la biología tumoral de este tipo de linfomas.

Existen varias clasificaciones para la estadificación clínica de estos pacientes, basados fundamentalmente en la extensión de la enfermedad; la clasificación utilizada en nuestro estudio es la de Murphy ⁽¹²⁾, encontrando un discreto predominio de estadios avanzados (III/IV) (Cuadro 8)

Recientemente existen varias clasificaciones para LNH B fundamentada básicamente en el riesgo, como la propuesta por el grupo alemán BFM que establece el riesgo en relación a nivel de DHL con la finalidad de establecer líneas de tratamiento basadas en el riesgo: R1: para enfermedad completamente reseca; R2: para enfermedad irreseca o estadio III con una DHL <500u/L; R3: para enfermedad irreseca o estadio III con una DHL de 500 a 1000u/L, o enfermedad leucémica (>25% blastos en la médula ósea) con niveles de DHL hasta 1000u/L; y R4 que consiste en estadio III /IV de la enfermedad, o enfermedad leucémica con DHL >1000u/L y/o afección al SNC ⁽²⁸⁾.

Se han logrado grandes avances en el tratamiento de los LNH en niños y adolescentes. ^(26,28,29) La principal razón que ha permitido mejorar la supervivencia de estos pacientes, es que actualmente las estrategias de tratamiento están diseñadas de acuerdo al riesgo de la enfermedad y al estadio (avanzado o localizado); esto aunado al inmunofenotipo y a la gran disposición de fármacos con los que se cuentan para tratar esta enfermedad. En la actualidad se considera que el factor más importante para la sobrevida es el tratamiento inicial y la respuesta del tumor al mismo. Los otros factores que incluyen factores biológicos y clínicos, son indispensables para seleccionar la mejor estrategia de tratamiento.

En nuestra serie se utilizaron diferentes esquemas de tratamiento de acuerdo a la época del diagnóstico. El esquema de tratamiento más utilizado para LNH B en nuestra institución, consistió en dosis reducidas de metotrexate, (1 – 5g/m2/d) el cual mostró resultados muy favorables con un porcentaje de respuesta mayor al 90% después de la fase de inducción, mostrando además una toxicidad bien tolerada; en este grupo sólo falleció un paciente por complicaciones infecciosas.

A partir del año 2006 por iniciativa del gobierno federal, en nuestro país, se establece el programa de Seguro popular para niños con cáncer, lo cual condiciona protocolos técnicos de tratamientos a nivel nacional, a partir

del año 2010 todos los pacientes con diagnóstico de LNH B deben ser tratados de acuerdo a este protocolo (Anexo II) el cual está fundamentado en protocolos internacionales, como el LMB (francés) y BFM⁽³²⁾; por lo que a partir de esta fecha los pacientes enrolados en nuestra institución son tratados de acuerdo a este protocolo nacional.

Cuatro pacientes con estadios localizados fueron tratados con otros esquemas de tratamiento, tales como: COMP y COMP-ADR con resultados muy favorables, con tasas de remisión similares a lo que se ha reportado con otros protocolos de tratamiento.

Tal y como se ha descrito en series internacionales (grupo francés, BFM, COG) las bases de tratamiento deben estar fundamentadas en el riesgo con la finalidad de tener supervivencias por arriba del 90%, ya que aún en pacientes con estadios avanzados la finalidad del tratamiento es proporcionar la mayor efectividad con la menor toxicidad posible.

Consideramos que los resultados observados especialmente en los pacientes que recibieron el protocolo basado en dosis reducidas de metotrexate mostró ser muy efectivo, en relación a la respuesta y supervivencia mayor del 90%; lo que representa una alternativa de tratamiento efectiva para pacientes con este tipo de linfomas en base a la supervivencia lograda y sobre todo a la baja toxicidad. Por lo que en pacientes latinoamericanos ó países en vías de desarrollo puede ser una alternativa viable para el manejo de estos pacientes.

Actualmente el protocolo nacional mexicano representa una estrategia más de tratamiento para estos pacientes, sin embargo la toxicidad generada es mayor y la efectividad no es superior al protocolo con dosis reducidas de metotrexate. En nuestra serie sólo una paciente con presentación pulmonar presentó una recaída a mediastino durante el primer año de vigilancia. Actualmente se encuentra en segunda línea de tratamiento con buena respuesta y en protocolo de TCPH, sin embargo esta recaída se presentó posterior al análisis de los datos de este estudio por lo que no está reflejado en ellos.

El empleo de rituximab para este tipo de linfomas en primera línea de tratamiento aún es controvertido. En nuestra serie únicamente se empleó en un caso de presentación atípica y que correspondió a la paciente que recayó. Consideramos que representa una alternativa de tratamiento en aquellos pacientes con factores de muy alto riesgo y/o en segunda línea en el que se ha demostrado su utilidad.

La supervivencia global y la supervivencia libre de progresión que observamos en esta serie de casos es similar a la reportada por otros grupos internacionales.

CONCLUSIONES:

1. Las características clínicas en los pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin de células grandes B atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 1998 a agosto del 2010 no mostraron diferencia en cuanto a lo reportado en la literatura internacional siendo más frecuente en el sexo masculino con una relación 2.5:1, edad de presentación con mediana de 10 años. Sitio de presentación nodal de predominio cabeza y cuello. El estadio de presentación en un porcentaje alto es en etapas localizadas. En la presente serie el mayor porcentaje de pacientes se diagnosticó en estadios avanzados (diseminados), sin tener repercusión con el pronóstico.
2. En este grupo de pacientes la frecuencia de anticuerpos contra Virus de Epstein Barr fue elevada, por lo que se deberían determinar estos anticuerpos de manera rutinaria.
3. Las complicaciones más frecuentes que presentaron los pacientes con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin de células grandes B fue fiebre y neutropenia.
4. En el presente estudio se presentó sólo una muerte secundaria a complicaciones infecciosas (sepsis). Tasa de supervivencia a 5 años de 95%.
5. El principal esquema de tratamiento empleado fue dosis reducidas de metotrexate con respuesta clínica muy favorable y eventos de toxicidad tolerable. En nuestra serie demostramos que aún en estadios avanzados, éste esquema logró respuestas mayor al 90% posterior a fase de inducción.
6. Consideramos el esquema con dosis reducidas de metotrexate como alternativa viable en países en vías de desarrollo, como el nuestro, aún en estadios avanzados.

ANEXO I

ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, DE LABORATORIO, COMPLICACIONES Y EVENTOS DE MUERTE DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LINFOMA NO HODGKIN DE CÉLULAS GRANDES B EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre _____ Registro: _____

Edad al diagnóstico: _____ años

Edad actual: _____ años

Sexo: M F

Fecha de nacimiento: ___/___/___ (día/mes/año)

Criterios Diagnósticos:

Difuso Anaplásico

Fecha del diagnóstico : ___/___/___ (día/mes/año)

Inmunohistoquímica:

CD 19 CD 79^a ALK
CD 20 CD 10
CD 22 CD 30

Características Clínicas:

Síntomas B		
	Positivo	Negativo
Fiebre		
Pérdida de peso		
Diaforesis nocturna		

	Cervicales	Supraclaviculares	Axilares	Inguinales	
Adenomegalias (Presentes/Ausentes)					
Imagen	Cuello	Mediastino	Abdomen	Biopsias de médula ósea	LCR
TAC (cm)					

Características de Laboratorio:

Hb: _____ gr/dl

Plaquetas: _____ /uL

DHL: _____ mg/dl

QUIMIOTERAPIA – TRATAMIENTO		
Número de curso	Fecha de aplicación	Esquema empleado

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. CHOP 2. COMP 3. P.Nacional 4. P.Dosis reducidas de metotrexate |
|--|

Evaluación

	Síntomas B (Presente/ Ausente)	Adenomegalias (Presente/ Ausente)	DHL (mg/dl)	TAC cuello, mediastino, abdomen (% respuesta)	Biopsias de médula ósea (si/no)	LCR (si/no)
1ª Evaluación						
2da Evaluación						
3ª Evaluación						

ANEXO II

PROTOCOLO NACIONAL PARA LINFOMAS NO-HODGKIN B ESTADIOS I y II

Fase de citorreducción:

Ciclofosfamida 200mg/m²/día, día 1 y 2
Dexametasona 5mg/m²/ día 1 y 2, 10mg/m²/ día 3, 4, 5

Al día siguiente de la fase de citorreducción inicia curso A

Curso A

Dexametasona 10mg/ m²/día por 5 días
Ifosfamida 800mg/m²/día x 5 días
Metotrexate 5g/m² infusión de 24 hrs, día 1
Triple Intratecal, día 1
Vincristina 1.5 mg/ m²/dosis, (tope 2 mg), día 1
Citarabina 150mg/m²/dosis cada 12 hrs. x 4 dosis días 4 y 5
Etopósido 100mg/m²/día, días 4 y 5

Entre el curso A y B se dejaran de 18 a 21 días hasta recuperación hematológica.

Curso B

Dexametasona 10mg/m²/día
Ciclofosfamida 200mg/m²/ día x 5 días
Metotrexate 5 g/m² infusión de 24hrs, día 1
Triple Intratecal día 1
Vincristina 1.5 mg/m²/dosis, (tope 2 mg), día 1
Doxorrubicina 25mg/m²/día, días 4 y 5

Se aplicará la fase de Citorreducción, cursos A y B, posteriormente se realiza evaluación, si hay respuesta completa se repite una vez más cada curso, se realizan estudios de extensión e inicia vigilancia.

ANEXO II

PROTOCOLO NACIONAL DE TRATAMIENTO PARA LINFOMAS NO-HODGKIN B ESTADIOS III

Curso A

Intratecal= Mtx 10 mg/m² + Ara C 50 mg/m²

Ciclofosfamida= 300mg/m²/dosis cada 12hrs x 6 dosis (Dosis total 1800 mg/m²)

Doxorrubicina= 50 mg/m²/dosis

Vincristina= 1.5 mg/m²/dosis

Curso A se aplicará entre 18 y 21 días según recuperación hematológica, por 2 cursos. Deberá reevaluarse y estar en respuesta completa antes de pasar a curso B.

Curso B

Intratecal= Mtx 10 mg/m² + Ara C 50 mg/m²

Metotrexate= 2g/m² en IC 24 hrs, día 1

Citarabina= 400mg/m²/ dosis cada 12hrs x 4 dosis (total 1600mgs x m²)

Leucovorin= 15mg/m²/dosis, cada 3hrs x 9 dosis, iniciando a la hora 42 de iniciado el Metotrexate

El curso B se aplicará a los 18 a 25 días del A según su recuperación hematológica por 6 cursos, reevaluar después del 3er y 6to curso.

PROTOCOLO NACIONAL DE TRATAMIENTO PARA PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN TIPO B ESTADIO IV

Ciclofosfamida 200 mg/ m²/día

Dexametasona 5 mg/ m²/ día 1 y 2, 10 mg/ m²/ día 3, 4, 5

Al día siguiente de la fase de citorreducción iniciar curso A

Curso A

Dexametasona 10 mg/ m²/ día x 5 días

Ifosfamida 800 mg/ m² día x 5 días

Metotrexate 5 g/ m² infusión de 24 hrs, día 1

Triple Intratecal, día 1

Vincristina 1.5 mg/m²/dosis, (tope 2 mgs); día 1

Citarabina 150 mg/m² /dosis cada 12 hrs x 4 dosis días 4 y 5

Etopósido 100 mg/m²/ día, días 4 y 5

Curso B

Dexametasona 10 mg/m²/día x 5 días

Ciclofosfamida 200 mg/ m²/día x 5 días

Metotrexate 5 g/m² infusión de 24 hrs, día 1

IT = Triple Intratecal, día 1

V = Vincristina 1.5 mg/m²/dosis, (tope 2 mgs), día 1

D = Doxorrubicina 25 mg/m²/día, días 4 y 5

Curso C

Dexametasona VO 20 mg/m²/día x 5 días

Citarabina 2 gr/m²/dosis para 3 hrs. cada 12 hrs. día 1 y 2

Triple intratecal día 5

Vincristina 1.5 mg/ m²/dosis, (tope 2 mg) día1

Etopósido 150 mg/m²/día, días 3, 4 y 5

- Se realizará valoración de la respuesta por clínica e imagen después que se hayan completado: citorreducción – curso A y Curso B-, si la respuesta es completa se repetirán dos veces cada curso alternando A-B-A-B.
- Si la respuesta después de: citorreducción –curso A y curso B- no es completa: se aplicará un curso C, revalorando nuevamente, Si la respuesta es completa después de C, aplicar un curso A, B y C y revalorar para vigilancia.
- Si la respuesta nuevamente no es completa después de C, valorar histológicamente el tumor residual por second look, si hay tumor viable pasa a trasplante, si no hay tumor activo se aplica curso A,B,y C revalorando para vigilancia.

ANEXO III

PROTOCOLO DE TRATAMIENTO CON DOSIS REDUCIDAS DE METOTREXATE PARA PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN TIPO B ESTADIO I Y II

Inducción y Mantenimiento:

Ciclofosfamida: 300mg/m²/dosis c/12hrs x 4 dosis; días: 1, 52, 102

Prednisona: 60mg/m²/día x 21 días

Vincristina: 2mg/m²/dosis, dosis tope de 2mg; días: 3,10,17,24,31,74,81,124,131,153 y 175

Metotrexate: 1g/m²/dosis; días: 3,10,17,24,31,74,81,124,131,153 y 175

Acido fólico: 15mg/m² por 6 dosis, posterior a metotrexate.

Terapia intratecal: Metotrexate 15mg, citarabina 45mg, hidrocortisona 30mg, días: 1,22,45,73,102,123,152,174

Tratamiento de mantenimiento inicia a partir del día 152.

PROTOCOLO DE TRATAMIENTO CON DOSIS REDUCIDAS DE METOTREXATE PARA PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN TIPO B ESTADIO III y IV

Inducción:

Ciclofosfamida: 300mg/m²/dosis c/12hrs x 6 dosis

Vincristina: 2mg/m²/dosis, dosis tope de 2mg; días: 3 y 11

Adriamicina: 50mg/m²/dosis, día 3 y 11.

Terapia intratecal: Metotrexate 15mg, citarabina 45mg, hidrocortisona 30mg, días: 1, día 4

Día 10 evaluación, si existe respuesta completa, pasa a mantenimiento.

Respuesta parcial ó sin respuesta: repetir inducción.

Mantenimiento:

Metotrexate: 2g/m²/dosis; día 1

Citarabina: 400mg/m²/dosis cada 12hrs por 4 dosis (día 2 y 3)

Acido fólico: 15mg/m² por 6 dosis, posterior a metotrexate.

Terapia intratecal: Metotrexate 15mg, citarabina 45mg, hidrocortisona 30mg, día: 1

Los cursos se repiten cada 21 días por 6 cursos.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Magrath I. Linfoma no Hodgkin. En: Rivera Luna R (ed). Hemato-Oncología Pediátrica Principios Generales, 1ª ed. México. Editores de Textos Mexicanos, 2000:314-344
2. Rivera LR. Conceptos epidemiológicos del Cáncer Infantil en México En: Rivera Luna R (ed). Hemato-Oncología Pediátrica Principios Generales. 1ª. ed. México. Editores de Textos Mexicanos, 2000: 1-16
3. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, y cols. A revised European American Classification of Lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood, 1994; 84:1361-1392
4. Jaffe ES, Harris NI, Stein H, y cols; eds: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press, 2001. World Health Organization Classification of Tumors,
5. Ribeiro RC, Pui CH, Murphy SB, y cols. Childhood malignant non-Hodgkin Lymphomas of uncommon histology. Leukemia, 1992; 6: 761-5
6. Lones MA, Peckins SL, Sposto R, y cols. Large cell Lymphoma arising in the mediastinum in children and adolescents is associated with an excellent outcome: a Children's Cancer Group. J Clin Oncol 21 (9): 1782-9, 2003
7. Seideman K, Tiemann M, Lauterbach I, y cols. Primary mediastinal large cell Lymphoma with sclerosis in pediatric and adolescent patients: treatment results from three therapeutics studies of the Berlin –Frankfurt-Munster Group. J Clin Oncol 21 (9): 1782-9 2003.
8. Seideman K, Tiemann M, Lauterbach I, y cols. Primary mediastinal large cell Lymphoma with sclerosis in pediatric and adolescent patients: treatment results from three therapeutics studies of the Berlin –Frankfurt-Munster Group. J Clin Oncol 21 (9): 1782-9 2003.

9. Kinney MC, Kadin ME. The pathologic and clinical spectrum of anaplastic large cell Lymphoma and correlation with ALK gene dysregulation. *Am J Clin Pathol*, 111: 56-57, 1999

10. Savage KJ, Harris NL, Vose JM, y cols. ALK-anaplastic large cell Lymphoma in clinically and immunophenotypically different from both ALK+ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Pheripheal T-Cell Lymphoma Project. *Blood* 111 (12): 5496-504, 2008.

11. Tomaszewski MM, Moad JC, Lupton GP. Primary cutaneous Ki-1 (CD30) positive large cell lymphoma in childhood, *J Am Acad Dermatol*, 40; 857-861, 1999.

12. Murphy SB. Classification, staging and end results of treatment of childhood non-Hodgkin's lymphomas. Dissimilarities from lymphomas in adults. *Semin Oncol* 7: 332-339 1980

13. Patte C, Auperin A, Gerrard M, y cols. Results of randomized international FAB/LMB 96 trial for intermediate risk B-cell non Hodgkin's lymphoma in children and adolescents: it is possible to reduce treatment for the early responding patients. *Blood* 109 (7): 2773-80, 2007.

14. Reiter A, Schrappe M, Tiemann M, y cols. Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: A report of the Berlin-Frankfurt –Münster Group. *Blood* 94 (10): 3294-306, 1999.

15. Seideman K, Tiemann M, Schicappe M, y cols. Short-pulse B-non-Hodgkin lymphoma type chemotherapy is efficacious treatment for pediatric anaplastic large cell lymphoma: a report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood* 97 (12); 3699-706, 2001.

16. Link MP, Shuster JJ, Donaldson SS, et al. Treatment of children and young adults with early stage non-Hodgkin's lymphoma *N Engl J Med* 337 (18): 1259-66, 1997.

17. Cairo MS, Gerrard M, Sposto R, y cols. Results of randomized international study of high risk central nervous system B non-Hodgkin lymphoma and B acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents. *Blood* 109 (7): 2736-43, 2007

18. Wowsman W, Seidemann K, Mann G, y cols. The impact of methotrexate administration schedule and dose in the treatment of children and adolescents with B- neoplasms : A report of the BFM Group study NHL-BFM95. *Blood* 105 (3): 948-58, 2005

19. Rivera LR, Linfoma no Hodgkin. En: Rivera Luna R (ed) *El Niño con Cancer, los Padecimientos más comunes para el especialista*, 1a ed. México, Editores de Textos Mexicanos, 2007: 75-93

20. Patte C, Auperin A, Michon J, y cols. The Société Française d'Oncologie Pédiatrique LMB89 protocol: highly effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children with B-cell lymphomas and L3 leukemias. *Blood* 97 (11): 3370-79, 2001.

21. Burkhardt B, Zimmermann M, Oschlies I, y cols. The impact of age and gender on biology, clinical features and treatment outcome of non-Hodgkin lymphoma in childhood and adolescence. *Br J Haematol* 131(1): 39-49, 2005.

22. Onciu M, Schlette E, Zhou Y, y cols. Secondary Chromosomal abnormalities predict outcome in pediatric and adult high-stage Burkitt lymphoma. *Cancer* 107 (5): 1084-96, 2006.

23. Dalle JH, Mechinaud F, Michon J, y cols. Testicular disease in childhood B-cell non-Hodgkin's lymphoma. The French Society of Pediatric Oncology Experience. *J Clin Oncol* 19 (9) 2391-403, 2001.

24. Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A, y cols. CHOP like chemotherapy plus rituximab versus CHOP like chemotherapy alone in young patients with good prognosis diffuse large B cell lymphoma: a randomized controlled trial by the MabThera International Trial Group. *Lancet Oncol* 7 (5): 379-91, 2006.

25. Brugieres L, Deley MC, Dacquementh, y cols. CD 30(+) anaplastic large cell lymphoma in children: analysis of 82 patients enrolled in two consecutives Studies of the French Society of Pediatric Oncology. *Blood* 92 (10): 3591-8, 1998.
26. Laver JH, Kravaka JM, Hutchinson RE, y cols. Advanced stage large cell lymphoma in children and adolescents: results of a randomized trial incorporating intermediate-dose methotrexate and high dose cytarabine in the maintenance phase of the APO regimen: a pediatric. Oncology Group phase III trial *J. Clin Oncol* 23 (3)541-7, 2005.
27. Rosolen A, Pillon M, Garaventa A, y cols. Anaplastic large cell lymphoma treated with a leukemia-like therapy: report of the Italian Association of Pediatric Hematology Oncology Group AIEOP LNH-92 protocol. *Cancer* 104 (10): 2133-40, 2005.
28. Gurney J, Bondy M. Epidemiology of childhood cancer. En: Pizzo PA y Poplack DG (eds): *Principales and Practice of Pediatric Oncology* 5th ed J.B. Lippincott, Philadelphia, 2006; 1-13
29. Le Deley MC, Reiter A, Williams D, y cols. Prognostic factors in childhood anaplastic large cell lymphoma: results of a large European Intergroup study. *Blood* 113 (3): 1560-66, 2008.
30. Reiter A, Klapper W. Recent advances in the understanding and management of diffuse large B-cell lymphoma in children. *British Journal of Haematology*, 142: 329-347, 2008
31. Antillón F. Linfomas No Hodgkin. En: Sierrasesúmaga I y Antillon F (eds): *Tratado de Oncología Pediátrica*. 1^a ed Pearson Prentice Hall Madrid, España, 2006; 401-415
32. Consejo Técnico para la prevención y el tratamiento del cáncer en la infancia y la adolescencia. 2010.