



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
“DR. BERNARDO SEPULVEDA”**

TITULO

**Prevalencia de linfoma de Hodgkin en pacientes tratados en la
UMAE Hospital de Especialidades siglo XXI.**

TESIS

**PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE ANATOMIA
PATOLOGICA**

PRESENTA:

Dra. Yusihey Ahu Chandomi

TUTOR PRINCIPAL:

Dra. Yusihey Ahu Chandomi

ASESORA:

Dra. Rocío Lorena Arreola Rosales



CIUDAD DE MEXICO

JUNIO 2022



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.

DOCTORA

Victoria Mendoza Zubieta

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTORA

Dra. Rocío Lorena Arreola Rosales

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO DE ESPECIALIZACION EN ANATOMIA PATOLOGICA

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTORA

Dra. Rocío Lorena Arreola Rosales

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA

ASESORA DE INVESTIGACIÓN

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

Número de registro: F-2022-3601-176

DATOS DE LOS INVESTIGADORES:

1. Datos del alumno (Tesis):	
Apellido paterno	Ahu
Apellido materno	Chandomi
Nombre (s)	Yusihey
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela	Facultad de Medicina
Carrera	Médico cirujano especialista en Anatomía Patológica
Cargo:	Residente de 3er año de Anatomía patológica
Correo electrónico:	yusihey_ahu@hotmail.com
Teléfono	961 181 88 71
No de matricula	98078595
2. Datos del asesor de Tesis:	
Apellido paterno	Arreola
Apellido materno	Rosales
Nombres (s)	Rocío Lorena
Cargo:	Jefe del servicio de Anatomía patológica de la UMAE Hospital de Especialidades siglo XXI.
Correo electrónico:	rocio.arreola@imssgob.mx
Teléfono:	55 3250 0758
3. Datos de la tesis:	
Título	“Prevalencia de linfoma de Hodgkin en pacientes tratados en la UMAE Hospital de Especialidades siglo XXI”
No. de páginas	
Año	Junio 2022
NÚMERO DE FOLIO	F-2022-3601-176

INDICE

1. Resumen	5
2. Antecedentes/Marco teórico	7
3. Planteamiento del problema	19
4. Justificación	20
5. Pregunta de Investigación	21
6. Objetivos	21
7. Material y Métodos	22
8. Población de estudio	22
9. Variables	24
10.Aspectos Éticos	26
11.Cronograma de Actividades	30
12.Anexos	31
13.Presentación de resultados	34
14.Discusión	45
15.Conclusiones	47
16.Bibliografía	49

RESUMEN:

TÍTULO: “Prevalencia de linfoma de Hodgkin en pacientes tratados en la UMAE Hospital de Especialidades siglo XXI”

MARCO TEORICO: La prevalencia de linfoma de Hodgkin en México no cuenta con datos estadísticos sólidos, lo que obliga a realizar un esfuerzo en la estandarización para optimizar los recursos y maximizar los beneficios en la atención de nuestros pacientes.¹ la incidencia es de 1.93/100,00 habitantes, representa el 0.5% de la carga mundial de cáncer. Su prevalencia aumenta a medida que la población envejece, es una enfermedad de células B con distribución bimodal, con mayor incidencia en la adolescencia y la tercera década de la vida, mostrando un segundo pico en personas mayores de 55 años. La supervivencia de las personas con linfoma de Hodgkin se ha incrementado a raíz de las innovaciones terapéuticas recientes, cambiando globalmente el panorama epidemiológico de esta enfermedad.²

OBJETIVO: Determinar la prevalencia de linfoma de Hodgkin, variante más frecuente, y hallazgos patológicos obtenidos por biopsia escisional de ganglio linfático, en el Hospital de especialidades siglo XXI, casuística de 5 años.

MATERIAL Y MÉTODO: Es un estudio retrospectivo, transversal, observacional y descriptivo, se revisarán los reportes histopatológicos de biopsia escisionales en el periodo de tiempo ya establecido de ganglios linfáticos de cualquier localización corporal. Además de valorar cual es la variante mas frecuente y relacionarla a factor pronostico.

RECURSOS E INFRAESTRUCTURA

Se utilizarán los reportes histopatológicos de los pacientes con diagnóstico de linfoma de Hodgkin, con su variante, que se encuentran en el archivo del servicio de Anatomía Patológica por lo que no es necesario apoyo financiero.

EXPERIENCIA DEL GRUPO

El equipo conformado para la evaluación de este material esta capacitado, calificado y cuenta con experiencia en estos casos, se planteará también la mejor metodología

y tipo de investigación para el propósito de este estudio. Se cuenta con el equipo suficiente como microscopios, un archivo de reportes y de laminillas accesibles.

ASPECTOS ETICOS: Se considera un estudio sin riesgo de acuerdo con el reglamento de la Ley General de Salud de Materia de Investigación en Salud, al realizar sólo el análisis de reportes histopatológicos y revisión de laminillas.

MARCO TEÓRICO

Introducción:

La historia del linfoma de Hodgkin se remonta al siglo XVII fue descrita por primera vez por el médico italiano Marcello Malpighi como “una enfermedad de los ganglios linfáticos y el bazo que era uniformemente fatal”. Un siglo después, en 1832, el médico Thomas Hodgkin identificó el linfoma formalmente por primera vez, publicando un artículo “sobre algunos aspectos mórbidos de glándulas absorbentes y el bazo”, donde describió los hallazgos patológicos post-mortem de seis pacientes, los cuales fueron el aumento de tamaño de los ganglios linfáticos y el bazo, rechazando la posibilidad de que su afectación fuera originada por cualquier etiología primaria inflamatoria, cancerosa o tuberculosa.³ En 1838 el Dr. Richard Bright reconoció las descripciones del trabajo original como una enfermedad maligna publicando un artículo con dos pacientes originales de Hodgkin. Fue hasta 1856 cuando Sir Samuel Wilks publico una serie de casos, en la que describió lo que él llamo “enfermedad lardácea”, creyendo que eran hallazgos originales, buscando referencias en el artículo de Bright encontró los hallazgos de Hodgkin y con profesionalismo y honestidad reconoció el precedente de Hodgkin y fue él quien inmortalizo la enfermedad de Hodgkin. En cuanto a la célula, Hodgkin trabajando con la Dra. Joseph Lister describió células bicóncavas en la sangre y células musculares, pero no describió las células de especímenes de ganglio linfático. Fue hasta 1878 cuando Greenfield realizo la primera ilustración de estas células; se le atribuye a Carl Stenberg y Dorothy Reed la descripción histopatológica definitiva característica de la enfermedad, estos dos médicos no trabajaron juntos. Stenberg de origen austriaco realizo su descripción en 1898 y creía que sus hallazgos eran una forma particular de la tuberculosis. En 1902 la Dra Reed, estadounidense hizo ilustraciones detalladas rechazando la idea de la tuberculosis y la distinguió como una identidad individual de origen infeccioso. En la actualidad estas células neoplásicas son conocidas como células de Reed-Stenberg (RS) y células de Hodgkin (H); No fue sino hasta la década de 1960, con el avance tecnológico de la citogenética cuando se identifico como una enfermedad neoplásica. En la actualidad se sabe que el LH se forma a partir de un linfocito B que se encuentra en proceso de maduración/activación en el ganglio linfático, este linfocito

sufre una alteración en los genes que regulan su capacidad para producir anticuerpos y se convierte en una célula incapaz de llevar a cabo su función, por lo que debe sufrir apoptosis, sin embargo, este linfocito alterado sobrevive, y prolifera de manera incontrolada por expansión clonal, indicando que se trata de una neoplasia.^{3,4}

Epidemiología:

En Estados Unidos se diagnostican todos los años alrededor de 9,500 casos nuevos de LH, en cuanto al cociente mujer: hombre es de 1.4:1, es raro antes de los 10 años y es más frecuente entre los 15 y 40 años, con un segundo pico a los 60 años. En México se hizo un estudio epidemiológico tomando los sistemas de salud privado y públicos, con un número absoluto de pacientes de 10,565, en rangos de edad de 15-60 años, encontrándose una tasa de incidencia de 1.93/100,000 personas por años, con un patrón bimodal, con un pico en el grupo de edad de 20-24 años, seguido de un segundo pico en mayores de 60 años, la proporción hombre: mujer fue mayor en hombres, y la tasa de mortalidad fue de 0.44 por 100,000 personas por año.⁵

La Organización mundial de la salud, reporta 566,000 casos nuevos por linfoma, ocupando un 4% de todos los cánceres, de los cuales el 90% es una neoplasia de células B maduras, siendo más comunes en países desarrollados particularmente América del norte, Australia y Nueva Zelanda. El tipo más frecuente de linfoma de células B es el linfoma difuso de células B grandes, en segundo lugar el linfoma folicular, su porcentaje junto representa el 60% de todos los linfomas B y en tercero el linfoma de Hodgkin con un 11%.⁶ El linfoma de Hodgkin tiene una incidencia global de 2.8 casos por 100,000 personas por año, y de acuerdo con el tipo varía la distribución por edad, el linfoma de Hodgkin clásico (LHC) representa el 90% de todos los linfomas de Hodgkin y su distribución bimodal en la edad, con un primer pico entre los 15 y 35 años, y un segundo pico en edades avanzadas, en cuanto a sus variantes la edad de distribución específica es la siguiente: LHC celularidad mixta presenta primer pico a los 30 años y segundo pico edades avanzadas (mayores de 60 años), LHC esclerosis nodular presenta un pico entre los 15-35 años, con predominio en mujeres y el linfoma de Hodgkin de predominio nodular linfocítico con predominio

entre los 30-50 años y es más común en hombres. Con los tratamientos avanzados se ha logrado una supervivencia de 90% a los 5 años. ⁷

Clasificación:

A principios de los años 90, se publicó la clasificación Europea-Americana revisada de las neoplasias linfoides (REAL) que basaba el diagnóstico de los trastornos linfoproliferativos en el estudio de la arquitectura histológica, en las características morfológicas y el análisis inmunohistoquímico, y para ello resultaba imprescindible realizar una biopsia escisional del ganglio afectado. Sin embargo, a partir del año 2008 se decidió, por consenso, utilizar la Clasificación de tumores hematopoyéticos y de tejido linfoide, propuesta por la OMS, que identifica y clasifica diferentes tipos y subtipos de linfomas de acuerdo a sus características morfológicas y a sus perfiles inmunofenotípicos, citogenéticos y moleculares, junto a las características clínicas. ⁸

Los linfomas se clasifican de una manera compleja por su morfología e inmunofenotipo, además de un panel de marcadores antigénicos son necesarios para un diagnóstico correcto. Anteriormente se clasificaban de acuerdo con el tamaño de la célula: en pequeño, mediano y grande. Actualmente basándonos en la clasificación de la OMS 2017, el inmunofenotipo nos ayuda a discernir si es linaje B o T, el estadio de maduración de la célula y es importante también el papel de las alteraciones genéticas, ya que nos guían a clasificar el grado de agresividad del mismo, y sus subdivisiones, de acuerdo con los antígenos a los que sea reactivo. Así tenemos a los linfomas T que se subdividen en: linfoma T de zona periférica, Linfoma T angioinmunooblástico, Linfoma T Natural killer extranodal, linfoma/leucemia de célula T, linfoma anaplásico ALK +/ALK -, linfoma T enteropático, Linfoma cutáneo primario T, linfoma hepato-esplénico de célula T, linfoma subcutáneo tipo paniculitis. Y los linfomas B que se subdividen en: linfoma Hodgkin y no Hodgkin. Los linfomas No Hodgkin se subdividen en: Linfoma difuso de células B grande, linfoma folicular, linfoma MALT, linfoma del manto, Linfoma/leucemia linfocítica crónica, Linfoma Burkitt, linfoma de la zona marginal esplénico, linfoma marginal nodal, y linfoma linfoplasmático. A su vez los linfomas Hodgkin se dividen en: LH de predominio linfocítico nodular y LH clásico

que cuenta con cuatro variantes: Rico en linfocitos, celularidad mixta, esclerosis nodular y depleción linfocitaria.⁹

Profundizando en la clasificación de los linfomas de Hodgkin: el linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular se caracteriza por expresar marcadores de célula B y ha mostrado rearrreglos del gen IGH. El LH Clásico se dice que su origen es de células B del centro germinal en un 90%, usualmente negativo a PAX5, esto muestra una discordancia entre el genotipo y el fenotipo, casos raros de LHC albergan genes reordenados del receptor T clonalmente, lo que indica que los casos excepcionales con características morfológicas de LHC pueden derivar de células T.¹⁰

Cuadro clínico:

Los signos y síntomas se relacionan con la localización, el número y la extensión de ganglios linfáticos afectados, la mayoría de los pacientes presentan adenopatías cervicales (60-80%), afectación del bazo (37%) y adenopatías mediastínicas (10%), pero sin síntomas sistémicos. A medida que la enfermedad se disemina por el sistema mononuclear fagocítico, generalmente a localizaciones contiguas, se desarrollan otras manifestaciones. La velocidad de progresión varía según el subtipo histopatológico. Puede aparecer precozmente fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso mayor al 10% en 6 meses, conocidos como síntomas B, el 40% de los pacientes los presentan frecuentemente cuando hay afección de ganglios retroperitoneales, vísceras o médula ósea. La fiebre se presenta de manera característica fiebre elevada que alterna regularmente con días o semanas de temperatura normal o inferior a la normal, conocida como fiebre de Pel-Ebstein. Un síntoma poco claro es el dolor inmediato en las regiones afectadas tras ingerir bebidas alcohólicas. La afección ósea puede producir lesiones osteoblásticas (lesiones de marfil) y a veces lesiones osteolíticas con fracturas por compresión. La pancitopenia se debe en ocasiones a invasión a la médula ósea, frecuente en la variedad depleción linfocitaria. El síndrome de Horner y la parálisis laríngea puede ser resultado de la presión ejercida por los ganglios linfáticos aumentados de tamaño, sobre los nervios simpáticos cervicales y recurrente laríngeo. Rara vez aparecen lesiones intracraneales, gástricas y cutáneas. que cuando llegan a presentarse sugieren enfermedad asociada a VIH.¹¹ La

mayoría de los pacientes presenta un trastorno lentamente progresivo de la inmunidad retardada o celular (función de la célula T), que contribuye en la enfermedad avanzada a la aparición de infecciones bacterianas frecuentes y, más raramente, de infecciones por hongos, virus y protozoos. La inmunidad humoral (producción de anticuerpos) o función de las células B también está deprimida en la enfermedad avanzada. La caquexia es habitual y los pacientes fallecen frecuentemente por sepsis. Pacientes con LHPLN son asintomáticos y presentan agrandamiento de ganglios linfáticos periféricos, no dolorosos. ¹²

Patobiología de LH:

Las células de origen de las células neoplásicas de Reed Stenberg y Hodgkin son derivada de células B del centro germinal, y raros casos de células T, mientras que las células de la variante predominio linfocítico nodular siempre se originan de células B del centro germinal. Las células RS/H pierden la metilación del DNA y se acompañan de una mala regulación del NOTCH. Las células de LH carecen de expresión de la inmunoglobulina de superficie del receptor B (BCR). La pérdida de inmunoglobulina específica de factores de transcripción BOB1, OCT2 y PU.1 se ha reportado en las células de RS/H. ^{13,14}

Diagnóstico:

Existen dos técnicas principales para toma de muestra de ganglio linfático, las cuales son: Biopsia por aspiración con aguja fina y biopsia escisional. A continuación, abordaremos las características de cada una.

-Biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF):

Es un procedimiento relativamente sencillo y seguro, que permite un diagnóstico rápido y con un coste económico inferior a la biopsia. La utilidad de la BAAF en lesiones proliferativas de ganglio linfático, obtuvo una sensibilidad de 94.12%, especificidad de 90.90%, y exactitud diagnóstica de 93.54%. La exactitud diagnóstica depende de la experiencia del citopatólogo, la naturaleza de la lesión y la calidad de la muestra. En cuatro casos de inflamación granulomatosa la correlación histológica

fue del 100%, ya que todos corresponden a casos infecciosos; esta entidad es importante ya que su diagnóstico diferencial principal es el linfoma de Hodgkin. La certeza diagnóstica de linfoma de Hodgkin varía del 30 al 70%; siempre debe realizarse la correlación histológica, ya que su diagnóstico citológico da gran número de falsos positivos secundario a diversos factores: escasas células de Reed Sternberg, histiocitos escasos que simulan granulomas y fibrosis. En un estudio realizado por la Universidad de Alabama en Birmingham, Chhieng y Cangiarella, de 89 casos sólo en 43 (48.3%) fue posible realizar por citología el diagnóstico de linfoma de Hodgkin, el resto fueron diagnosticados como sospechosos, atípicos, benignos y otros no fueron. Actualmente la BAAF de ganglio linfático se está convirtiendo en un método práctico para evaluar lesiones malignas. Su utilidad diagnóstica lo hace confiable, práctico, rápido y eficaz con el fin de otorgar una atención rápida y de calidad al paciente. ¹⁵ Sus desventajas son la pérdida de la arquitectura tisular en la obtención de la muestra que es un componente importante de la evaluación morfológica de los linfomas. Otra limitación se relaciona con los problemas en la toma de la muestra o la obtención de una insuficiente cantidad de tejido, en lo que influyen el tamaño de la lesión, el número de aspiraciones realizadas, el grosor de la aguja utilizada, la experiencia del patólogo que realiza la prueba, el hecho de si se ha realizado antes una biopsia o el propio manejo de las muestras. Por esto, un resultado negativo no debería ser excluyente de linfoma y ante una sospecha clínica, sería necesario realizar biopsia. ¹⁶

Biopsia escisional:

Se considera el test diagnóstico “gold standard” para el estudio de linfadenopatías, y tanto para el diagnóstico inicial del linfoma como de las recurrencias. Esta biopsia debe ser realizada por un cirujano experimentado, y siempre se debe obtener el ganglio linfático completo más grande, independientemente de su localización y profundidad, y no el más accesible o superficial, que con frecuencia no es representativo de la enfermedad. Para el diagnóstico suele ser necesaria una aproximación integrada que combine el estudio morfológico convencional de las células junto a un análisis del perfil fenotípico y las alteraciones genéticas y moleculares. Sus desven-

tajas son la necesidad de disponer de un quirófano, la implicación de diferentes profesionales sanitarios para su realización e interpretación, un potencial retraso en el inicio del tratamiento hasta que se deriva al paciente al servicio de cirugía y se planifica su realización, o su elevado coste económico, sin olvidar su carácter invasivo y el potencial riesgo de infección y riesgo anestésico asociado a la cirugía. Sin embargo, muchos autores respaldan su uso por considerar que, aun siendo una prueba invasiva, es segura y se asocia a una mínima morbi-mortalidad y porque es la única técnica que permite obtener suficiente material para realizar el estudio morfológico. Es por esto que en este estudio evaluaremos, biopsia escisionales de ganglios linfáticos de cualquier parte del cuerpo. ^{15, 16}

Inmunofenotipo:

La inmunotipificación es el proceso en el que se usan anticuerpos para identificar células según el tipo de antígenos o marcadores en su superficie. En patología se utiliza el bloque de parafina para realizar la inmunotinción con cromógeno con el anticuerpo específico, es de utilidad para discernir de otras entidades y diagnosticar linfoma de Hodgkin. No existe un marcador único 100% sensible y específico para linfoma de Hodgkin, por lo que nos apoyamos en un panel básico de marcadores que son: CD3, CD20, CD30, CD15. En casos problema pueden incluirse EMA (antígeno de membrana epitelial), LMP-1, Bcl-6 e hibridización in situ con codificación EBER para VEB (virus de Epstein- Bar) y PAX5. ^{17,18}

Lo más característico en el diagnóstico inmunohistoquímico del linfoma de Hodgkin clásico, es que las células de RS expresen del CD30 y CD15, estos dos anticuerpos no son específicos de la célula de RS; sin embargo, su expresión es positiva en un alto porcentaje de casos (98% el CD30 y 84% el CD15). Von Wasielewski, y col., informaron que el inmunofenotipo puede tener correlación pronóstica, pues los pacientes con CD15 negativo tienen un curso clínico malo, comparado con los casos con expresión de CD15. Estos dos marcadores (CD30 y CD15), aunque útiles para identificar a las células de RS, no indican su origen. El CD30 es una glucoproteína transmembrana tipo I compuesta por 595 aminoácidos, de 120/105 kDa de peso molecular, y miembro de la familia de factor de necrosis tumoral (superfamilia TNFP).

La expresión de CD30 es característica, pero no exclusiva de las células de RS y consiste en la positividad en la membrana y en la zona del aparato de Golgi. El CD15 reconoce un glucolípidido (lacto-N-fucopentosa III ceramida) conocido como hapteno X coexistente en diversas células entre las que se encuentran los granulocitos, monocitos, macrófagos tisulares y en diversas células epiteliales. En el linfoma de Hodgkin clásico, el CD15 marca las células de RS en la membrana celular, en el citoplasma y en forma de “punto paranuclear” en la zona del aparato de Golgi. PAX 5 positivo en el 10% aproximadamente, CD20 positivo en menos del 40% y CD45 (antígeno leucocitario común), CD75 y cadena J son consistentemente negativos. Otros marcadores útiles son MUM1, OCT2 son factores de transcripción positivo en las células de Reed-Stenberg. El LHPLN es negativo para marcadores CD15, CD30, y positivo para CD20, CD79a, Bcl-6, CD45, CD75, OCT2, BOB1 y PAX5. ^{17,18}

Estadificación:

La evaluación inicial del paciente con linfoma para estadificación clínica se utiliza la clasificación de Ann- Arbor modificada por Costwold, buscando los sitios nodales o extranodales afectados por la enfermedad, lo que permite diferenciar las etapas tempranas de las avanzadas. ¹⁹

Cuadro 2. Clasificación de Ann-Arbor modificada por Cotswold

Etapa I	Se refiere al linfoma no Hodgkin que afecta una sola región de ganglios linfáticos (etapa I) o un solo órgano o sitio extralinfático (etapa IE) sin afectación ganglionar. Una única región de ganglio linfático puede incluir un nodo o un grupo de nodos adyacentes (Figura 1)
Etapa II	Se refiere a dos o más regiones ganglionares afectadas en el mismo lado del diafragma (estadio II) o con afección localizada de un órgano o sitio extralinfático (estadio IIE)
Etapa III	Se refiere a la afectación de los ganglios linfáticos en ambos lados del diafragma (estadio III)
Etapa IV	Se refiere a la existencia de afectación difusa o diseminada en uno o más órganos extralinfáticos (por ejemplo: hígado, médula ósea, pulmón), con o sin afección ganglionar concomitante
Especificaciones	El subíndice E se utiliza si se ha documentado la extensión extranodal limitada. La enfermedad extranodal más extensa se designa como etapa IV. La enfermedad que implica el bazo se considera nodal, en lugar de extranodal. El subíndice X se había utilizado en el sistema de estadificación de Ann-Arbor para designar la existencia de enfermedad voluminosa. En lugar de utilizar la designación X, la clasificación de Lugano requiere el registro del mayor diámetro tumoral. Para los propósitos del tratamiento, los criterios para la enfermedad voluminosa varían según la histología y no se ha validado el corte con el tratamiento moderno. Sin embargo, se han utilizado cortes de 6 cm y 6 a 10 cm para linfoma folicular y linfoma difuso de células grandes B, respectivamente ⁹

Variantes de Linfoma de Hodgkin:

Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular (LHPLN):

Representa el 10% de todos los casos de Linfoma de Hodgkin. Generalmente los pacientes se presentan en estadio I o II, y el 20% se presenta con enfermedad avanzada. Se caracteriza por un patrón de crecimiento nodular y difuso de linfocitos pequeños, histiocitos epitelioides con escasas células neoplásicas que se conocen como “predominante linfocítica (LP) o células de palomita de maíz”; tienen núcleo vesicular polilobulado con nucléolos pequeños y escaso citoplasma, todos inmersos en una malla de células dendríticas foliculares CD21/CD35 positivas. Es característica la presencia de numerosas células T que pueden o no formar un collar (rosetas) alrededor de las células LP.²⁰ Tiene características clínicas diferentes al linfoma de Hodgkin clásico como: 1) curso clínico indolente (con recaídas ocasionales) de muy buen pronóstico; 2) algunos de los casos que recaen (5%) lo hacen como linfomas no Hodgkin B de alto grado; 3) mayor frecuencia en hombres entre la cuarta y quinta décadas de la vida, sin el patrón de edad bimodal que se ve en el linfoma de Hodgkin clásico; 4) gran tendencia a la afección restringida a ganglios cervicales, axilares, inguinales o los tres.²¹

Se reconocen seis distintos patrones inmunoarquitecturales: patrón A es el típico, nodular rico en células B, patrón B es nodular serpentiginoso, patrón C nodular con muchas células LP extranodales, patrón D es nodular rico en células T, patrón E es tipo linfoma de células B grandes rico en histiocitos y células B, patrón F con una gran malla de células dendríticas foliculares. La esclerosis es frecuente en biopsias recurrentes en un 44%. Inmunofenotipo fuerte para OCT2 y CD75. Tiene una supervivencia a los 10 años de más del 80%, se han encontrado progresión a linfoma difuso de células B grandes en el 3-5%.²⁰

Linfoma de Hodgkin Clásico subtipo Esclerosis nodular:

Representa el 70% de los LHC, es más prevalente en personas de estrato socioeconómico alto, entre los 15 a 34 años, incidencia H:M 1:1, con involucro mediastinal como enfermedad voluminosa en un 80%, se presenta en un estadio II, sintomático

en un 40%, más frecuentemente encontrados en estadios avanzados. Se caracteriza por bandas de colágeno alrededor de al menos un nódulo, con células tipo lacunares que se caracterizan por núcleo segmentado con pequeños lóbulos, nucleolo menos prominente, y gran cantidad de citoplasma, estas células forman agregados con necrosis y células histiocíticas. Se asocia en un 15-25% con el VEB. Existen dos variantes: fibrohistiocítica: con abundantes fibroblastos e histiocitos, y sincicial: las células lacunares son cohesivas formando nidos en el centro de los nódulos. Se han propuesto dos grados histológicos: siendo grado 2 si más del 25% de los nódulos muestra pleomorfismo o depleción linfocitaria, necrosis. ^{20,21}

Linfoma de Hodgkin clásico subtipo rico en linfocitos:

Ocurre en el 5% de los LHC, muy parecido al LHPLN, pero con menos recaídas, se identifica en un estadio I o II, su prevalencia en H:M es 2:1, y en edades avanzadas. Involucro de ganglios periféricos es típico, y poco común la enfermedad voluminosa en mediastino. Se caracteriza por dos patrones de crecimiento: nodular y difuso, con células pequeñas con formación de centros germinales (CG) con escasas células RS/H fuera de los CG, con eosinófilos y neutrófilos ausentes, o escasos en las áreas interfoliculares. Puede coexistir con el subtipo celularidad mixta. Y el difuso con linfocitos pequeños en un fondo de histiocitos, en un 50% hay formación de rosetas, células neoplásicas rodeadas de linfocitos. Inmunofenotipo positivo para OCT2, BOB1 y Bcl-6. Tiene buen pronóstico, ligeramente mejor que los otros subtipos de LHC. ²⁰

Linfoma de Hodgkin clásico subtipo celularidad mixta:

Representa el 20-25 % aproximadamente de los LHC, prevalece en pacientes con infección por VIH y países desarrollados, así como en edades pediátricas y es frecuentemente positivo a VEB, la edad promedio de presentación son los 38 años, y 70% de los pacientes son hombres. Se localiza predominantemente en ganglios periféricos, 30% en bazo, 10% medula ósea e hígado 3%. Se caracteriza por células de Reed-Stenberg/ Hodgkin en un fondo difuso inflamatorio compuesto por eosinófilos, neutrófilos, eosinófilos y células plasmáticas. Las células neoplásicas exhiben

inmunofenotipo para LMP1 y EBER expresados en un 75% de los casos. Antes de la terapia moderna el pronóstico era peor que el subtipo esclerosis nodular y mejor que el subtipo depleción linfocítica, actualmente ha mejorado. ^{20,21,22}

Linfoma de Hodgkin clásico subtipo depleción linfocítica (LHC DL):

Es el subtipo mas raro, representa menos del 1% de todos los LHC en países occidentales y siendo más común en países desarrollados. Es mas prevalente en hombres en un 60-75% entre 30 a 71 años. Se asocia comúnmente a paciente con VIH, encontrándose en un 15.1 % de los LHC DL. Tiene predilección por ganglios linfáticos peritoneales órganos abdominales y medula ósea. Síntomas B que apoyan su comportamiento agresivo. Se caracteriza por escaso fondo de linfocitos, histiocitos y predominantes células RS/H, con dos patrones: fibrosis difusa y con características anaplásicas y pleomórficas. Inmunofenotipo: frecuentemente positivo a LMP-1, CD30, PAX5, oct2 o bob1, negativo para CD79a. sobrevive a 5 años del 48.8%. ²⁰

Las características principales de los subtipos de LH se resumen en la tabla:

Cuadro 2. Características clínicas de los subtipos del linfoma de Hodgkin clásico

<i>Subtipo</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Demografía</i>	<i>Localización</i>	<i>Estadio</i>	<i>Pronóstico</i>	<i>Tipo de células RS</i>	<i>Frecuencia de VEB</i>
Esclerosis nodular	Más común 70% Alto nivel socioeconómico	Adolescentes, adultos jóvenes ± 28 años	Ganglios cervicales o supraclaviculares Mediastino 80%	I-II	Bueno	Células lacunares	LMP-1 10-40%
Celularidad mixta	20-25% Países subdesarrollados	Adultos < 50% (38 años) VIH	Ganglios periféricos Bazo 30% MO 10%	III-IV	Agresivo	R-S	LMP-1 Frecuente 75%
Disminución linfoide	1% Países subdesarrollados	Hombres 30-37 años Asociado a VIH	Ganglios retroperitoneales Bazo, MO, hígado	Avanzado III-IV	Agresivo	R-S pleomórficas	LMP-1 90%
Rico en linfocitos	5%	> 40 años 70% hombres	Ganglios periféricos Masa mediastinal 15%	Avanzado II-III	Similar a EN	R-S	LMP-1 50%

Asociación con virus Epstein Barr:

El VEB pertenece a la familia de los Herpes virus, infecta a mas del 90% y persiste a lo largo de la vida. Con métodos de hibridación in situ se detecto el DNA del VEB en

el 20-25% de los LH. La detección de RNA EBER 1 y 2, en células RS/H proporciono una mayor sensibilidad detectando la enfermedad latente, actualmente es el “gold estándar” para la detección de VEB latente. La genómica viral fue encontrada en formas monoclonales, indicando que la infección de células tumorales antes de la expansión clonal. Los niños son más asintomáticos o cursan con síntomas inespecíficos, así como también se demostró que los niños con Mononucleosis infecciosa tienen mas riesgo de desarrollar LH. Así mismo la detección del VEB, depende de factores como país de residencia, subtipo histológico, sexo, etnia y edad.

El VEB se ha asociado en mayor porcentaje al subtipo CM y actualmente se sabe que el LHPLN es negativo para VEB, es más prevalente en niños menores de 10 años y personas asiáticas e hispanas. Las células adquieren una forma tipo II de virus de latencia con a expresión génica de EBER, EBNA-1 (Antígeno nuclear de Epstein Bar-1), LMP1 (proteína de membrana latente-1), LMP2 y BARTS (transcriptor del lado derecho Bam HIA). ^{23,24}

Tratamiento:

El tratamiento es diferente para LHC Y LHPLN, para LHC existen tres tipos de pacientes: pacientes con enfermedad en estadio temprano con factores pronóstico favorable, pacientes con estadio limitado con factores pronóstico, desfavorables y pacientes en estadios avanzados.

Los pacientes con estadio temprano y factores pronostico favorables (estadio I y IIA): se tratan con terapia combinada con Adriamicina, Bleomincina, Vincristina y Doxorubicina (ABVD) y de 2 ciclos de radioterapia (RT) a dosis de 20 Gy.

Los pacientes con estadio temprano y factores pronósticos desfavorables: incluyen pacientes con sitios nodales múltiples, enfermedad extranodal, enfermedad voluminosa mediastinal, se tratan con terapia combinada con ABVD y 4 ciclos de RT DE 30 Gy.

Pacientes con estadio avanzado (estadio IIN, III Y IV): quimioterapia combinada, con Bleomicina, Etopoxido, Adriamicina, Ciclofosfamida, Procarbacin, Prednisona (BEACOPP) escalada o ABVD.

LHPLN para pacientes con estadio IA y sin factores de riesgo el tratamiento es extracción de ganglio linfático, seguido de radioterapia es potencialmente curativo, y pacientes en estadio mas avanzado se recomienda quimioterapia ABVD y rituximab.

25

Diagnostico diferencial:

Debido a que el linfoma de Hodgkin es una neoplasia linfoide de células grandes, sus principales diagnósticos diferenciales son el linfoma anaplásico y el linfoma difuso de células B grandes. Por ello es importante apoyarnos en el microambiente y en su inmunofenotipo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Qué porcentaje de los linfomas representa el linfoma de Hodgkin y cuál es la variante más frecuente, mediante el diagnostico histopatológico en la UMAE HE CMN SXXI en un periodo de 5 años?

JUSTIFICACIÓN

Los ganglios linfáticos forman parte del sistema hematolinfoide, formando parte de la inmunidad adquirida; cumplen una función importante en la defensa del cuerpo contra las infecciones. Se encargan de filtrar la linfa de sustancias extrañas como bacterias y células cancerosas, y destruirlas. Por medio de células presentadoras de antígeno reconocen por sus inmunoglobulinas de superficie a diferentes antígenos y se encargan de su eliminación de nuestro organismo, pero lo interesante ocurre cuando hay una deficiencia en el desarrollo, maduración y diferenciación de los linfocitos, lo que da paso a una neoplasia clonal, en este caso un linfoma de Hodgkin. Actualmente no se encuentra una frecuencia estándar en nuestro medio, por lo que es necesario actualizar nuestro conocimiento en este campo.

Por frecuencias encontramos en primer lugar al linfoma difuso de células B grandes y en segundo lugar el linfoma folicular, ambos formando parte de los linfomas no Hodgkin, los cuales representan la segunda causa de muerte en México; el linfoma de Hodgkin es una entidad más rara, y en los últimos años ha tenido un incremento, motivo por el que no se tienen datos estadísticos concretos para el linfoma de Hodgkin.

Además, con la nueva era de las terapias, en cuanto al inmunofenotipo expresado y su asociación al VEB, es importante determinar la variante de LH, ya que esta nos abre una brecha al panorama del pronóstico, ya que unas variantes son de mejor pronóstico, y algunos subtipos se diagnostican en estadios avanzados, en estos casos la terapia tiene que ser más agresiva y con riesgo de recaídas, por eso es importante tener un diagnóstico lo más pronto posible. La mayoría de su asociación con el VEB es en población adulta y con la variante celularidad mixta, en este protocolo también valoraremos esa relación.

En este trabajo abordaremos el tipo y subtipo más prevalente, de acuerdo a lo visto en los cortes histológicos, así como el inmunofenotipo para el que son positivos, reafirmar los dos picos cronológicos que presenta la enfermedad y también se valorará el microambiente de cada variante y se relacionará con el pronóstico.

PREGUNTA INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el tipo de linfoma de Hodgkin y la variante más prevalente en pacientes de la UMAE HE CMN SXXI, en un periodo de 5 años, mediante toma de biopsias escisionales?

OBJETIVOS:

OBJETIVO GENERAL:

- Determinar la prevalencia de linfoma de Hodgkin y la variante más frecuente mediante la técnica escisional, en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital de Especialidades UMAE CMN SXXI del año 2016 al 2020.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Conocer los resultados histopatológicos definitivos de los linfomas de Hodgkin por biopsia escisional realizadas en el servicio de Anatomía patológica del Hospital de Especialidades UMAE CMN SXXI del año 2016 al 2020.
- Encontrar o descartar factores pronósticos o predictivos con respecto al tipo de linfoma de Hodgkin.
- Comprobar la asociación al virus Epstein Bar, y compararlo con lo encontrado en la literatura.

HIPOTESIS:

HI: ¿La prevalencia de linfoma de Hodgkin será menor comparada con la estadística universal?

HO: La prevalencia de Hodgkin será igual a la reportada en la literatura

MATERIALES Y MÉTODO.

TIPO DE ESTUDIO

Estudio retrospectivo, transversal, observacional y descriptivo.

UNIVERSO DE ESTUDIO.

Los resultados de los estudios histopatológicos y sus respectivas laminillas de pacientes del Hospital de Especialidades de CMN SXXI, diagnosticados con linfoma de Hodgkin, en 5 años, en el periodo de 01 de enero de 2016 a 31 de diciembre de 2020. Periodo que comprende parte de la pandemia por Covid-19.

CRITERIOS DE SELECCIÓN: INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Criterios de inclusión:

- Biopsias escisionales de ganglios linfáticos enviadas al servicio de Anatomía Patológica con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin realizadas en el Hospital de Especialidades CMN SXXI.
- Pacientes con diagnóstico de linfoma de Hodgkin con resultado histopatológico definitivo realizado por el servicio de Anatomía Patológica de la UMAE Hospital de Especialidades CMN SXXI.

Criterios de exclusión o no inclusión:

- Pacientes con Linfoma de Hodgkin que no cuentan con diagnóstico histopatológico definitivo realizado por el servicio de Anatomía Patológica de la UMAE Hospital de Especialidades CMN SXXI.
- Pacientes con diagnóstico histopatológico de Linfoma que no correspondan a Linfoma de Hodgkin.

- Biopsia de ganglio linfático recibidas en el servicio de Anatomía Patológica sin diagnostico histopatológico emitido.

Criterios de eliminación

- Laminillas con escaso tejido
- Biopsias de otros tejidos con sospecha diagnostica de Linfoma de Hodgkin primario, ajenos a ganglios linfáticos.
- Biopsias por aguja de corte gruesa y fina de ganglio linfático
- Pacientes con laminillas y bloques de parafina dañados, no permitiendo obtener la información a recabar.

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Se elaborará un censo con los resultados de los pacientes diagnosticados con linfoma de Hodgkin por toma de biopsias, obtenidos del servicio de anatomía patológica de la UMAE HE CMN SXXI, durante el periodo de 5 años, comprendido del 01 de enero del 2016 al 31 de diciembre de 2020.

TECNICAS DE RECOLECCION DE DATOS:

Se hará muestreo no probabilístico, se revisarán los registros de los reportes de las biopsias tomadas de los pacientes con las características ya mencionadas en el periodo ya establecido y se elegirán aquellas con diagnóstico de linfoma de Hodgkin e incluyendo la variante para determinar la prevalencia en cada grupo de estudio. Se recolectarán los datos de acuerdo con el anexo B.

VARIABLES:

VARIABLES				
VARIABLE	TIPO	ESCALA DE MEDICIÓN / FORMA DE REPORTAR	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL
Tipo de Linfoma de Hodgkin	Cualitativa ordinal	Linfoma de Hodgkin clásico Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular	Clasificación de alguien o algo según criterios y jerarquía	Casos encontrados en el archivo del servicio de Anatomía Patológica, diagnosticados como Linfoma de Hodgkin clásico o de predominio linfocítico nodular según las características histológicas encontradas.
Sitio de biopsia	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ganglios cervicales 2. Ganglios axilares 3. Ganglios inguinales 4. Ganglios mediastinales 5. Otros 	Área del cuerpo delimitada por estructuras claramente identificables	Se obtuvieron mediante la realización de la biopsia escisional y examen histológico.

Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	Mujer Hombre	Grupo al que pertenecen los seres humanos dependiendo de sus órganos de reproducción	Según sexo biológico
Edad	Cuantitativa discreta	Años en números arábigos	Tiempo de vida de una persona desde el momento de nacer hasta el actual	Edad en años en el reporte de patología
Tamaño de las biopsias	Cuantitativa continua	Milímetros en números arábigos	Es una medida expresada en milímetros	Medida en milímetros de la biopsia escisional.
Número de lesiones (número de ganglios)	Cuantitativa discreta	Número arábigo	Conteo en número arábigo de las veces en que se repite la lesión.	Presencia de una o más lesiones (ganglios).
Localización	Cualitativa nominal	1.- Ganglionar 2.- Extraganlionar (especifique el órgano)	Área del cuerpo delimitada dentro de un ganglio o fuera de este por estructuras claramente identificables.	Se obtuvieron mediante la realización de la biopsia escisional y examen histológico.

PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN:

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se usarán medidas de tendencia central como la moda, mediana, promedio, rangos, y proporciones. Las frecuencias relativas y absolutas serán usadas para variables categóricas. Los datos se reunirán y analizarán usando Microsoft Excel® software (Microsoft Corporation ®, Redmond, WA, USA).

ASPECTOS ÉTICOS:

Este protocolo de estudio de investigación cumple con el **Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud**, en el título segundo, de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, capítulo 1 “disposiciones comunes”, artículo 13, 16, y 17-I; Debido a que no existe riesgo ni para el paciente, ni los investigadores, ya que la selección de los participantes se hará de reportes histopatológicos del archivo de biopsias tomadas previamente y no se tendrá contacto directo con el paciente, utilizando para los reportes histopatológicos los criterios de inclusión y exclusión previamente citados. Se hará el uso correcto y responsable de los datos extraídos para la investigación respetando los valores científicos y sociales con el propósito de generar conocimiento sobre los linfomas para un futuro.

De lo estipulado en ARTÍCULO 17 del reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. esta investigación se clasifica como: **Investigación sin riesgo:** debido a que se trata de un estudio de investigación retrospectivo, por lo cual no se realizara ninguna intervención o modificación a las variables fisiológicas, psicológicas o sociales. Los datos se recabarán del archivo de patología de muestras tomadas previamente. Por lo que **no se requiere de una carta de consentimiento informado, pero si de un oficio de excepción a dicha carta.**

Así como también este protocolo se registrará por la **declaración de Helsinki**, la cual nos afirma que la investigación debe ser bajo lineamientos de confidencialidad por lo que no se incluirán nombres ni ningún otro dato que pueda identificar a los

pacientes estudiados, sólo se utilizarán biopsias de bases de datos ya existentes en el servicio de Patología, identificadas con números de folio para preservar la privacidad del paciente.

En esta institución se cumple con lo descrito en el título quinto de **la Ley General de Salud de los Comités Internos en las Instituciones de Salud**", en cuyo artículo 99 se menciona que en toda institución de salud en donde se realice investigación para la salud, bajo la responsabilidad de los directores o titulares respectivos y de conformidad con las disposiciones aplicables, se constituirán: I. Un comité de ética en investigación, III. Un comité de investigación. También se acata con lo afirmado dentro de la declaración de Helsinki, acerca de los comités de ética: "el protocolo de la investigación debe enviarse, para consideración, comentario, consejo y aprobación al comité de ética de investigación pertinente antes de comenzar el estudio."

Así mismo se cumplirá con lo dictaminado en el título sexto **"De la ejecución de la investigación en las instituciones de atención a la salud"** de la Ley General de Salud, en cuyo artículo 113 se afirma: "La conducción de la investigación estará a cargo de un investigador principal, quien deberá ser un profesional de la salud y tener la formación académica y experiencia adecuada para la dirección del trabajo a realizar, además de ser miembros de la institución de atención a la salud y contar con la autorización del jefe responsable de área de adscripción".

INFORME DE BELMONT:

Titulado "Principios éticos y pautas para la protección de los seres humanos en la investigación", es un importante documento histórico en el campo de la ética médica, publicado el 30 de septiembre de 1978, por lo cual esta investigación se basa en estos principios científicos y éticos:

NO MALEFICENCIA: En este protocolo de estudio no existe daño para el paciente, ya que trabajaremos con muestras tomadas previamente y con el archivo de base de datos electrónico y físicos del servicio de anatomía patológica. No se utilizará ningún medicamento experimental, tomas de muestras de laboratorio, ni de gabinete, no se tendrá contacto físico ni verbal con el paciente y se garantiza la confidencialidad de sus datos.

BENEFICIENCIA: Los beneficios de este protocolo son conocer la prevalencia de los linfomas de Hodgkin, definir frecuencia por edad, genero y localización anatómica. Al ser un estudio retrospectivo, no modifica los tratamientos ya establecidos, no se obtendrá ningún beneficio para los pacientes, siendo el mayor beneficio en el aspecto científico y epidemiológico.

JUSTICIA: Se elegirán los reportes histopatológicos, con los requisitos de exclusión e inclusión que hemos determinado, todos tendrán la misma posibilidad de poder participar.

HONESTIDAD: Los resultados obtenidos de la base de datos del archivo de anatomía patológica, no serán alterados a conveniencia del investigador, se traspasará la información fidedigna de los datos recabados y con base en esto se darán los resultados y conclusiones de nuestra investigación.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO: Debido a que se trata de un protocolo de investigación descriptivo y retrospectivo, se utilizarán solicitudes, y reportes histopatológicos, de biopsias previamente recibidas en el servicio de anatomía patológica, no se tendrá contacto directo con el paciente, por lo que **no se requiere una carta de consentimiento informado.**

BALANCE RIESGO-BENEFICIO:

La realización de este protocolo no implica ningún riesgo para los participantes, ni para los investigadores, debido a que es un estudio retrospectivo, en el cual no se hará ninguna modificación a la variable fisiológicas, psicológicas o sociales de los implicados en el estudio, y se recabará información de una base datos y de muestras tomadas previamente. No se obtendrá ningún beneficio para los pacientes, y el **mayor beneficio será de aspecto científico y epidemiológico**, constituyendo bases para investigación y estadísticas posteriores que pueden servir de referencia para ayudar a la salud de la población mexicana.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD:

Se revisarán los reportes de diagnóstico histopatológico para lo que se utilizará un médico anatomopatólogo adscrito al servicio de anatomía patológica y un residente de tercer año de anatomía patológica, para la revisión de los mismos.

El factor clave de la investigación es el personal participante, de ellos es importante tener en cuenta su número, sus funciones y el tiempo que dedicaran al proyecto, para que de esta manera se facilite su administración.

Equipo Investigador:

- **Dra. Arreola Rosales Rocío Lorena, anatomopatólogo jefe adscrita al servicio de anatomía patológica UMAE HE CMN SXXI IMSS.**
- **Dra. Ahu Chandomi Yusihey, residente de tercer año de la especialidad en anatomía patológica.**

RECURSOS MATERIALES:

Los reportes de diagnóstico histopatológico y laminillas que se encuentran en el archivo del laboratorio de anatomía patológica. Ya se cuenta con otros recursos necesarios para la realización como lo son impresora, computadora y los programas a utilizar, se financiará los gastos de papelería a utilizar directamente del titular del proyecto.

Los datos serán procesados mediante computadora en Microsoft Excel® software (Microsoft Corporation ®, Redmond, WA, USA) se dispondrán de recursos de papelería como hojas para impresión, pluma para el llenado de instrumento e impresora para la documentación necesaria.

Por el análisis anterior, se cuenta con los recursos económicos y humanos necesarios para la realización de las actividades necesarias para finalizar el proyecto, por lo que se considera factible dicha investigación

RECURSO MATERIAL	DESCRIPCIÓN
Laminillas de biopsias	Correspondientes a biopsias de ganglios linfáticos de cualquier localización.
Informes histopatológicos	Reportes de pacientes con diagnóstico clínico o sospecha de enfermedad linfoproliferativa
Diagnóstico de linfoma	Casos con diagnóstico histológico de Linfoma de Hodgkin
Microscopio	Se utilizará para el análisis de casos
Software estadístico	Microsoft Excel® software (Microsoft Corporation ®, Redmond,WA, USA)

CRONOGRAMA:

Cronograma de actividades

15 Noviembre al 31 noviembre 2021	Búsqueda de tema de tesis.
01 Diciembre al 31 diciembre 2021	Búsqueda de bibliografía (artículos y libros).
01 de Enero al 31 de abril 2022	Realización de protocolo de investigación (resumen, marco teórico, planteamiento de problema justificación, variables y aspectos éticos)
01 de mayo al 31 de mayo 2022	Corrección de datos bibliográficos, reformulación de planteamiento de problema y búsqueda de variables.
Junio 2022	Envío de protocolo para revisión
01 de Junio al 15 de julio del 2022	Recolección de datos: -Búsqueda de laminillas -Búsqueda de reportes histopatológicos -Interpretación del material obtenido
16 de Julio al 31 de agosto del 2022	Análisis de datos. Elaboración y entrega de tesis.

FINANCIAMIENTO:

El estudio se realizará con recursos propios del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

ANEXOS:**A. Carta de Consentimiento Informado**

El actual protocolo de investigación “**Prevalencia de linfomas de Hodgkin en la UMAE Hospital de Especialidades siglo XXI, casuística de 5 años**”, se llevará a cabo con reportes histopatológicos y laminillas los cuales son propiedad del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Debido a que el estudio no involucra paciente, sino únicamente reportes histológicos y laminillas de los archivos del departamento del Anatomía Patológica, no es necesario realizar una carta de consentimiento informado para este caso y no se hará referencia alguna sobre la identidad de los pacientes analizados.

B. Instrumento:

Prevalencia de linfoma de Hodgkin en pacientes tratados en la UMAE Hospital de Especialidades siglo XXI.

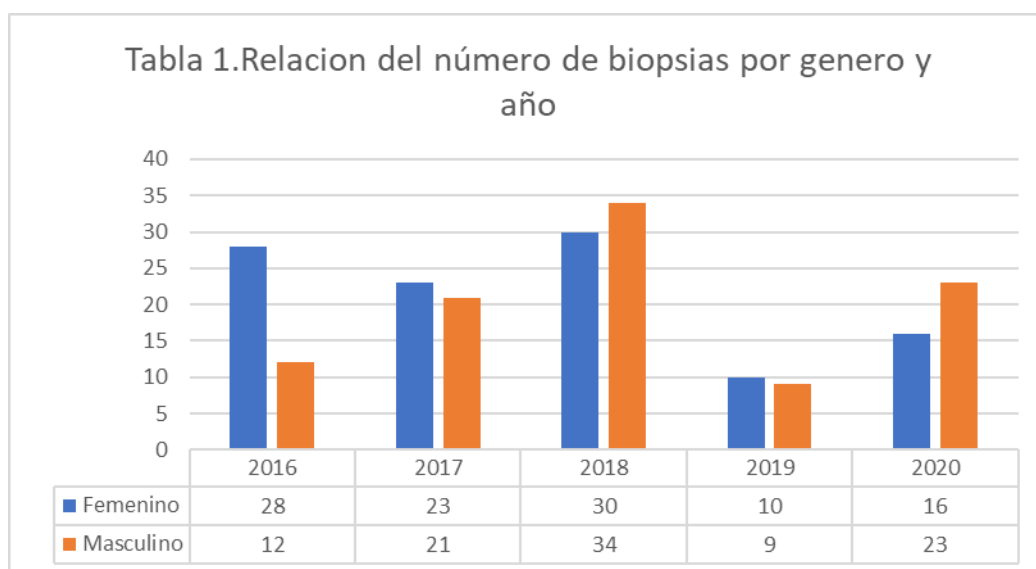
Instrumento de recolección de datos:

Folio del servicio de Anatomía Patológica	
Clasificación de linfoma	<ul style="list-style-type: none"> • Linfoma de Hodgkin clásico (LHC) • Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular (LHPLN)
Variantes del LHC	<ul style="list-style-type: none"> • Depleción linfocitaria • Esclerosis nodular • Celularidad mixta • Rico en linfocitos
Sitio de toma de biopsia	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ganglios cervicales 2. Ganglios axilares 3. Ganglios inguinales 4. Otros
Sexo	<ul style="list-style-type: none"> • Mujer

	• Hombre
Edad	Años
Tamaño de las biopsias	Milímetros
Número de lesiones	Única a múltiples

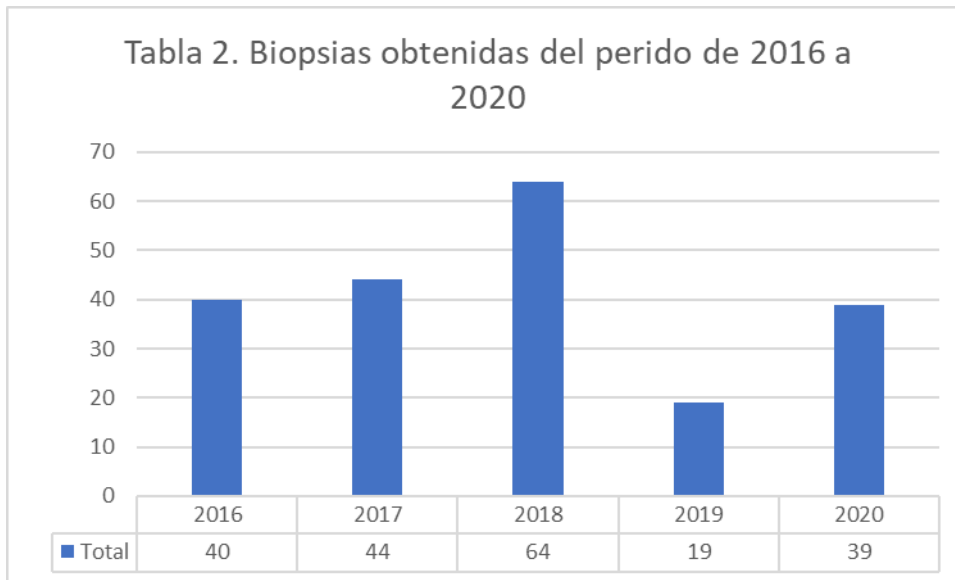
RESULTADOS:

Se revisaron los registros, reportes y laminillas de los pacientes de la UMAE Centro Médico Nacional Siglo XXI, "Dr. Bernardo Sepúlveda", que contaban con el diagnóstico de linfoma, tanto clínica, y morfológicamente por medio de biopsias de ganglios linfáticos evaluadas en el servicio de anatomía patológica, durante el periodo de 2016 al 2020, en el servicio de anatomía patológica del CMN Dr. Bernardo Sepúlveda siglo XXI, se realizaron un total de 206 biopsias de ganglio linfático de las siguientes localizaciones: cervicales, axilares, mediastinales, inguinales y peripancreaticos. Nuestra población de estudio fueron pacientes derechohabientes, con los siguientes rangos de edad, de 24 a 89 años. De los cuales hubo predominio del sexo femenino del año 2016 al 2019 y una inversión en la proporción de generó en el año 2020 (tabla1).



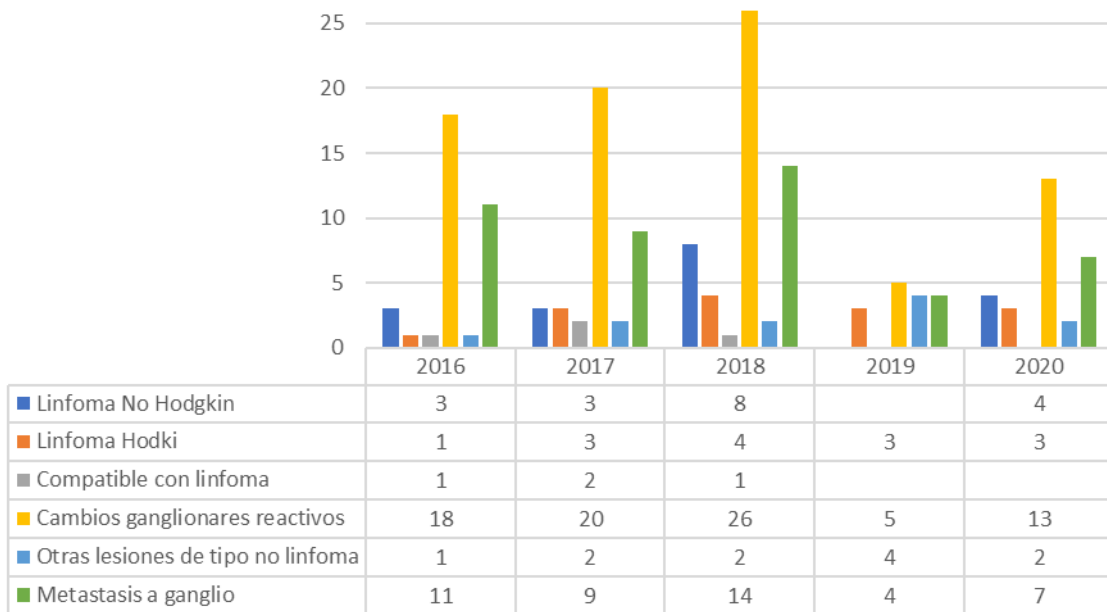
En 2016 se realizaron un total de 40 biopsias, en 2017 se tomaron 44 biopsias, en 2018 fueron 64 biopsias, 2019 fueron 19 biopsias y 2020 se realizaron 39 biopsias (tabla 2).

Durante el periodo de pandemia por SARS-COV-2 declarado el 11 de marzo 2020, a diferencia de lo que se esperaría por dicho padecimiento, no se observó una disminución en el número de biopsias realizadas, al contrario de lo que se esperaría tuvo una frecuencia similar al año 2016 donde se realizaron hasta 40 tomas de biopsias, en cambio en el año 2019 por algún motivo hubo una disminución considerable de toma de biopsias en comparación a otros años. (Tabla 2).



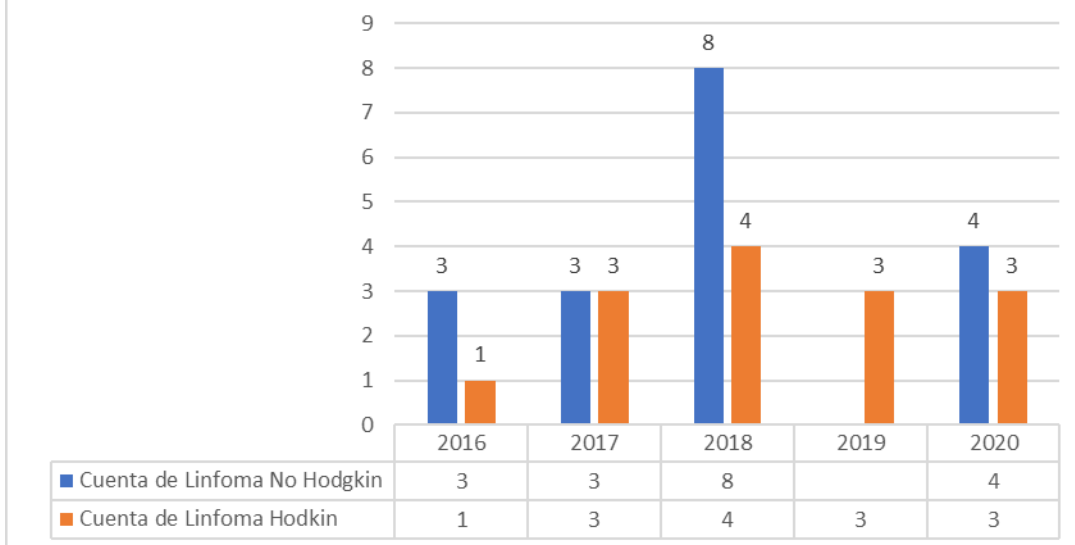
Se encontraron múltiples lesiones que se enlistan en la siguiente tabla, como podemos observar la lesión que se encontró como el número uno fueron los cambios reactivos: donde englobamos las hiperplasias, foliculares, sinusoidales y mixtas con un total de 82 biopsias. Luego encontramos metástasis ganglionares, donde encontramos metástasis de Carcinoma papilar de tiroides en los ganglios de la cadena cervical, de adenocarcinoma ductal de páncreas en ganglios peripancreaticos, Carcinoma epidermoide en ganglios cervicales e inguinales, con un total de 45 biopsias. Los linfomas de Hodgkin ocupan el quinto lugar en frecuencia, seguidos de los linfomas no Hodgkin engloban un total de 32 biopsias; y en último lugar se encuentran las lesiones compatibles con Linfoma, estos casos fueron diagnosticados así por falta de estudio de inmunohistoquímica o por artificios por procesamiento o por extensa necrosis, estas características no permitieron evaluar adecuadamente la lesión, encontrándose en un total de 4 biopsias, así como también hubieron biopsias con tejido ajeno a ganglio linfático y que correspondía a tejido fibroadiposo, vasos sanguíneos o musculo esquelético, encontramos un total de 32 biopsias con estos diagnósticos, haciendo la recomendación de una nueva toma de biopsia para estudiar adecuadamente la lesión linfática sospechada. (tabla 3)

Tabla 3. general de lesiones ganglionares



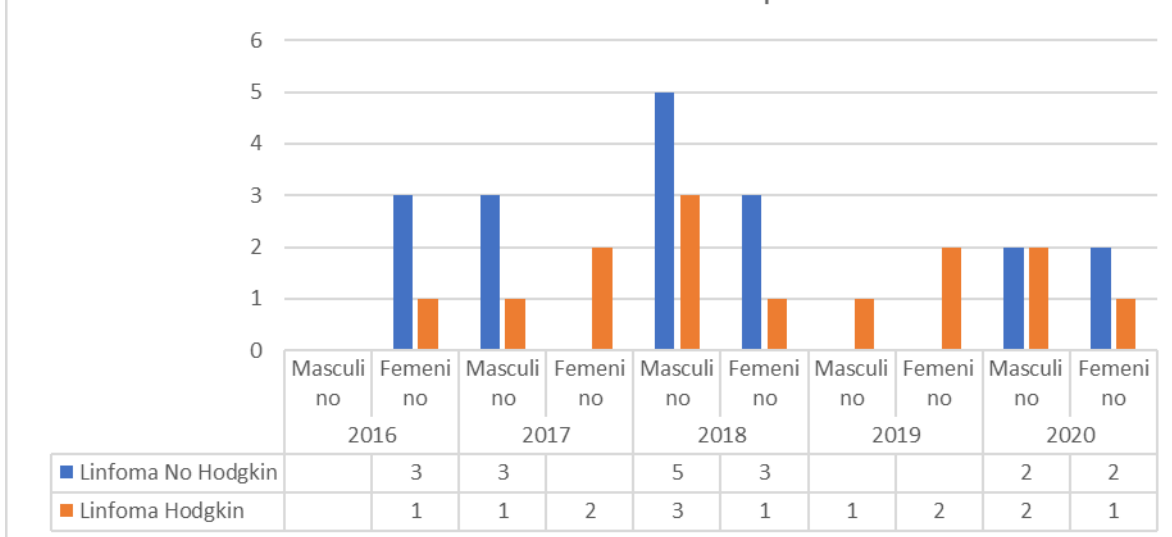
Como se ha mencionado antes, se encontró con mayor frecuencia a los linfomas de Hodgkin, con 18 biopsias; siendo más frecuente en el año 2018, y el linfoma de Hodgkin un total de 14 biopsias en el periodo de 5 años, siendo más frecuente en el año 2018 para ambos tipos de linfomas: Hodgkin y no Hodgkin. como dato curioso, cabe mencionar que en el 2019, no se obtuvo ningún diagnóstico de linfoma no Hodgking, estos resultados con respecto a la bibliografía son concordantes a lo esperado, ya que es más prevalente el linfoma no hodgking. Como podemos ver esquemáticamente en esta tabla comparativa de linfomas y los años estudiados. (tabla 4)

Tabla 4. Linfomas Hodgking vs no hodgking



Ahora bien cabe mencionar que con respecto al sexo, el linfoma de Hodgking se encontró con la misma frecuencia en ambos sexos, comparado con nuestra bibliografía la cual es mas frecuente en la mujer y el linfoma no hodgkin fue más frecuente en el sexo masculino, si comparamos estos resultados con la bibliografía, podemos ver que esta invertido ya que es más frecuente en los hombres. (tabla 5)

tabla 5.Frecuencia de linfomas por sexo.



A continuación ilustramos la frecuencias de los tipos de linfomas no Hodgkin, encontramos en primer lugar con 11 de 18 biopsias, al linfomas difuso de células B gran-

des, en segundo lugar el linfoma folicular con 4 de 18 biopsias, y después esta el linfoma de células pequeña con 2 de 18 biopsias y por último tenemos el linfoma linfocítico crónico en 1 de 18 biopsias. (tabal 6)

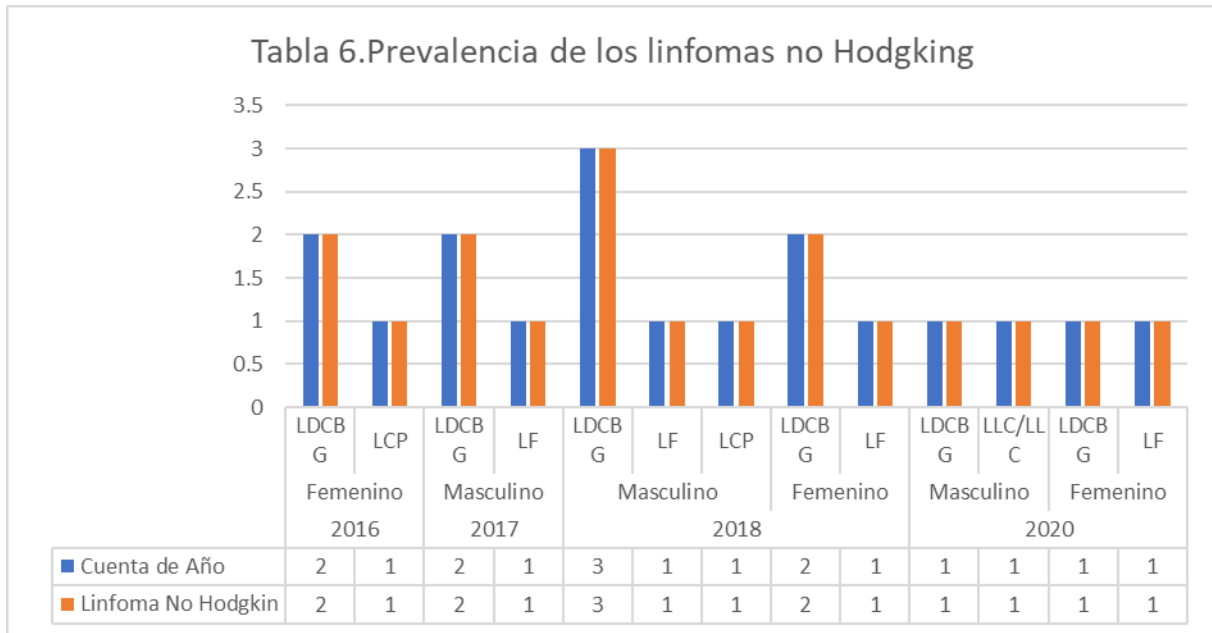
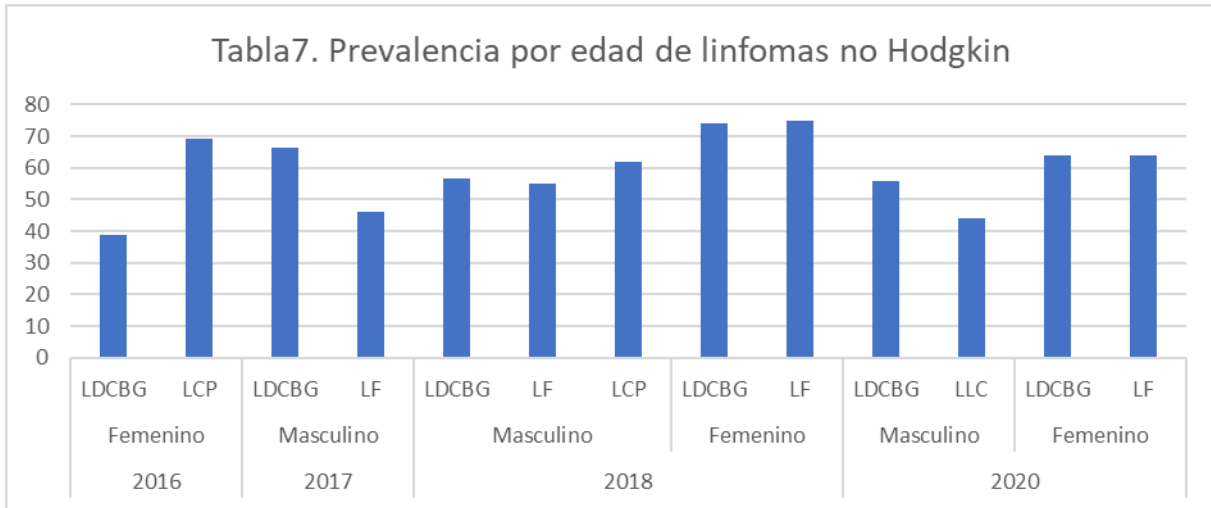
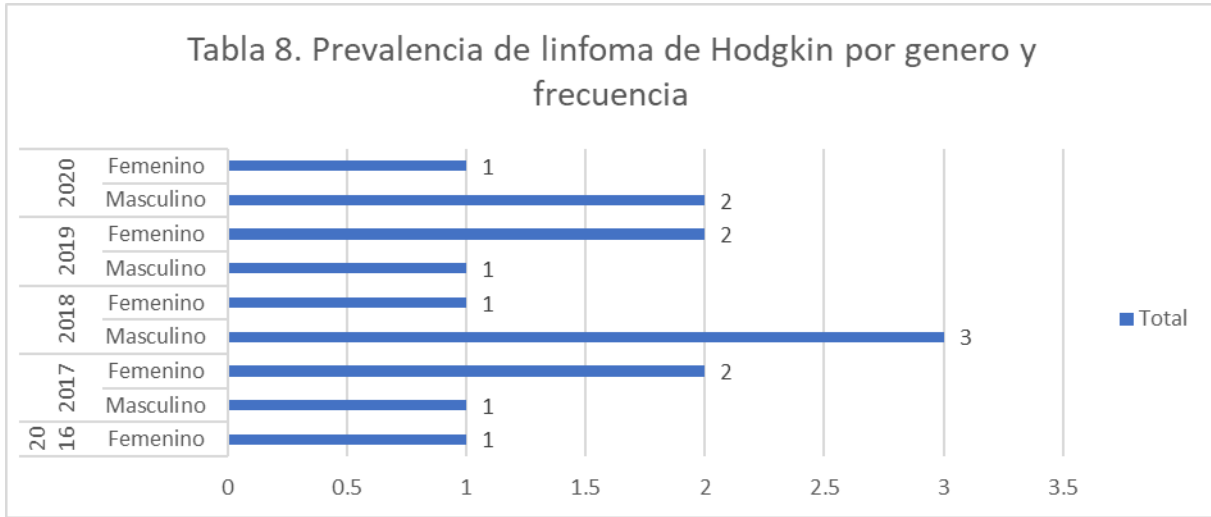


Tabla 6. LDCBG: Linfoma difuso de células B grandes, LF: Linfoma folicular, LCP: Linfoma de células pequeñas, LLC: Linfoma linfocítico crónico.

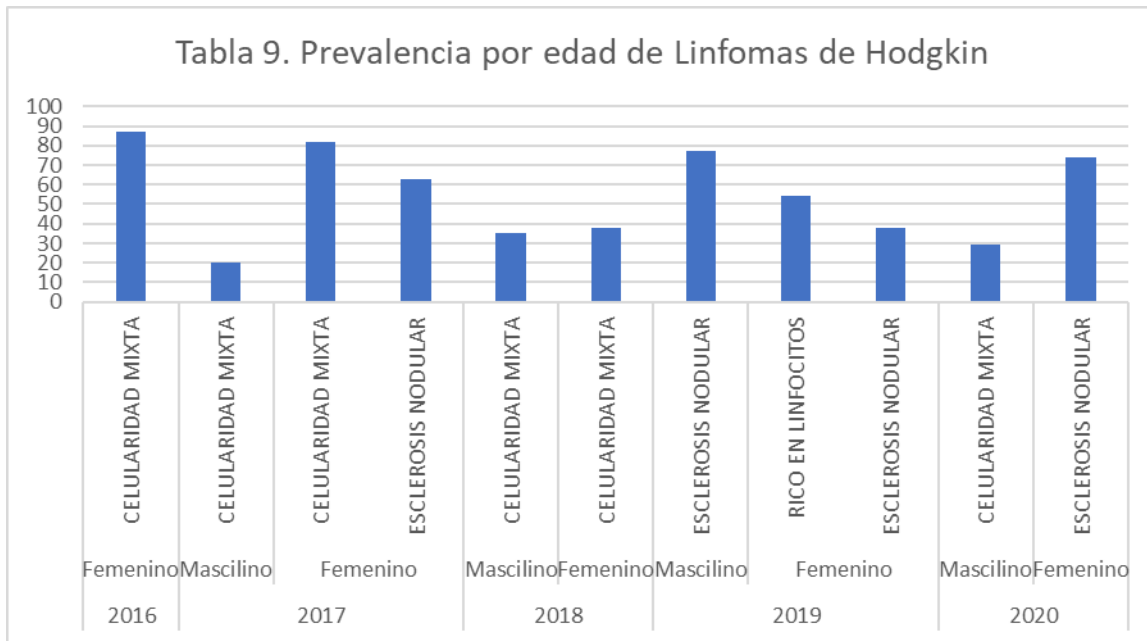
La prevalencia de linfomas no Hodgkin, por edad, las edades mas frecuentes encontradas fueron de los 55 a los 70 años, edad encontrada en la bibliografía, además es importante recalcar que la edad mas joven encontrada fue a los 39 años en una paciente diagnosticada con Linfoma difuso de células B grandes y la edad mas grande recolectada fue a los 75 años en una mujer por Linfoma folicular; y en el año 2019 no se obtuvo ningún diagnóstico por linfoma no Hodgkin.



Ahora ilustraremos la prevalencia del linfoma de Hodgkin por genero, recordando que se obtuvieron 14 casos, de los cuales 7 fueron hombres y 7 mujeres, y el genero masculino fue el mas frecuente del año que se obtuvieron más biopsias con diagnóstico de linfoma de Hodgkin.



En cuanto a la edad esperada los linfomas de Hodgkin fueron más frecuente de los 50 a 60 años, encontrandose la edad menor a los 20 años y la edad mas longeva a los 89 años, esto si se correlaciona con lo encontrado en la bibliografia, y encuanto a genero, ha sido mas frecuente en las mujeres durante nuestro años estudiados y tambien podemos observar que el subtipo mas frecuente fue celularidad mixta y en segundo lugar esclerosis nodular. (tabla 9).



En la siguiente tabla observamos la relación de Linfoma de Hodgkin con virus de Epstein Barr, existen diversos antígenos para estudiar la presencia de este virus, como por ejemplo EBER, EBNA, LMP1 y LMP2, los primeros dos se tratan de antígenos nucleares que aparecen en el periodo agudo, crónico y de latencia, a diferencia de los antígenos de membrana LMP1 y LMP2 que sólo están presentes en la fase de latencia, y en cuanto a su asociación con las variantes, en un 60-80% se ha asociado a celularidad mixta y 40-60% a esclerosis nodular. En nuestro hospital se cuenta con el reactivo LMP1 el cual es inmunorreactivo en la membrana de las células neoplásicas y lo que nosotros encontramos fueron 4 casos positivos en la variante esclerosis nodular y 3 relacionados a celularidad mixta, como podemos ver si ha sido concordante con lo encontrado en la literatura, y cabe mencionar que a los otros 7 casos no se les realizó estudio de inmunohistoquímica por no contar en el momento de la revisión con el reactivo. (Tabla 10)

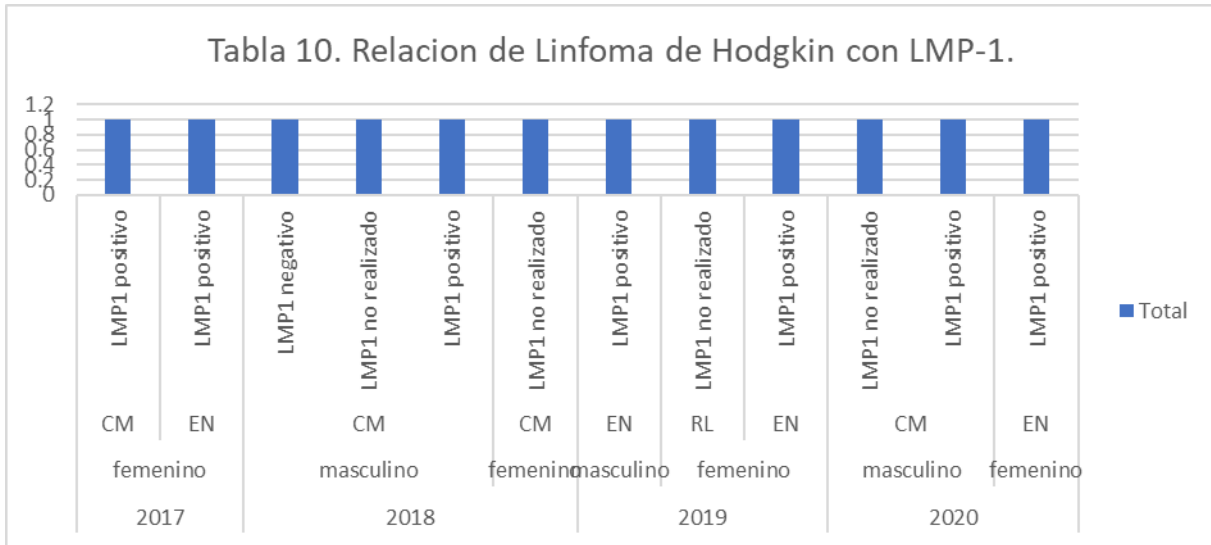
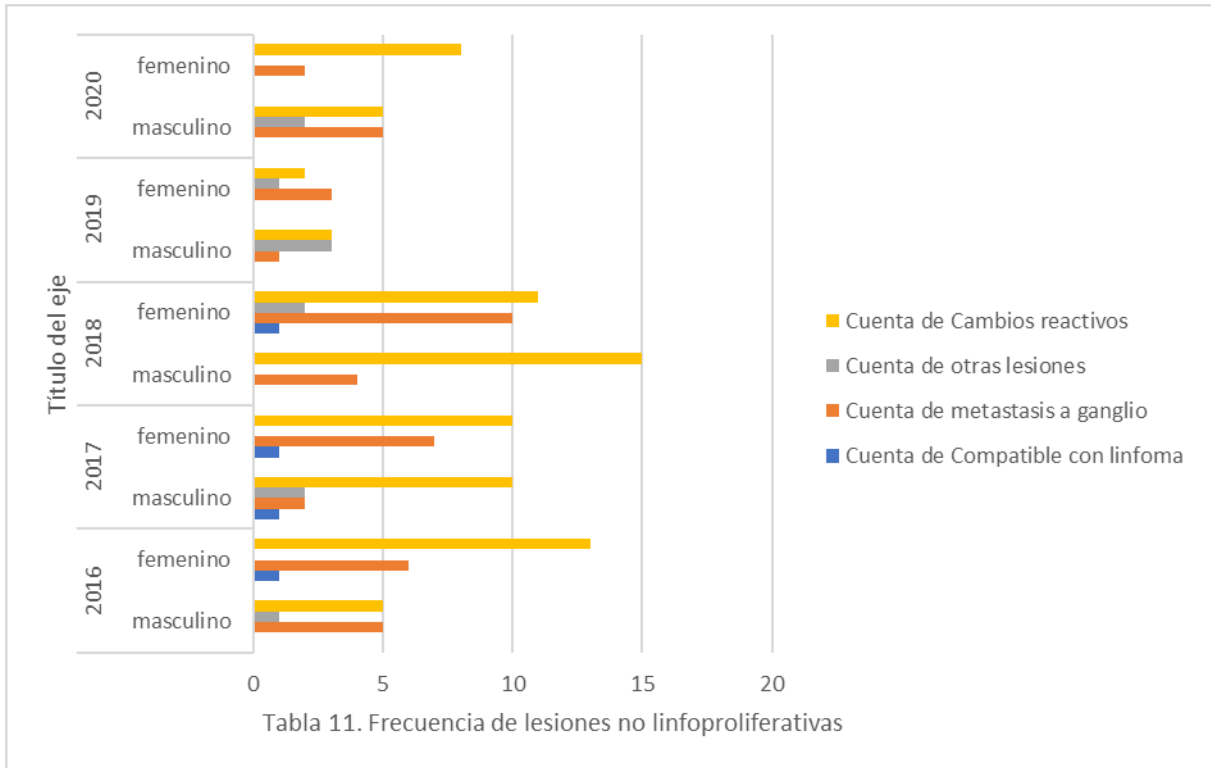


Tabla 10: CM: Celularidad mixta, EN: Esclerosis nodular, RL: Rico en linfocitos.

En la siguiente tabla, observamos los otros cambios reactivos, compatibles con linfoma, metástasis a ganglios linfáticos y otras lesiones: donde englobamos sarcoma de Kaposi, neoplasia de células plasmáticas, enfermedad de Castleman, cambios por VIH e histiocitosis de células de Langherhans. Obteniendo un total de 142 biopsias las cuales se dividen de la siguiente manera: 82 cambios reactivos, 45 metástasis a ganglio linfático, 11 otras lesiones ya comentadas y 4 compatible con linfoma, pero por ausencia de estudio de inmunohistoquímica y extensas áreas de necrosis, no se diagnóstico adecuadamente. (tabla 11).



A continuación, ilustraremos las variantes de LH encontradas en nuestro estudio:
LINFOMA DE HODGKIN:

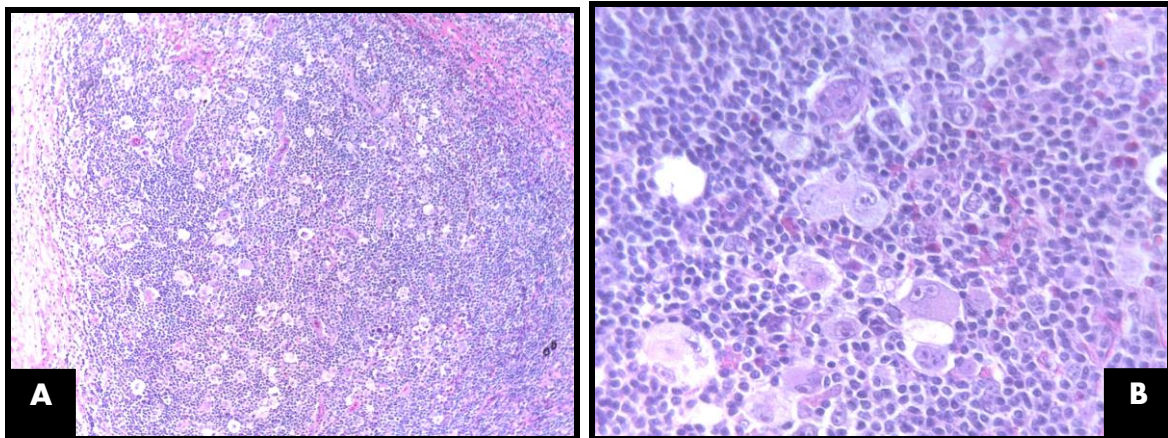


Figura 1. LH de ganglio cervical, donde se observamos A) pérdida de la arquitectura ganglionar, con múltiples macrófagos y células de gran tamaño con citoplasma eosinófilo abundante dispersos en todo el centro germinal. B) A mayor aumento vemos células de Reed Stenberg binucleadas con nucleolo prominente y citoplasma amplio eosinófilo y algunas células de Hodgkin mononucleadas.

-ESCLEROSIS NODULAR:

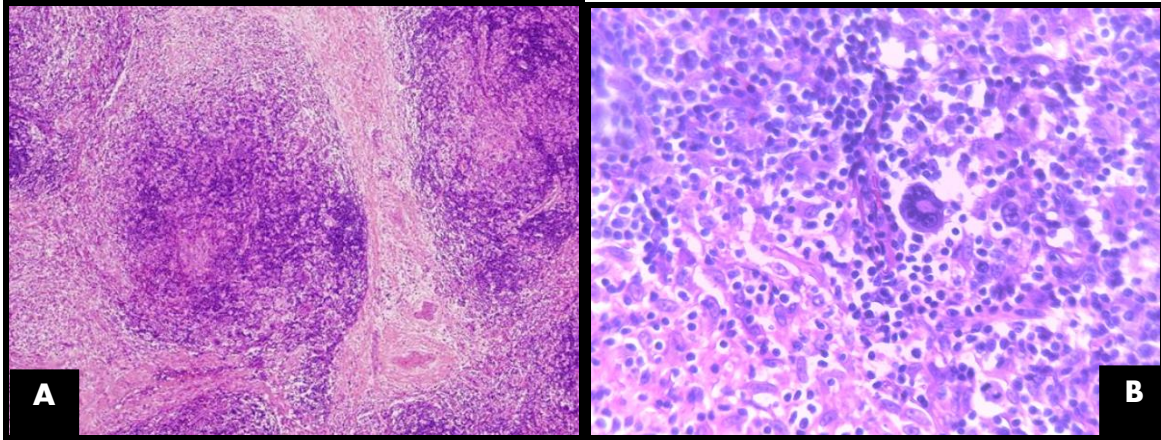


Figura 2. LH variante esclerosis nodular, A) bandas hialinas de colágeno que delimitan un centro germinal B) acercamiento para identificar las características nucleares donde observamos una célula lacunar con núcleo segmentado con pequeños lóbulos, nucleolo menos prominente, y gran cantidad de citoplasma, estas células forman agregados con necrosis y células histiocíticas.

-CELULARIDAD MIXTA:

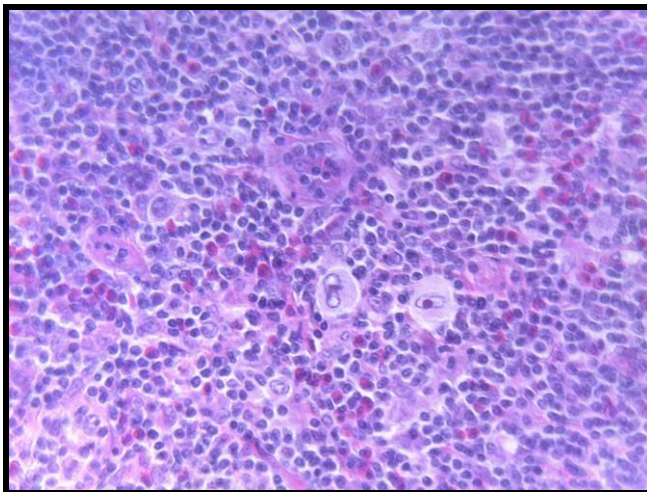


Figura 3.LH variante celularidad mixta, en esta imagen podemos observar el microambiente compuesto por linfocitos maduros, histiocitos y eosinófilos, con citoplasma eosinófilo intenso y núcleo bilobulado, así como células Reed Stenberg con citoplasma amplio y binucleadas o mononucleadas al centro de la imagen.

A continuación ilustramos el linfoma no hodgkin, que se encontró predominantemente: LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES:

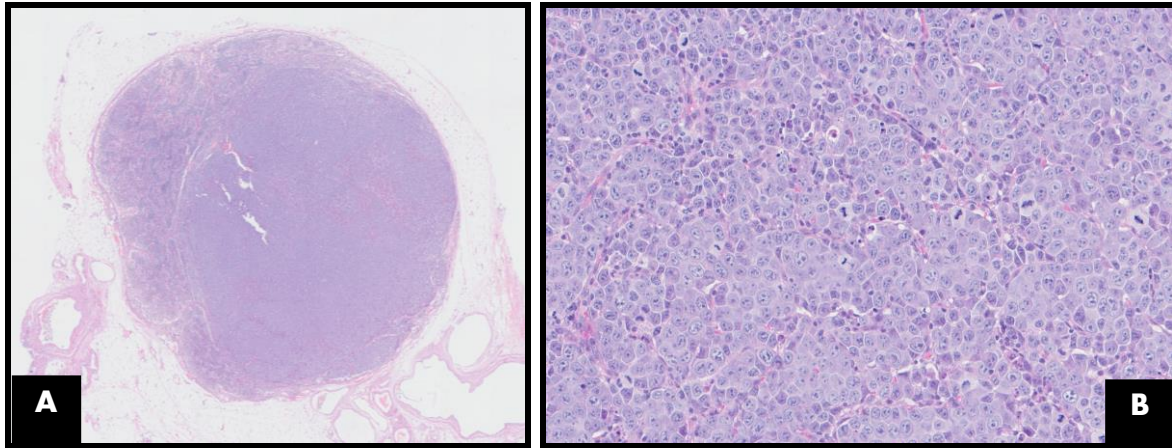


Figura 4. A) observamos un ganglio linfático con pérdida de la arquitectura, dentro del cual se delimita un nódulo proliferado compuesto por células monótonas. B) A mayor acercamiento se ven múltiples figuras mitóticas, y células neoplásicas que crecen en un patrón sólido, de gran tamaño, comparadas con un linfocito maduro mas de tres veces su tamaño, con núcleo oval cromatina vesicular y nucleolos de 1 a 3 prominentes, con citoplasma moderado eosinófilo, y algunos vasos de calibre pequeño, dispersos de manera difusa en el parénquima linfático. Todos estos cambios son compatibles con LDCBG.

Por último ilustramos ejemplos de lesiones ganglionares reactivas en este caso se trata de una: HIPERPLASIA MIXTA:

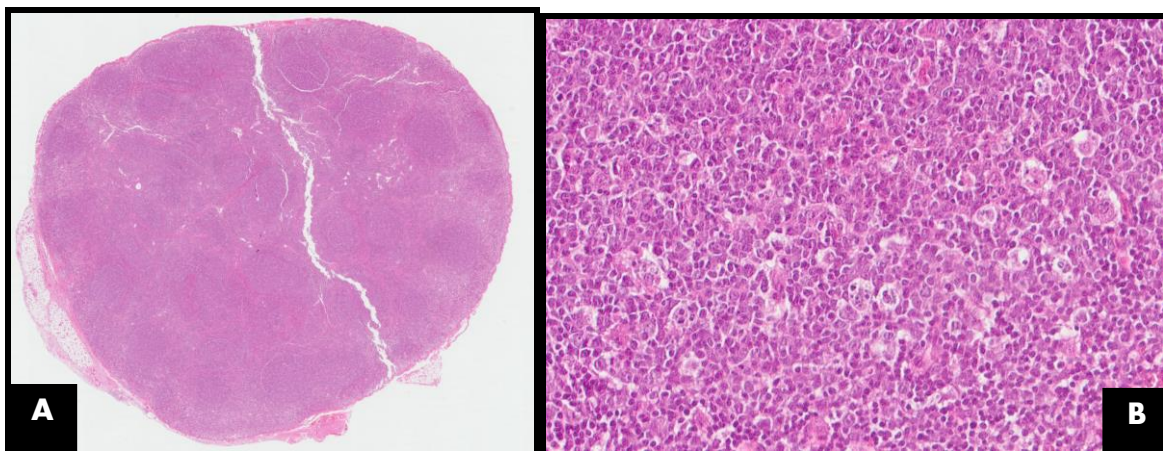


Figura 5. observamos en la imagen A) un ganglio linfático ovoide, con la arquitectura conservada, con múltiples centros germinales que ocupan hasta la médula, por lo que se trata de una hiperplasia folicular. B) A mayor aumento observamos un centro germinal con linfocitos maduros, macrófagos de cuerpo teñible, e inmunoblastos.

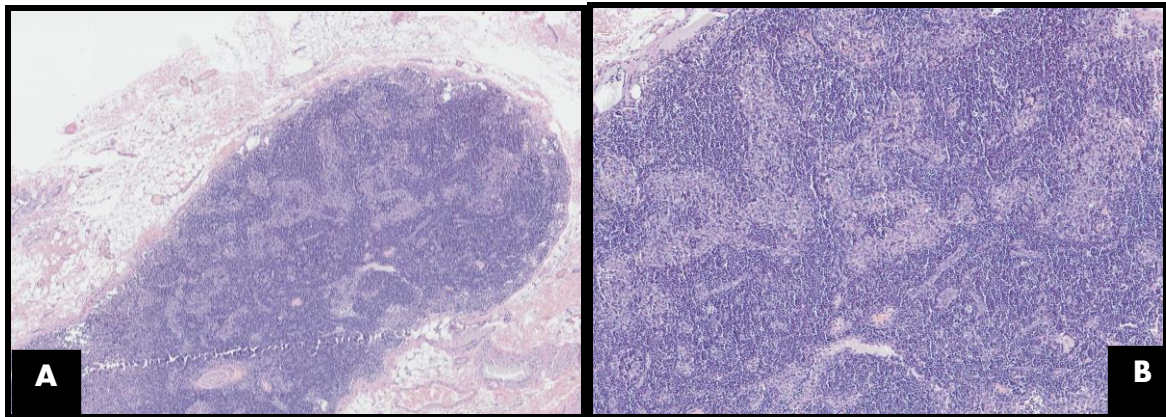


Figura 6. Imagen A) Observamos fragmento de ganglio linfático rodeado de tejido adiposo con arquitectura conservada, con áreas predominantemente basófilas y otras más tenue que son las áreas sinusoidales que llegan a percibirse hasta la corteza. B) A mayor acercamiento vamos estas áreas sinusoidales prominentes compatible con cambios reactivos dentro de una hiperplasia sinusoidal.

DISCUSIÓN:

En nuestro estudio se diagnóstico un total de 206 biopsias, de este número las lesiones linfoproliferativas representan un 17.47%, el linfoma de Hodgkin representa un 6.79%, y el linfoma No Hodgkin 8.73%, esto es concordante con la frecuencia encontrada en la literatura, con respecto a que los linfomas de Hodgkin son los más frecuentes y dentro de estos el LDCBG.

Relacionado a la edad nuestro pico en los linfomas de Hodgkin fue de los 45 a los 60 años y en la literatura se comentan dos picos bimodales, el primero de los 20-24 años y el segundo a los 60 años, esto no fue tan concordante probablemente porque los pacientes llegan en estadios más avanzados.

En frecuencia de genero tuvimos un total de 14 casos con linfoma de Hodgkin, de los cuales 7 fueron hombre y 7 mujeres, teniendo una relación 1:1, esto varió un poco a lo encontrado en la bibliografía, donde nos comentan que la relación es de 1.4:1 mujer: hombre.

Las variantes encontradas del LH fueron: celularidad mixta, esclerosis nodular y rico en linfocitos, de estas tres la más frecuente fue celularidad mixta, la cual es concordante con la edad encontrada y también con variante más encontrada en México.

Otro dato importante encontrado en este estudio fueron las metástasis las cuales representaron un 21.84% de las biopsias realizadas en cinco años, representando el Carcinoma papilar de tiroides el número uno, y el Adenocarcinoma pancreatobiliar el segundo lugar, es un número bastante importante de las biopsias estudiadas, por lo que también este estudio nos sirvió para darnos cuenta que muchos ganglios estudiados son enviados para encontrar metástasis.

En el rubro de otras lesiones encontramos Sarcomas de Kaposi, neoplasia de células plásmáticas, histiocitosis de células de Langherhans, enfermedad de Kimura y enfermedad de Castelman, representado un 5.33% de todas las biopsias, siendo un número bajo, y encontrándose con mayor frecuencia el Sarcoma de Kaposi por Virus Herpes tipo 8.

En cuanto a los cambios reactivos se encontró en un 39.80% de las biopsias estudiadas, dentro de este rubro se engloba la hiperplasia sinusoidal, paracortical, folicular y la mixta, donde encontramos proliferación benigna de células de uno o mas compartimientos ganglionares, pero desafortunadamente este cambio es muy inespecífico, debido a que se puede elevar por reacción postvacuna, algo inmunitario como artritis reumatoide, lupus o reacción a alguna infección como citomegalovirus, virus Epstein bar; como podemos ver es un rubro bastante variado, en cuanto a los que origina este cambio, y en algunos casos puede confundirse con un linfoma, pero debemos ser cautos y evaluar toda la morfología para poder discernir entre estas dos entidades, y también con ayuda del estudio de IHQ también nos ayuda a diagnosticar certeramente.

Por último también encontramos en un 15.04% de las biopsias tomadas, el diagnóstico de otro tejido no compatible con ganglio linfático, en estos casos ya no pudo hacerse la correlación clínico-patológica, con lo que debe mejorarse la técnica de toma de biopsia, se desconoce si fue por la localización del ganglio, o la experiencia del operador, la poca cooperación del paciente, etc, no sabemos realmente, las dificultades de este procedimiento, pero en estos casos el resultados fue insuficiente para la relación clínico-patológica.

CONCLUSIONES:

El linfoma de Hodgking es una enfermedad neoplásica de gran importancia en nuestro medio, ya que si se detecta oportunamente y se traduce adecuadamente el riesgo de curación es mayor, evitándose detectar en estadios avanzados como comúnmente suele detectarse, debido al crecimiento ganglionar y a los síntomas B. En este estudio pudimos corroborar la prevalencia con la que se presenta esta enfermedad en el CMN siglo XXI, Dr. Bernardo Sepulveda, encontrando un total de 206 biopsias ganglionares, de las cuales linfoma de Hodgkin fue diagnosticado en 14 de ellas, representando el 6.79% de todas las biopsias ganglionares. Si bien son pocos los pacientes que reciben atención médica debido a esta enfermedad, es importante recalcar que la mayoría se detecta en estadio avanzado.

Dentro de las otras lesiones encontradas en las biopsias los cambios reactivos fueron lo más frecuente, y después las metástasis, siendo el Carcinoma papilar de tiroi-des la mas encontrada.

En cuanto a la variante más común de linfoma de Hodgkin, encontramos en nuestro estudio, a la variante celularidad mixta como la más frecuente y esto es concordante con lo encontrado en las literaturas. Cabe mencionar que no se encontró ninguna variante con depleción linfocitaria en nuestros años de estudio, lo cual es bueno para la población ya que la variante depleción linfocitaria, es la de peor pronóstico, esto debido a que no hay una respuesta inmune adaptativa adecuada.

También encontramos que si existe una fuerte asociación con el virus de Epstein bar, siendo inmunomarcado con LMP-1 (proteína de membrana latente-1), la cual es una proteína de membrana del virus, siendo positiva en el 80% de los linfoma de Hodgkin diagnosticados, recordemos que este virus es el que inmortaliza a la célula neoplásica, ya que inhibe la apoptosis y promueve la progresión del ciclo celular, proliferación, migración e invasión del linfocito B en su mayoría, ya que también se ha encontrado originado en linfocitos T, pero en una minoría.

Las limitaciones que encontramos en este estudio fueron que muchas biopsias ganglionares no contenían tejido de ganglio linfático, probablemente por una mala técnica de toma de la muestra, por lo cual ya no se hizo una correlación adecuada con el tejido encontrado y los datos clínicos, y en muchos casos se encontró hiperplasia

reactiva, la cual puede deberse a múltiples cosas como una respuesta ante una infección por bacterias, virus, problemas autoinmunitarios, reacción alérgica; no es patognomónica de ninguna enfermedad y clínicamente causa agrandamiento del ganglio linfático, lo cual alerta al clínico, confundiéndolo con una neoplasia linfoproliferativa, por lo que en estos casos es importante una adecuada evaluación clínica. Otro limitante que encontramos fueron las extensas áreas de necrosis en ganglios donde se sospechaba de una lesión linfoproliferativa, pero debido a este artificio no se pudo determinar un diagnóstico más certero, y cabe mencionar que para el estudio de inmunohistoquímica también es una limitante ya que el cromógeno no tiñe bien en este tipo de tejido.

Es importante realizar toma de biopsia de ganglio linfático, es útil hacerlo, debido a que podemos hacer un diagnóstico certero y dar el tratamiento adecuado, respecto a la variante o el estadio en el que se encuentre nuestro paciente, siempre y cuando se haga lo más pronto posible cuando se tenga la alta sospecha de una neoplasia linfoproliferativa. La histología nos ayuda a clasificar el tipo de linfoma, y subclasificar que variante se encontró, esto gracias al microambiente y a sus células características, y ayudándonos a relacionarlo con el pronóstico para cada uno, de ahí la importancia de la evaluación de la histomorfología.

Se debe hacer hincapié en que el tejido debe preservarse lo más rápido posible para no alterar la arquitectura, y tener mejores resultados en los estudios de inmunohistoquímica.

Como podemos analizar el estudio del ganglio linfático es bastante complejo, debemos hacer la correlación clínico-patológica, ya que los síntomas clínicos son criterios diagnósticos que nos apoyan a pensar en una lesión neoplásica linfática, aunque a veces son muy sutiles y llegan a notarse en estadios avanzados, además apoyarnos en datos epidemiológicos, con respecto a la edad y el género, y posteriormente evaluar el patrón histomorfológico, que está siendo afectado, ver que subpoblación llámese linfocito B, linfocito T o célula plasmática, es la que está proliferando, además de ver cómo están madurando estas células y si están en el contexto de algo benigno o ya pasaron esa delgada línea hacia lo maligno, es importante hacer bien el análisis del ganglio linfático, por que como se comentó antes puede confundirse

con una proliferación benigna, que se trata de manera diferente siendo su tratamiento sintomático a diferencia de si es una neoplasia linfoproliferativa que será tratada con quimioterapia.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Juan Manuel Pérez-Zúñiga,¹ Carolina Aguilar-Andrade,² y cols. Hospital Regional General Ignacio Zaragoza, ISSSTE, Ciudad de México. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México. Linfoma de Hodgkin, Rev Hematol Mex. 2019 abril-junio;20(2):124-130. <https://doi.org/10.24245/rhematol.v20i2.3101>.
2. Silvia Rivas-Vera , Departamento de Hematología, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México Ana Florencia Ramírez-Ibarguen , Adscrita a la Clínica de Linfomas del Departamento de Hematología, Instituto Nacional de Cancerología de México, Ciudad de México, México Linfoma de Hodgkin: carga de la enfermedad en México. Construcción de una medida proxy con datos administrativos del Sistema Nacional de Salud. Gac. Mex. Onc. 2019. <http://doi:10.24875/j.gamo.19000268>.
3. Gómez-de-León A. Algunas observaciones sobre la historia del linfoma de Hodgkin. Rev Hematol Mex. 2010;11(4):208-212.
4. César Lara-Torres, Carlos Ortiz-Hidalgo, Diagnóstico histopatológico e inmunohistoquímico del linfoma de Hodgkin y su diagnóstico diferencial Patol Rev Latinoam 2009;47(1):35-45 Departamento de Biología Celular y Tisular. Universidad Panamericana, México, DF. Departamento de Patología, Centro Médico ABC, México, DF.
5. José L. Álvarez-Vera¹, Jocelyn Aguilar-Luevano², Luisa M. Alcívar-Cedeño¹, Luara L. Arana-Luna¹, Luis Arteaga-Ortiz³, y cols. Servicio de Hematología, Centro Médico Nacional 20 de noviembre, Instituto de

Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Ciudad de México; 2Servicio de Hematología, Hospital General Regional 2 El Marqués, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Santiago de Querétaro, Qro; 3Servicio de Hematología, Hospital General “Dr. Carlos Estrada Ruibal”, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), La Paz, B.C.S; 4Servicio de Hematología, Hospital Ángeles Lomas, Ciudad de México; 5Servicio de Hematología, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México; 6Servicio de Hematología, Hospital General, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Cuernavaca, Mor; 7Servicio de Hematología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Ciudad de México; 8Servicio de Hematología, Hospital Regional, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Puebla, Pue; 9Servicio de Hematología, Hospital General, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Aguascalientes, Ags; 10Servicio de Hematología, Hospital Regional Santiago Ramón y Cajal, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Durango, Dgo; 11Servicio de Hematología, Hospital Alta Especialidad Veracruz, Ver; 12Servicio de Hematología, Hospital General, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Querétaro, Qro; 13Servicio de Hematología, Hospital Regional, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Mérida, Yuc; 14 Servicio de Hematología, Hospital Ángeles Clínica Londres, Ciudad de México; 15Servicio de Hematología, Hospital General, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Mexicali, B.C; 16Servicio de Hematología, Hospital General, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Tijuana, B.C; 17Servicio de Hematología, Hospital General, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales

de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Tampico, Tamps; 18Servicio de Hematología, Hospital General Presidente Lázaro Cárdenas, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Chihuahua, Chih; 19Servicio de Hematología, Centro Regional de Hemato-Oncología , Grupo CREHO, Guatemala; 20Servicio de Hematología, Hospital Regional Zaragoza, Ciudad de México, México; 21Servicio de Hematología, Hospital General de Zona 11, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Xalapa Ver; 22Servicio de Hematología, Hospital Regional 1 de Octubre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Ciudad de México. México. Consenso mexicano de linfoma de Hodgkin. Gac Med Mex. 2021;157(Supl 2):S1-S18.

6. Steven H. Swerdlow, Elias Campo, Nancy Lee Harris, Elaine S. Jaffe, Stefano A. Pileri, Harald Stein, Jurgen Thiele, Daniel A. Arber, Robert P. Hasserjian, Michelle M. Le Beau, Attilio Orazi, Reiner Siebert, Clasificación de tumores hematopoyéticos y de tejido linfoide, 2017, capítulo 11.
7. José L. Álvarez-Vera¹, Jocelyn Aguilar-Luevano², Luisa M. Alcívar-Cedeño¹, Luara L. Arana-Luna¹, Luis Arteaga-Ortiz³, y cols. Servicio de Hematología, Centro Médico Nacional 20 de noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Ciudad de México; 2Servicio de Hematología, Hospital General Regional 2 El Marqués, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Santiago de Querétaro, Qro; 3Servicio de Hematología, Hospital General “Dr. Carlos Estrada Ruibal”, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), La Paz, B.C.S; 4Servicio de Hematología, Hospital Ángeles Lomas, Ciudad de México; 5Servicio de Hematología, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México; 6Servicio de Hematología, Hospital General, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Cuernavaca, Mor; 7Servicio de Hematología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Ciu-

dad de México; 8Servicio de Hematología, Hospital Regional, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Puebla, Pue; 9Servicio de Hematología, Hospital General, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Aguascalientes, Ags; 10Servicio de Hematología, Hospital Regional Santiago Ramón y Cajal, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Durango, Dgo; 11Servicio de Hematología, Hospital Alta Especialidad Veracruz, Ver; 12Servicio de Hematología, Hospital General, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Querétaro, Qro; 13Servicio de Hematología, Hospital Regional, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Mérida, Yuc; 14 Servicio de Hematología, Hospital Ángeles Clínica Londres, Ciudad de México; 15Servicio de Hematología, Hospital General, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Mexicali, B.C; 16Servicio de Hematología, Hospital General, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Tijuana, B.C; 17Servicio de Hematología, Hospital General, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Tampico, Tamps; 18Servicio de Hematología, Hospital General Presidente Lázaro Cárdenas, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Chihuahua, Chih; 19Servicio de Hematología, Centro Regional de Hemato-Oncología , Grupo CREHO, Guatemala; 20Servicio de Hematología, Hospital Regional Zaragoza, Ciudad de México, México; 21Servicio de Hematología, Hospital General de Zona 11, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Xalapa Ver; 22Servicio de Hematología, Hospital Regional 1 de Octubre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Ciudad de México. México. Consenso mexicano de linfoma de Hodgkin. Gac Med Mex. 2021;157(Supl 2):S1-S18.

8. Cristina Asensio del Barrio. Científica Titular de OPIs. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Instituto de Salud Carlos III Jesús González Enríquez. Jefe de Área. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Instituto de Salud Carlos III. Efectividad de la punción aspiración con aguja fina frente a biopsia ganglionar en el diagnóstico de neoplasias linfoides INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS. Noviembre 2017, pag 17-19.
9. Steven H. Swerdlow, Elias Campo, Nancy Lee Harris, Elaine S. Jaffe, Stefano A. Pileri, Harald Stein, Jurgen Thiele, Daniel A. Arber, Robert P. Hasserjian, Michelle M. Le Beau, Attilio Orazi, Reiner Siebert, Clasificación de tumores hematopoyéticos y de tejido linfoide, 2017, capítulo 11.
10. Stein H, Hummel M. Cellular origin and clonality of classic Hodgkin's lymphoma: immunophenotypic and molecular studies. *Semin Hematol.* 1999 Jul;36(3):233-41. PMID: 10462323.
11. José Antonio Lozano, Enfermedad de Hodgkin, Farmacéutico comunitario. Máster en información y Consejo Sanitario en la Oficina de Farmacia, VOL 21 NÚM 5 MAYO 2002.
12. Delsol G. Diagnostic histopathologique de la maladie de Hodgkin [Histopathological diagnosis of Hodgkin's disease]. *Rev Prat.* 1998 May 15;48(10):1060-4. French. PMID: 9781148.
13. Stein H, Hummel M. Cellular origin and clonality of classic Hodgkin's lymphoma: immunophenotypic and molecular studies. *Semin Hematol.* 1999 Jul;36(3):233-41. PMID: 10462323.
14. Banerjee D. Recent Advances in the Pathobiology of Hodgkin's Lymphoma: Potential Impact on Diagnostic, Predictive, and Therapeutic Strategies. *Adv Hematol.* 2011;2011:439456. doi: 10.1155/2011/439456. Epub 2011 Jan 18. PMID: 21318045; PMCID: PMC3034907.
15. Irma Yadira Dragustinovis Valdéz, Nassira Martínez de Larios, Elva Lorena Díaz Amézquita. *Rev Hosp Gral Dr. M Gea González Vol 7, No. 1 Enero-Abril 2006 Págs. 13-17.* Biopsia por aspiración con aguja

fina de lesiones proliferativas de ganglio linfático. Correlación citológica e histológica.

16. Cristina Asensio del Barrio. Científica Titular de OPIs. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Instituto de Salud Carlos III Jesús González Enríquez. Jefe de Área. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Instituto de Salud Carlos III. Efectividad de la punción aspiración con aguja fina frente a biopsia ganglionar en el diagnóstico de neoplasias linfoides INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS. Noviembre 2017, pag 17-19.
17. César Lara-Torres, Carlos Ortiz-Hidalgo, Diagnóstico histopatológico e inmunohistoquímico del linfoma de Hodgkin y su diagnóstico diferencial Patol Rev Latinoam 2009;47(1):35-45 Departamento de Biología Celular y Tisular. Universidad Panamericana, México, DF. Departamento de Patología, Centro Médico ABC, México, DF.
18. Carlo-Stella C, Santoro A. Microenvironment-related biomarkers and novel targets in classical Hodgkin's lymphoma. Biomark Med. 2015;9(8):807-17. doi: 10.2217/BMM.15.30. Epub 2015 Jul 30. PMID: 26223461.
19. . Juan Manuel Pérez-Zúñiga,¹ Carolina Aguilar-Andrade,² y cols. Rev Hematol Mex. 2018 octubre-diciembre;19(4):174-188. Generalidades sobre linfomas.
20. WHO, Clasificación de tumores hematopoyéticos y de tejido linfoide, 2017, capítulo 11.
21. Delsol G. Diagnostic histopathologique de la maladie de Hodgkin [Histopathological diagnosis of Hodgkin's disease]. Rev Prat. 1998 May 15;48(10):1060-4. French. PMID: 9781148.
22. Bräuninger A, Wacker HH, Rajewsky K, Küppers R, Hansmann ML. Typing the histogenetic origin of the tumor cells of lymphocyte-rich classical Hodgkin's lymphoma in relation to tumor cells of classical and lymphocyte-predominance Hodgkin's lymphoma. Cancer Res. 2003 Apr 1;63(7):1644-51. PMID: 12670918.

23. Torres Espíndola LM, Arellano Galindo J, Velazquez Cruz R, Castillejos López Mde J. Factores que participan en la interacción huésped-agente patógeno en el riesgo de Linfoma de Hodgkin inducido por el virus Epstein Barr [Factors involved in host-pathogen interaction for the risk of Hodgkin lymphoma induced by Epstein Barr virus]. Invest Clin. 2013 Sep;54(3):311-24. Spanish. PMID: 24354244.
24. G Kapatai, P Murray, Contribution of the Epstein–Barr virus to the molecular pathogenesis of Hodgkin lymphoma.
25. Stephen M. Ansell, MD, PhD, Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment, Mayo Foundation for Medical Education and Research n Mayo Clin Proc. 2015;90(11):1574-1583