



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

TESIS:

**“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, TRATAMIENTO Y MORTALIDAD
DE LOS PACIENTES CON LINFOMA DE HODGKIN ATENDIDOS EN
EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA EN EL PERIODO DE
2013 AL 2022”**

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA
PEDIÁTRICA

P R E S E N T A:
DR. JULIO CÉSAR VALDIVIESO AGUIRRE

TUTORES DE TESIS
DRA. LILIANA VELASCO HIDALGO
DRA. ANA MARÍA NIEMBRO ZÚÑIGA

ASESOR METODOLÓGICO
DR. ALEJANDRO GONZÁLEZ GARAY

CIUDAD DE MÉXICO, MÉXICO 2022





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ÍNDICE	
Antecedentes	3
Planteamiento del problema	7
Justificación	7
Pregunta de investigación	8
Objetivos	8
Clasificación de la investigación	9
Material y métodos	9
Definición operacional de variables	9
Recursos	12
Descripción general del estudio	12
Análisis estadístico	12
Aspectos éticos	13
Resultados	18
Discusión	25
Conclusión	30
Bibliografía	31

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, TRATAMIENTO Y MORTALIDAD DE LOS
PACIENTES CON LINFOMA DE HODGKIN ATENDIDOS EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE PEDIATRÍA EN EL PERIODO DE 2013 AL 2022**

**DR. LUIS XOCHIHUA DIAZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

**DRA. ROSA VALENTINA VEGA RANGEL
ENCARGADA DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSTGRADO**

**DRA. ROCÍO CÁRDENAS CARDOS
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN ONCOLOGÍA
PEDIÁTRICA**

**DRA. LILIANA VELASCO HIDALGO
MÉDICO ADSCRITO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA
TUTOR DE TESIS**

**DRA. ANA MARÍA NIEMBRO ZUÑIGA
MEDICO ADSCRITO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA
TUTOR DE TESIS**

**DR. ALEJANDRO GONZÁLEZ GARAY
ASESOR METODOLÓGICO**

AGRADECIMIENTOS

Agradecimiento A Dios, quien es el creador del cielo y de la tierra, que permite que cada día estemos a la expectativa de superarnos, brindándonos las herramientas necesarias para proyectarnos como médicos oncólogos pediatras.

A mis padres que son la base de mi fortaleza y confianza, la cual ha forjado mis convicciones para ser todo un profesional, apoyándome con tiempo, dedicación y cariño.

A mi hermana Yarem, la cual durante toda mi formación ha estado conmigo brindándome su gran corazón y quien ha sido mi brazo derecho durante mi vida, y que ha estado conmigo siempre.

A mi hermana Yamili, quien fue una de las principales razones para estudiar Pediatría y oncología pediátrica, y cuyo corazón inmenso y su gran alegría siempre me acompañaron durante mi formación.

A la Universidad Nacional Autónoma de México ya que ha sido mi alma mater y me ha forjado como médico general y mediante la guía de sus docentes, nos transmiten su conocimiento para llegar a ser los futuros oncólogos pediatras innovadores dentro del campo de la oncología pediátrica.

Entre mis docentes, un gran cariño a la Dra. Rocío Cárdenas Cardos, Liliana Velasco Hidalgo y Dra. Ana María Niembro, las cuales fueron nuestras asesoras, y sobre todo fueron nuestras mentoras en la subespecialidad ya que gracias a su conocimiento, paciencia, amor a los pacientes y su gran dedicación pudimos culminar con este proyecto.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, TRATAMIENTO Y MORTALIDAD DE LOS PACIENTES CON LINFOMA DE HODGKIN ATENDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA EN EL PERIODO DE 2013 AL 2022”

ANTECEDENTES

El linfoma de Hodgkin (LH) es una neoplasia derivada de sistema linfocitario-reticular, particularmente de la línea linfocitoide B, es una neoplasia de crecimiento indoloro y progresivo de ganglio linfáticos, y en sus características histológicas resalta por presentar las células de “Reed-Stenberg o llamadas palomitas de maíz”.

El término de Linfoma de Hodgkin, se deriva desde el año de 1872, donde se llevó a cabo su primera descripción en autopsias por el Dr. Thomas Hodgkin, y con el paso del tiempo se continuó el estudio de la enfermedad y fue así que en el año de 1898 en Alemania por Carl Sternberg y Dorothy Reed en el Hospital Johns Hopkins en Estados Unidos en 1902, describieron a detalle las células gigantes que deben estar presentes para que se pueda realizar el diagnóstico de LH.

EPIDEMIOLOGÍA

El Linfoma de Hodgkin (LH) representa en la actualidad el 1% de todas las neoplasias malignas e incide con una frecuencia de 3.3 nuevos casos por 100.000 habitantes al año. La incidencia del LH se estima en 7,400 casos nuevos por año en Estados Unidos, lo que se traduce en una tasa ajustada para la edad pediátrica de 4.5 por cada 100,000 casos por año.

Es un padecimiento con una baja incidencia en menores de 16 años ya que solo el 15% de los casos ocurren en esta etapa (3) con una incidencia de 5-7 casos por millón de habitantes antes de 15 años que se incrementa a 12.1 casos/millón entre 15-20 años. (1)

Los LH tiene una prevalencia del 5 al 7 % en el cáncer infantil; existe una presentación bimodal en países desarrollados, mientras que en los países en vías de desarrollo como México tiene 3 picos de incidencia: el primero ocurre en la etapa infantil, la segunda en el adulto joven y la tercera en personas de 55 a 74 años. (2)

Existe un predominio en el género masculino, con cifras proporcionales de hasta 1.5/1 aproximadamente. Con todo, en los adultos jóvenes la incidencia se iguala prácticamente en ambos sexos, al ser en esta edad más frecuente la variedad esclerosis nodular que predomina en el sexo femenino. El Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en el año 2005, llevo a cabo un estudio sobre la edad de aparición de tumores malignos en la infancia en niños de la Ciudad de México, encontrando que el LH se presentó entre los 4 y 8 años de edad, con una frecuencia del 10.7%, alcanzando el tercer lugar en importancia, reportando también un importante predominio en el sexo masculino en una relación de 4:1 (2)

FACTORES DE RIESGO

Existen factores asociados en la etiología del Linfoma de Hodgkin, entre estos se agrupan en hereditarios, ambientales, inmunológicos, infecciosos y socioeconómicos; además se han encontrado grupos de casos en familias y grupos raciales que sugieren que hay predisposición familiar o un factor ambiental involucrado. (1)

HEREDITARIOS: Los casos familiares representan el 5% de los casos con LH. En cuanto a los gemelos idénticos, el riesgo de presentar Linfoma de Hodgkin es mayor que en otros familiares de primer grado.

El LH se ha asociado con hermanos del mismo sexo hasta de 10 veces mayor de desarrollar la enfermedad. Y un gemelo monocigótico de un paciente con LH tiene un riesgo significativamente mayor de desarrollar LH, en comparación con un hermano gemelo dicigótico de un paciente con LH.

Las respuestas inmunitarias se encuentran influenciado por variaciones genéticas en la región de la clase II HLA, con algunos loci incrementando la susceptibilidad y otros la resistencia a los LH. Se ha observado un mayor riesgo con el alelo DPB1-0301 del locus HLA-DPB1 y el menor riesgo ligado con el DPB1-0201. La relación DPB1-0301 fue mayor en mujeres con todos los subtipos histológicos excepto con la esclerosis nodular. Entre varones existe un mayor riesgo de la variedad de LH con predominio linfocitario asociado al DPB1-2001 y de celularidad mixta en el DPB1-3401.(1)

INFECCIOSOS: Las primeras descripciones del LH, surgieron a partir pacientes y la asociación de la fiebre y adenopatías cervicales como datos clínicos típicos al momento de su diagnóstico, con el tiempo se encontró una fuerte asociación infecciosa y oncológica con el virus de Epstein-Barr (VEB).

El virus de Epstein-Barr (EBV) es un virus de ADN bicatenario ubicuo que pertenece a la familia Herpesviridae. El EBV se caracteriza por un tropismo por los linfocitos B que presentan una infección latente en el huésped y la capacidad de transformar los linfocitos B. Más del 90 % de la población mundial porta el virus.

Más del 90 % de la población se encuentra infectado con el virus de Epstein-Barr (VEB), que ha evolucionado fuertemente para sobrevivir de por vida de manera silenciosa en las células B de individuos infectados. (2)

El VEB se detecta en HRS en el 93 % de los niños asiáticos, el 86 % de los hispanos, el 46 % de los caucásicos y el 17 % de los niños afroamericanos con LH.

La relación entre la mononucleosis infecciosa y el VIH con el LH, se encuentra especialmente en adultos jóvenes.

La asociación del VEB y el LH se debe al gen LMP-1; el gen LMP simula a un receptor CD40 activado que posteriormente estimula a la familia de los factores de transcripción por la vía NF-kB. La LMP-2 bloquea la expresión del receptor de la célula B y, por tanto, actúa como un gen antiapoptótico, además de activar a la familia NF-kB. Con esto, el virus Epstein-Barr permite que las células de Reed-Stenberg sobrevivan en el centro germinal y favorece la expresión de NF-kB, que consecutivamente provoca la expresión de genes proliferativos y antiapoptóticos.(3)

El VEB muestra tres patrones clásicos con expresión diferencial de proteínas de latencia, en parte como consecuencia de la respuesta inmunitaria del huésped a los antígenos de VEB. La latencia III expresa EBNA1, -2, -3A, -3B, -3C, -LP junto con LMP1 y -2 y los ARN no codificantes (EBER, microARN y BART), típicamente asociados con trastornos linfoproliferativos posteriores al trasplante.

En pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida se ha visto un incremento en el riesgo de hasta 10 veces para desarrollar linfoma de Hodgkin (0.6 a 5.0-8.7 casos de cáncer por 1000 niños con VIH/año; $P < 0.05$). (2)

En cuanto a las inmunodeficiencias heredadas, la incidencia de Linfoma de Hodgkin se incrementa en Ataxia-Telangiectasia, Wiskott-Aldrich y Síndrome de Bloom. (6)

Existen vínculos entre el Linfoma de Hodgkin y enfermedades virales. La asociación entre Virus Epstein-Barr y Linfoma de Hodgkin es la más ampliamente documentada. Los genes que codifican el VEB alteran la apoptosis lo que favorece el desarrollo de la enfermedad.

EXPOSICIONES OCUPACIONALES

La exposición profesional más consistentemente asociada al LH es la industria de la madera y derivados. Se ha descrito un riesgo 7,2 veces superior al esperado entre los trabajadores de la madera y especialmente a la exposición al aserrín. (1)

Se ha descrito un mayor riesgo de LH con algunas sustancias industriales químicas a solventes y pesticidas y sus derivados (plásticos, caucho, herbicidas e insecticidas y cloro fenoles).

Estudios más recientes asocian el LH entre los hombres empleados en la industria del algodón y entre las mujeres trabajadoras de estéticas. (1)

FISIOPATOLOGÍA

La inhibición de la apoptosis en las células HRS se ha atribuido a una variedad de alteraciones genéticas y de señalización, incluida la activación de NOTCH1, STAT (STAT 3, 5 y 6), así como los receptores de tirosina quinasa, el factor de transcripción AP1 y vía de señalización NFκB. (4)

La activación de NFκB está mediada por EBV en células HRS y mediada en HRS EBV negativo mediante la inactivación de mutaciones de los miembros de la familia IκB que son reguladores negativos de Secreción de citoquinas que conduce a antecedentes inflamatorios prominentes (2)

La activación de las vías de cinasa NFκB y cJun Nterminal en células HRS conduce a la secreción de muchas citocinas que reclutan células inflamatorias. Distintos patrones de producción de citoquinas están asociados con diferentes subtipos de HL, lo que da como resultado una apariencia histológica distinta y un espectro de características clínicas en cada uno de estos tipos. Las características histopatológicas del LH con eosinofilia y esclerosis del colágeno se atribuyen a las células HRS que secretan citoquinas como IL4, IL5, CCL11 (eotaxina), IL6, IL7, IL13, TNF, linfotóxica, factor de crecimiento transformante β (TGFβ) y factor de crecimiento básico de fibroblastos. Estas citocinas también inducen moléculas de adhesión que influyen en la interacción de las células HRS con los linfocitos T vecinos y su capacidad de proliferación. Niveles séricos de IL6 y TGF β; se correlacionan bien con los síntomas sistémicos y la inmunosupresión. (5)

ESTADIFICACIÓN DEL RIESGO

La evaluación del estadio de la enfermedad en pacientes con LH es elemental para así poder determinar la extensión de la enfermedad y con ello llevar a cabo la selección de la terapia adecuada. El sistema de estadificación para pacientes con LH se basa en si los ganglios linfáticos afectados se encuentran en uno o ambos lados del diafragma, el número de sitios afectados, si los sitios de afectación son voluminosos, si hay afectación extraganglionar contigua o enfermedad extraganglionar diseminada, y si los síntomas sistémicos típicos (síntomas B) están presentes. (1,6)

ESTADIFICACIÓN ANN HARBOR	
ETAPA I	Afección de una región ganglionar o un solo sitio extraganglionar
ETAPA II:	Dos o más regiones ganglionares afectadas del mismo lado del diafragma
ETAPA III:	Afección ganglionar en ambos lados del diafragma
ETAPA IV:	Afectación difusa o diseminada de uno o más órganos extra ganglionares (hígado, médula ósea, pulmón) con o sin afectación de los ganglios linfáticos relacionados. El bazo se considera un sitio ganglionar.
A: AUSENCIA SÍNTOMAS B B PRESENCIA DE AL MENOS 1 SÍNTOMA: - Diaforesis nocturna - Fiebre inexplicable con temperatura mayor 38 ° C durante 3 días consecutivos - Pérdida de peso corporal >10%	

CUADRO CLÍNICO

El cuadro clínico es caracterizado por presentar una triada sintomática de Hodgkin que se denominan como síntomas B e incluyen: fiebre > 38° sin etiología aparente por más de 3 días en el último mes, pérdida no explicada de peso mayor al 10% en los últimos seis meses y diaforesis nocturna en el último mes.

La presentación típica se observa en una tercera parte de los pacientes en países desarrollados; la presencia estos datos clínicos traduce un estadio avanzado de la enfermedad y representa un factor de mal pronóstico.

Dentro de las adenopatías suelen presentarse como indoloras, no adheridas a planos profundos y a tejidos adyacentes; dentro de la localización más frecuente se tiene en un 70% a nivel de los ganglios en la región anterior del cuello y es de localización unilateral; el 25% es de localización axilar. La localización supraclavicular, inguinal, epitroclear, poplítea son menos frecuentes. La presentación subdiafragmática ocurre en 3% de los casos; hay reportes de afectación inguinal en 5% de los casos. (2,7)

En la mayoría de los casos el crecimiento ganglionar no se acompaña de otra sintomatología y puede ser sub agudo. (2)

Además, se puede encontrar hepatomegalia o esplenomegalia por enfermedad avanzada lo que se presenta (principalmente en la variedad depresión linfocitaria).

Otras manifestaciones clínicas son el resultado de la producción de citocinas por las células de Reed-Stemberg como interleucinas entre ellas IL-1, IL-6 y Factor de necrosis tumoral. IL-6 es responsable de síntomas sistémicos como prurito, urticaria y fatiga. En pacientes con afección a médula ósea pueden presentar dolor óseo hasta en un 1.5% de los casos, encontrándose alteraciones en los laboratorios como descenso de niveles de hemoglobina menores a 10 gr/dl, presentando una anemia normocítica normocrómica, datos de hemólisis (prueba de coombs positiva); y leucocitosis (>10,000 células/mcL) en 25% y leucopenia 3%. (7) En cuanto al diferencial se ha reportado neutrofilia en 26% de los casos, linfopenia en menos de 1% de los casos en enfermedad avanzada por desplazamiento de líneas linfoides debido a la proliferación de células de Reed-Stemberg, y en algunos casos trombocitopenia (<150mil plaquetas/microlitro) secundaria a infiltración medular, o como resultado de procesos de autoinmunidad como púrpura trombocitopenia idiopática en 1% de los casos en ocasiones concomitante con anemia hemolítica. (5,8)

El examen general de orina puede revelar proteinuria como primera manifestación de Linfoma de Hodgkin. La proteinuria puede ser secundaria a amiloidosis, glomerulonefritis membrano-proliferativa y glomerulopatía de cambios mínimos. Se ha asociado en menores al 1% el síndrome nefrótico como primera manifestación del Linfoma de Hodgkin.

Algunos hallazgos de laboratorio representan factores de mal pronóstico para Linfoma de Hodgkin e indican estadios avanzados de la enfermedad. Algunos de estos factores son VSG > 20 mm/h, Hemoglobina < 10,5 g/dl, leucocitos >10.000/L, recuento absoluto de linfocitos <800/ μ L, concentración de albúmina inferior a 4 g/dl(4)

DIAGNÓSTICO:

PATOLOGÍA

El LH se caracteriza por unas pocas células HRS neoplásicas dispersas que representan del 0,1% al 10% de la población celular total del infiltrado tumoral. La mayor parte del infiltrado está compuesto por células inflamatorias de fondo no neoplásicas (histiocitos, células plasmáticas, linfocitos, eosinófilos, neutrófilos) y fibrosis que se desarrolla como resultado de las citoquinas. El HL debe diferenciarse de varios subtipos de NHL con características morfológicas similares (linfoma de células B grandes ricas en células T y linfoma anaplásico de células grandes) y de la hiperplasia linfoide benigna con una composición celular similar (p. ej., mononucleosis infecciosa) (9)

La célula de Reed-Sternberg típica es una célula gigante de 15 o 40 μ m con citoplasma amplio, que suele ser directamente basófilo. El núcleo es, por lo general, grande, a veces múltiple. Lo más característico es la binucleación, con dos elementos nucleares de forma arriñonada que, confrontados, dan una imagen en espejo. En el centro de cada núcleo o lóbulo aparece un gran nucléolo, que suele ser único y ocupa más de la mitad del núcleo. En la tinción de Giemsa los núcleos aparecen azulados, confiriendo a la célula un aspecto muy característico, La mayoría de las células HRS expresan CD15 y CD30 (85 % y 100 %, respectivamente, en casos de LH) (10,11)

La clasificación histológica actual de LH de la OMS se basa en gran medida en la modificación de Rye del esquema de clasificación de Lukes y Butler. La clasificación de la

OMS reconoce dos grandes subtipos de HL: HL clásico (cHL), LH predominante (nLPHL) y la inmunohistoquímica(10)

Existen 4 variedades dentro de la variante clásica que incluyen:

Linfoma de Hodgkin clásico:

-Esclerosis nodular: Tiene una incidencia mayor en mujeres y se presenta en ganglios mediastinales, supraclaviculares y cadenas cervicales inferiores. Hay bandas birrefringentes de colágeno y las células de Reed-Stenberg adoptan una morfología lacunar. (2,8)

-Celularidad mixta: Infiltración de linfocitos, histiocitos, eosinófilos, células plasmáticas. Existen abundantes células de Reed-Stenberg y pequeños focos de fibrosis y necrosis focal.

-Rico en linfocitos: Proliferación de linfocitos de apariencia benigna con o sin histiocitos. Raramente se encuentran células de Reed-Stenberg, hay leve fibrosis.

-Depleción linfocitaria: es la forma más agresiva. Hay escasos linfocitos y abundantes células de Reed-Stenberg o sus formas pleomórficas atípicas.

Linfoma de Hodgkin nodular de predominio linfocítico

La variedad esclerosis nodular es la más frecuente en países desarrollados y se encuentra en 66% de los pacientes (10) mientras que, en países en vías de desarrollo, la variedad celularidad mixta es el tipo histológico más común (4). En estudios previos en México se ha encontrado que la variedad celularidad mixta es la más común y representa el 60.7% de los casos, como ocurre en otros países en vías de desarrollo (2,10)

Los factores predominantes que determinan la elección inicial de la terapia para los pacientes con LH se basa en histología de la enfermedad (LH clásico o LH con predominio de linfocitos nodulares), el estadio anatómico de la enfermedad (enfermedad limitada o avanzada), la presencia de características de mal pronóstico, la presencia de síntomas constitucionales y la presencia de enfermedad voluminosa, definida como un sitio único de enfermedad >10 cm de diámetro.

Los estudios de imagen para evaluación de la enfermedad ayudan a la estadificación de la patología, dentro de ellos los estudios son la tomografía computarizada por emisión de positrones (PET/CT), y biopsia de médula ósea. La sensibilidad de la PET/TC para detectar infiltración de la médula ósea es del 54,3%, con una especificidad del 80,5% y una precisión del 74,5%. (12)

TRATAMIENTO

El tratamiento del linfoma de Hodgkin consiste en manejo médico con quimioterapia y radioterapia. Esta modalidad presenta una supervivencia libre de enfermedad a 10 años del 85%; con el tiempo ha ido modificándose los tratamientos debido a las complicaciones por toxicidad que contribuían a la mortalidad.

Actualmente se encuentran los siguientes regímenes de tratamiento (8)

QUIMIOTERAPIA	FÁRMACOS CORRESPONDIENTES
ABVD	Adriamicina, Bleomicina, Vinblastina, Dacarbazina
ABVE	Adriamicina, Bleomocina, Vincristina, Etopósido
VAMP	Vincristina, Adriamicina, Metotrexate, Prednisona
BEACOPP	Bleomicina, Etoposido, Adriamicina, Ciclosfamida, Vincristina, Prednisona, Procarbazina
COPP	Ciclosfofamida, Vincristina, Prednisona, Procarbazina

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Linfoma de Hodgkin es una neoplasia monoclonal de células B, caracterizado por la presencia de células anormales llamadas células de Reed Sternberg que reemplazan la arquitectura nodal normal en el sistema linfoide y del sistema retículo endotelial, la cual se considera como la segunda neoplasia hematológica más frecuente en la edad pediátrica. La incidencia de cáncer en menores de 15 años es de 122 casos por millón por año. El rango de edad de presentación más común en el Linfoma de Hodgkin se encuentra entre los 6 y 12 años.

La importancia de un diagnóstico temprano radica que al identificarlos en etapas iniciales porque tiene una alta tasa de curación de hasta un 90 % cuando se detecta tempranamente y de hasta un 50% cuando se diagnostican en estadios avanzados. (1)

En el Instituto Nacional de Pediatría, es un centro nacional de referencia de padecimientos Onco-hematológicos como el Linfoma de Hodgkin, por lo es importante conocer acerca de los hallazgos clínicos que influyen en el diagnóstico, tratamiento y eventos de muerte de los pacientes con Linfoma de Hodgkin.

JUSTIFICACIÓN

El Instituto Nacional de Pediatría es considerado en la actualidad como un centro de investigación y enseñanza, además de ser un centro de referencia a nivel nacional, este contribuirá a conocer sobre los factores de riesgo asociados para la detección del Linfoma de Hodgkin.

El evaluar la presentación y la frecuencia del Linfoma de Hodgkin en México, será de utilidad para el oncólogo pediatra, pediatra y el médico general de primer contacto para hacer diagnósticos oportunos y realizar referencias y dar tratamientos oportunos. Se considera que es importante conocer y difundir la presentación habitual para que se sospeche en esta neoplasia ante las primeras manifestaciones de la enfermedad.

Es de vital importancia conocer el comportamiento de esta enfermedad en los pacientes del Instituto Nacional de Pediatría.

Con este trabajo se describirán las características clínicas en nuestra población de estudio mediante la revisión de expedientes clínicos, de laboratorio y de patología de nuestros pacientes que se hayan diagnosticado con linfoma de Hodgkin en el periodo comprendido de enero del año 2013 a octubre del 2022.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

1. ¿Cuáles son las características clínicas más frecuentes, el tratamiento y la frecuencia de mortalidad en pacientes con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin, en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero del 2013 a octubre del 2022?

OBJETIVO GENERAL

Conocer las características clínicas, tratamiento y mortalidad de los pacientes pediátricos con Linfoma de Hodgkin en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero del 2013 a octubre del 2022.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1.- Describir cual es la edad de presentación, sexo y etapa clínica al momento del diagnóstico de los pacientes pediátricos con Linfoma de Hodgkin en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido enero del 2013 a octubre del 2022.
- 2.- Describir cuales son los síntomas clínicos que se presentan en los pacientes pediátricos con Linfoma de Hodgkin en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido enero del 2013 a octubre del 2022.
- 3.- Describir cuáles son las características de laboratorio más frecuentes en los pacientes pediátricos con Linfoma de Hodgkin en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero del 2013 a octubre del 2022.
- 4.- Describir cual es la toxicidad secundaria al tratamiento en los pacientes pediátricos con Linfoma de Hodgkin en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero del 2013 a octubre del 2022.
- 5.- Describir cuales son las causas de muerte en los pacientes pediátricos con Linfoma de Hodgkin en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero del 2013 a octubre del 2022

CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Se realizará un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo, y transversal.

MATERIAL Y MÉTODOS

POBLACIÓN OBJETIVO:

Pacientes pediátricos con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin diagnosticados en el servicio de Oncología en el instituto nacional de pediatría

POBLACION ELEGIBLE

Pacientes pediátricos con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin diagnosticados en el servicio de Oncología en el instituto nacional de pediatría del periodo de enero del 2013 a octubre del 2022

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Expedientes de pacientes:

1. De cualquier género
2. Pacientes menores de 18 años de edad con diagnóstico corroborado por patología de Linfoma de Hodgkin en el Instituto Nacional de Pediatría
3. Pacientes sin tratamiento con quimioterapia previo al ingreso al Instituto Nacional de Pediatría.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin
Pacientes con Linfoma de Hodgkin como segunda neoplasia

Ubicación del estudio

Se realizará una revisión de expedientes clínicos en el departamento de archivo clínico del Instituto Nacional de Pediatría ubicado en la ciudad de México

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

El Linfoma de Hodgkin es una enfermedad frecuente en México, por lo que se analizará en un periodo de 9 años los casos documentados mediante biopsia en el Instituto Nacional de Pediatría con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin de enero del 2013 a octubre del 2022. Aproximadamente se reciben de 6-10 pacientes por año, por lo que se espera tener una muestra de aproximadamente 70 pacientes.

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN	CATEGORIA	ESCALA	UNIDAD DE MEDICION
Adenomegalia	Aumento del tamaño de un ganglio linfático mayor a 1cm	Cualitativa, nominal, dicotómica	Medición con la escala internacional de unidades	Ausente/presente
Hepatomegalia	Incremento en el tamaño del hígado >2cm de borde costal	Cualitativa Nominal Dicotómica	Palpación del borde hepático a 2 o más cm de borde costal, realizada por médico oncólogo medido con una regla graduada en cm	Ausente/presente
Esplenomegalia	Incremento en el tamaño del hígado >2 cm de borde costal	Cualitativa Nominal Dicotómica	Palpación de borde esplénico a 2 o más cm de borde costal, realizada por médico oncólogo con una regla graduada en cm	Ausente/presente
Dolor óseo	Dolor sordo continuo, unilateral, severo en reposo, que no se modifica con la actividad física, predominio nocturno	Cualitativa Nominal Dicotómica	dolor de predominio nocturno en huesos largos, referido en nota de valoración inicial	Ausente/presente
Tos	Reflejo de expulsión violenta de aire contra glotis cerrada	Cualitativa Nominal Dicotómica	tos de más de 1 semana de duración, sin otra causa aparente	Ausente/presente
Fatiga	Cansancio o extenuación que impide continuar la actividad habitual	Cualitativa Nominal Dicotómica	sensación de cansancio de más de 3 meses, sin otra causa aparente	Ausente/presente
LABORATORIOS				

Neutropenia	Disminución en la cifra normal de neutrófilos totales en sangre periférica bajo 1500 neutrófilos/mm ³	Cualitativa Nominal Dicotómica	Alteración en el conteo diferencial de leucocitos menor a 1500 nt/mm ³	Ausente/presente
Anemia	Disminución de la cifra de hemoglobina menor a percentil 5 para edad	Cualitativa Nominal Dicotómica	Alteración en la concentración de hematocrito, de acuerdo a edad y peso	Ausente/presente
Leucocitosis	Incremento en la cifra de leucocitos > 10mil células/mcL	Cualitativa Nominal Dicotómica	Biometría hemática reportada primer examen de valoración realizada en aparato automatizado,	Ausente/presente
Leucopenia	Disminución en la cifra de leucocitos < 5 mil cels/mm ³	Cualitativa Nominal Dicotómica	Biometría hemática reportada en el primer examen de valoración realizada aparato automatizado,	Ausente/presente
Trombocitopenia	Disminución en la cifra de plaquetas menor a 150 mil plaquetas/mm ³ en sangre periférica	Cualitativa Nominal Dicotómica	Alteración en el conteo diferencial de plaquetas menor de 150,000 plaquetas	Ausente/presente
Coombs directo	Prueba de detección de anticuerpos que ocasionan lisis de los mismos	Cualitativa dicotómica	Realizada en caso de presentar datos de hemólisis	Positiva/Negativa
Virus de Epstein Barr	Virus perteneciente a la familia Herpes virus; presenta doble hebra de ADN y un genoma	Cuantitativa continua	Análisis por medio de la PCR, la detección de anticuerpos IgG/IgM	Carga viral

que codifica
aproximadamente
80 proteínas

Variable	Definición	Categoría	Escala	Unidad de Medición
Sexo	Género biológico del paciente	Cualitativa Nominal dicotómica	Reportado en ficha de identificación	Masculino / femenino
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Cuantitativa discreta	Reportada en la ficha de identificación	Meses
Fiebre	Aumento en la temperatura corporal por encima de 38° centígrados > 2 semanas	Cualitativa nominal dicotómica	Reportada en la nota médica de la primera valoración medida con termómetro de mercurio en grados centígrados.	Ausente / Presente
Pérdida de peso	Disminución de masa del cuerpo 10% o más en un tiempo de 6 meses.	Cuantitativa continua	Reportada en la nota médica de la primera valoración medida con Báscula marca Seca con estadímetro graduada en kilogramos y referenciada con el peso habitual del paciente.	Porcentual

Diaforesis	Liberación de un líquido salado por parte de las glándulas sudoríparas del cuerpo.	Cualitativa nominal dicotómica	Reportada en la nota médica de la primera valoración por oncólogo médico estandarizado	Ausente / Presente
Tratamiento	Conjunto de medios (farmacológicos, quirúrgicos o físicos) que se ponen en práctica para curar o aliviar una enfermedad.	Cualitativa nominal politémica	Reportado en la nota médica sobre el curso de quimioterapia recibido	Quimioterapia Radioterapia
Muerte	ausencia completa y permanente de conciencia; ausencia permanente de respiración espontánea	Cualitativa nominal dicotómica	Reportado en la última nota médica del oncólogo pediatra	Ausente Presente

RECURSOS

MATERIALES:

- Expediente clínico
- Hoja de recolección de datos
- Estudio histopatológico
- Estudios de laboratorio
- Estudios de imagen

HUMANOS:

- Residente de oncología pediátrica: el investigador realizará el protocolo de investigación, recolectó la información de los expedientes clínicos y el análisis bajo supervisión asesoría del tutor metodológico
- Investigadores responsables: 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 dado que es un estudio descriptivo y retrospectivo no generará gastos adicionales al Instituto Nacional de Pediatría.

CONFLICTO DE INTERESES:

Los investigadores responsables no existen conflicto de interés para la realización de este estudio ni para su publicación.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

- Se realizó un listado de expedientes de pacientes con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin. atendidos en el servicio de oncología pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría en un periodo comprendido enero del 2013 a octubre del 2022
- Se realizó la búsqueda de expedientes de los pacientes tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión.
- Se realizó una recolección de los datos de los expedientes para ingresar al estudio (edad, sexo, diagnóstico histopatológico, características clínicas (presencia de adenomegalias, tamaño de adenomegalia, consistencia de adenomegalia, localización de adenomegalia, fiebre, diaforesis, pérdida de peso, prurito, hepato-esplenomegalia), de laboratorio (hemoglobina, plaquetas, leucocitos, cuenta diferencial, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, deshidrogenasa láctica, fosfatasa alcalina, tiempos de coagulación, proteinuria, albúmina, creatinina, Coombs directo).
- Se creó una base de datos en base a la hoja de cálculo Excel donde se transcribió toda la información recolectada en la hoja de recolección de datos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se realizó un estudio mediante las pruebas de tendencia central con el objetivo de conocer las características de la muestra estudiada, y poder establecer cada variable; encontrando las variables numéricas continuas (edad, dimensión de adenopatías, análisis de laboratorio como, leucocitos, neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos, hemoglobina, plaquetas, deshidrogenasa láctica, fosfatasa alcalina, proteína C reactiva); se realizará el cálculo de la media, moda y mediana y desviación estándar describiendo los mínimos y máximos de acuerdo al tipo de distribución.

Por su parte, las variables cualitativas (sexo, dolor óseo, disnea, tos, masa mediastinal, prurito, urticaria, fatiga, adenomegalias, hepatomegalia, esplenomegalia, leucocitosis, leucopenia, linfopenia, anemia, trombocitopenia, pérdida de peso, diaforesis, proteinuria fiebre,) se obtendrán proporciones.

ASPECTOS ÉTICOS:

Se realizó una investigación con base al expediente clínico y la presente investigación se considera sin riesgo ya que el nombre de los pacientes no se expondrá a riesgos o daños innecesarios por el investigador (Art. 17. fracción 1. Capítulo 1. Título segundo del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud). Y como marca el artículo 22 de la misma.

Como marca la Declaración de Helsinki y modificación en Tokio en 1975, y a las normas y procedimientos en materia de investigación que rigen las instituciones de salud, se solicitará consentimiento informado para la obtención de la información; manejando de forma anónima y confidencial los datos obtenidos.

Estos mecanismos de seguridad consistirán en:

1. Se aseguró la confidencialidad de la información del estudio, así como la identidad de los pacientes.
2. Revisión del protocolo a través del comité académico del Instituto Nacional de Pediatría.
3. Se brindó la información obtenida al jefe de Servicio del Servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría
4. Se archivó la información registrada del estudio durante un plazo mínimo de 2 años.
5. No se cobró por estudio.

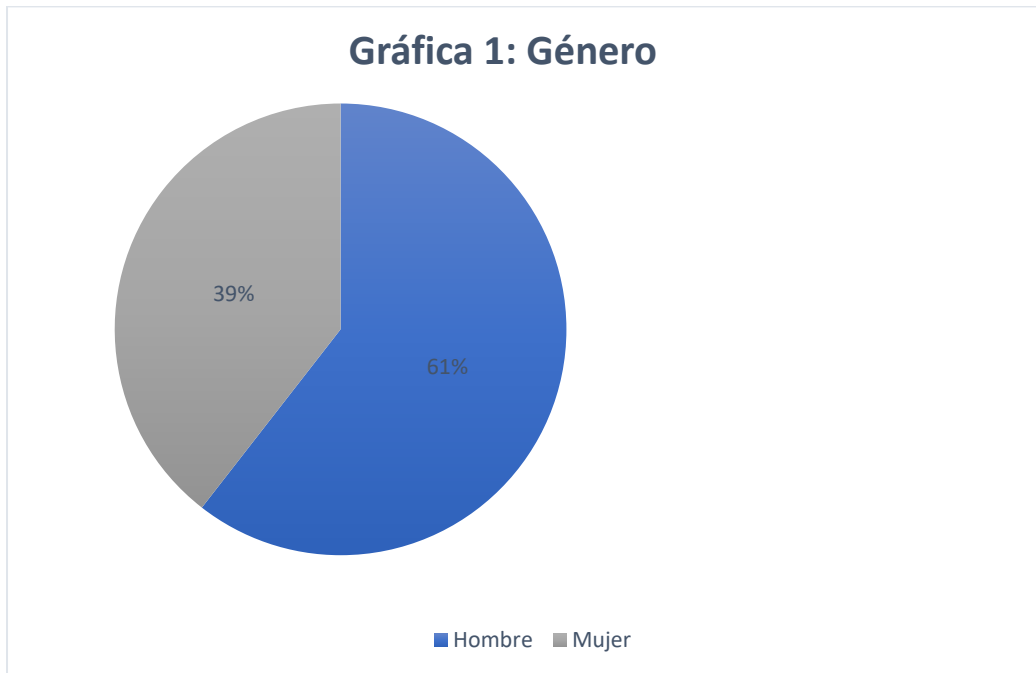
RESULTADOS

En el periodo de enero del 2012 a octubre del 2022, se registraron 81 pacientes con el diagnóstico de linfoma de Hodgkin en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría; de los cuales 5 se excluyeron ya que fueron tratados fuera del instituto, por lo que se incluyeron 76 pacientes.

Datos Demográficos

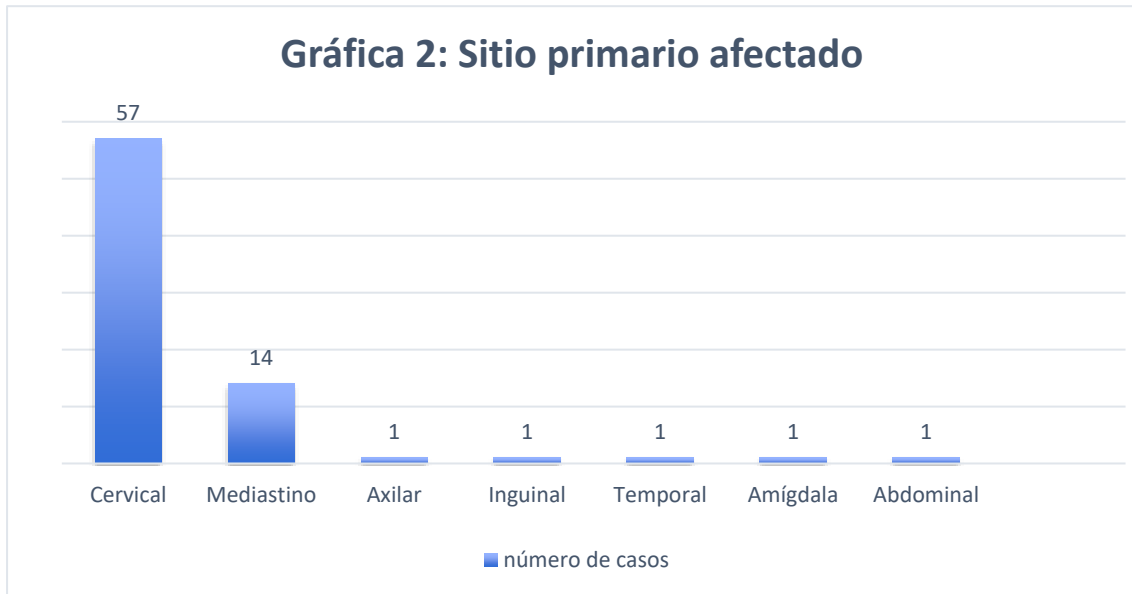
Se incluyeron 46 (60.6%) hombres y 30 (39.45) mujeres con una relación H:M 1.5:1, la mediana de edad fue de 149 meses, con un rango de edad entre 14 y 264 meses. (Tabla 1, Gráfico 1)

Género	N (%)
Hombre	46 (60.6%)
Mujer	30 (39.4%)



Manifestaciones clínicas

El tiempo de presentación de los síntomas fue de 3 meses con una media entre 0-90 meses. La manifestación clínica más frecuente fue crecimiento ganglionar. La cadena ganglionar que presentó afección con mayor frecuencia fue cervical 57 (75%), seguida a nivel del mediastino 14 (18.4%), a nivel axilar, inguinal, temporal, amígdala y abdominal se encontraron afectados en 1 paciente (1.3%) respectivamente. El 78.9% (n=60) de los pacientes presentaron síntomas B. (Gráfico 2, Tabla 2)



Sitio	frecuencia	porcentaje
CERVICAL	57	75%
MEDIASTINO	14	18.4%
AXILAR	1	1.3%
INGUINAL	1	1.3%
TEMPORAL	1	1.3%
AMÍGDALA	1	1.3%
ABDOMINAL	1	1.3%

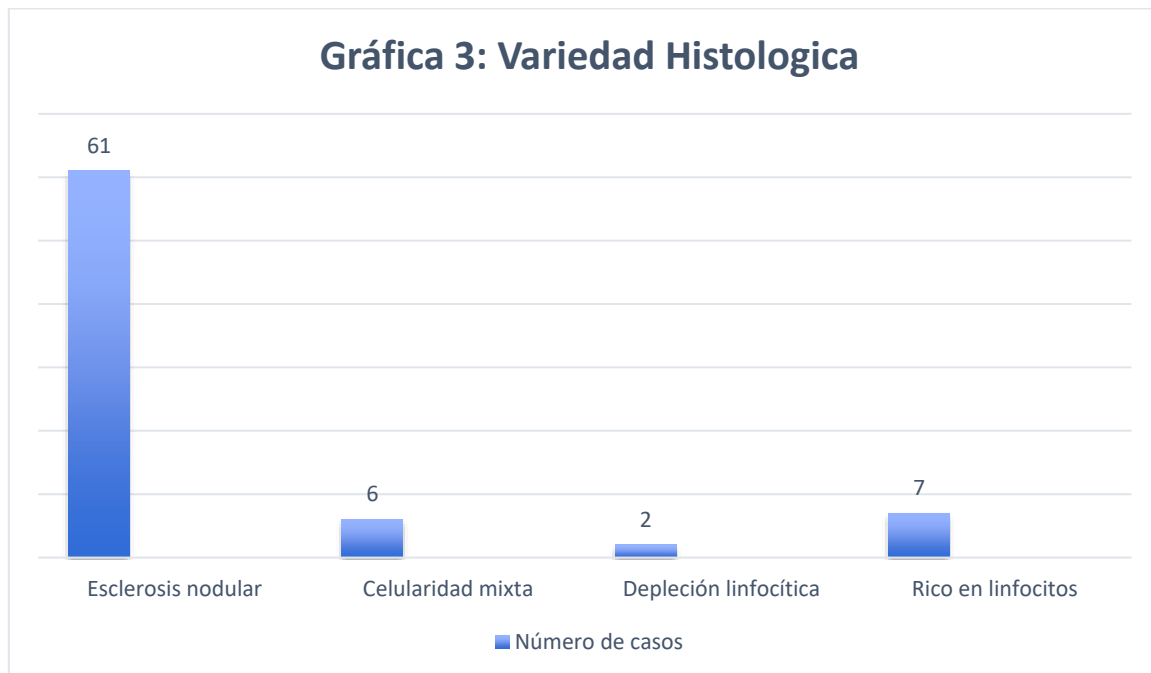
Estudios de laboratorio

Los parámetros de laboratorio que se encontraron al momento del diagnóstico se presentan en la tabla 3.

Tabla 3. Laboratorio		
Variable	Media	Mínimo- máximo
DHL	219	101-659
Hemoglobina (g/dl)	13.4	6.8-16
Leucocitos (células/mcl)	7650	600-45600
Neutrófilos	4550	500-38300
Plaquetas (plaquetas/mcl)	340000	202,000-838,000

Histología

La histología más frecuente fue esclerosis nodular con un 61 (80%), celularidad mixta 6 (7.8%), depleción linfocitaria 2 (2.6%), y rica en linfocitos 7 (9.2%).

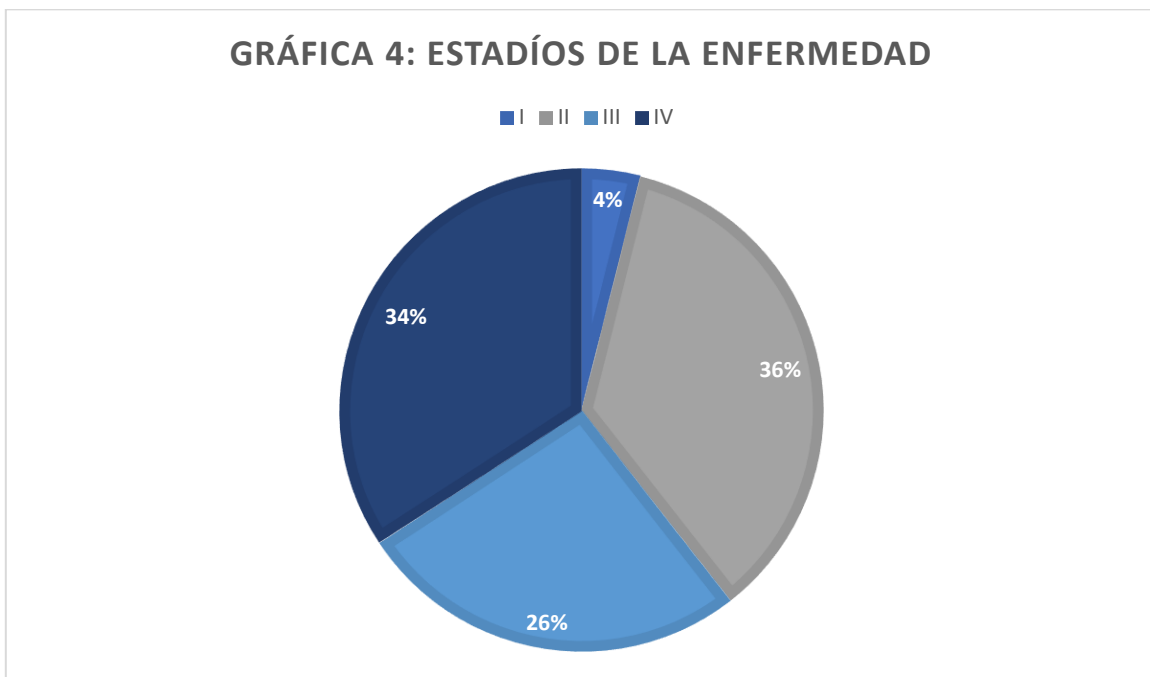


Evaluación y Estadificación

Para la estadificación de la enfermedad se realizó en un 100% de los casos el PET CT.

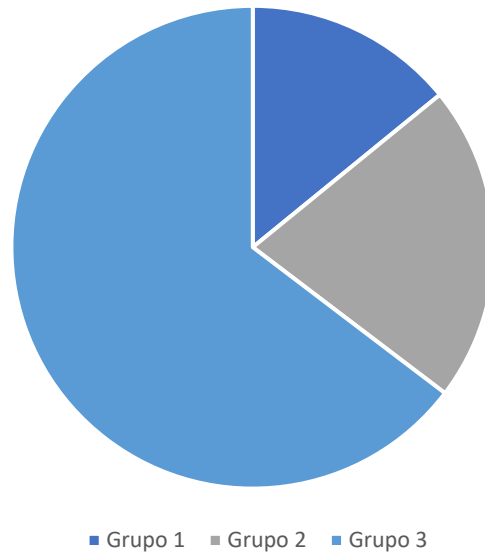
Se observó que el estadio más frecuente fue el II con 27 pacientes (35.5%), seguida por el estadio IV con 26 pacientes (34.2%), el estadio III con 20 (26.3%), y por último el estadio I con un 3 (3.9%).

La afección esplénica se encontró que 20 (20.3%) pacientes. Masa voluminosa mediastinal se presentó en 6 (7.8%) pacientes al momento del diagnóstico.



En relación a los grupos de riesgo, se observó que 11 de 76 pacientes (14.4%), se encontraban en un grupo de bajo riesgo, 16 pacientes en riesgo intermedio (21%) y 49 pacientes en alto riesgo (64.4%)

Gráfica 5: Grupos de riesgo



Infección por Virus de Epstein Barr

Se presentó virus de Epstein bar (VEB) en 37 pacientes (48.6% de los casos), el cual se identificó por serología; Por estadios, se observó que en pacientes en estadio I la positividad fue de un 1.3 %, estadio 2 17%, estadio 3 11.8% y estadio 4 un 18.4 %.

Tabla 4. Infección por Virus Epstein Barr (VEB) N=76

Positivo	37 (48.6%)
Negativo	39 (51.3%)

La positividad de VEB por histología fue la siguiente: esclerosis nodular en un 38.1 %, Celularidad mixta 3.9 %, depleción linfocítica 1.3 %, y rico en linfocitos en un 5.2%

Tabla 5. Asociación histológica y estadificación con VEB

VARIEDAD HISTOLÓGICA	VEB +	PORCENTAJE
Esclerosis nodular	29	38.1 %
Celularidad mixta	3	3.9 %
Depleción linfocítica	1	1.3 %

Predominio linfocítico	4	5.2 %
ESTADIOS Y VEB		
I	1	1.3%
II	13	17 %
III	9	11.8 %
IV	14	18.4 %

Tratamiento

El tratamiento que se utilizó para el manejo de los pacientes fue quimioterapia, radioterapia y TCPH en aquellos que hayan presentado recaída de la enfermedad.

El esquema administrado en los 76 pacientes fue el esquema ABVD/COP. La duración promedio de ciclos fue de 5.9 ciclos, en un rango de 3-6 ciclos dependiendo del estadio.

Se administró radioterapia en 54 (71%) pacientes, de los cuales 39 de estos recibieron radioterapia supra diafragmática, a 9 pacientes se les administró infra diafragmática y a 6 recibieron tanto supra como infra diafragmática. A una dosis de 21-25 Gy.

Región de RT	Frecuencia	Porcentaje
Supra diafragmática	39	72.2
Infra diafragmática	9	16.6
Supra e infra diafragmática	6	11.1
Total	54	100

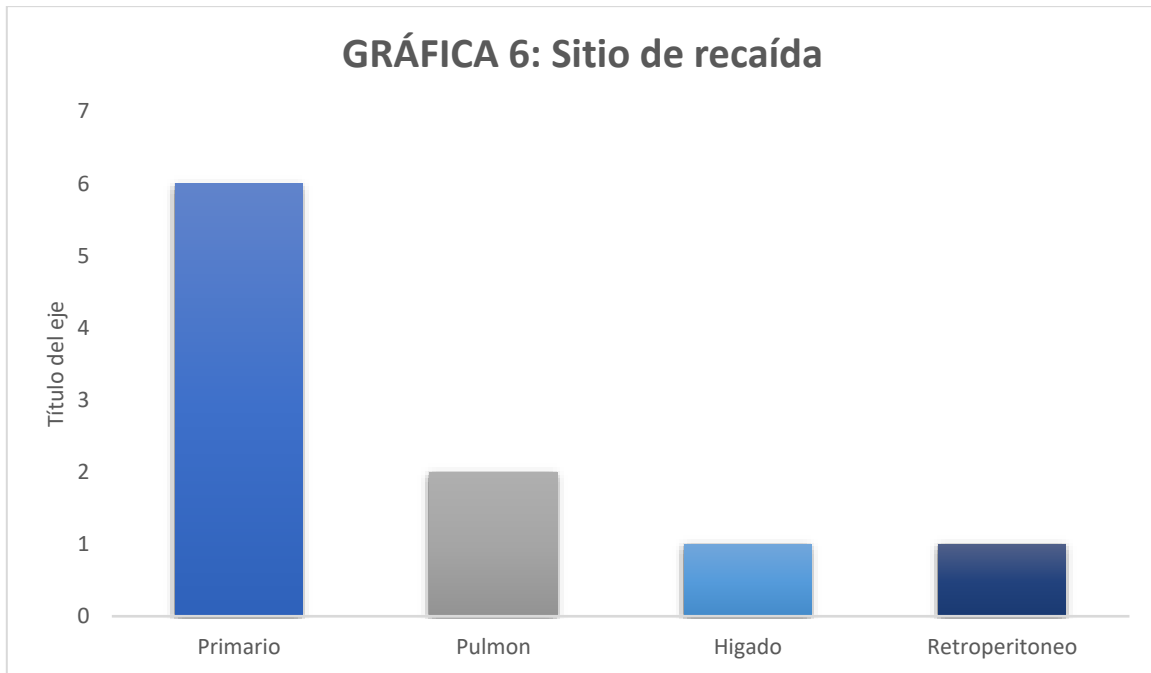
Los pacientes que presentaron recaída fueron 10 (13%), de los cuales 6 (60%) pacientes presentaron recaída a sitio primario, 2 (20%) pacientes presentaron recaída a pulmón, 1 (10%) paciente presentó recaída a retroperitoneal, y 1 a hígado. La media de tiempo de recaída de 18 meses.

El esquema de tratamiento que recibieron los pacientes en recaída fue: 2 (20%) pacientes recibieron COP/ABVD, y 8 (80%) pacientes recibieron el esquema ICE.

De los 10 pacientes que presentaron recaída, 9 se sometieron a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH); y 1 paciente está actualmente en protocolo de trasplante de células hematopoyéticas.

De la supervivencia reportada en el estudio fue que 7 (96%) terminaron el tratamiento y actualmente están en vigilancia y 3 (3.9%) fallecieron durante el manejo de la recaída; cuya causa de la defunción fue por choque séptico y anemia severa.

Un paciente presentó un carcinoma papilar de tiroides como segunda neoplasia.



Seguimiento

Actualmente 70 (92%) de los 76 pacientes se encuentran vivos, 3 (3.9%) pacientes fallecieron y 3 (3.9%) abandonaron el tratamiento.

	N	(%)
VIVOS	70	86.8%
DEFUNCIÓN	3	3.9%
ABANDONO DE TRATAMIENTO	3	3.9%

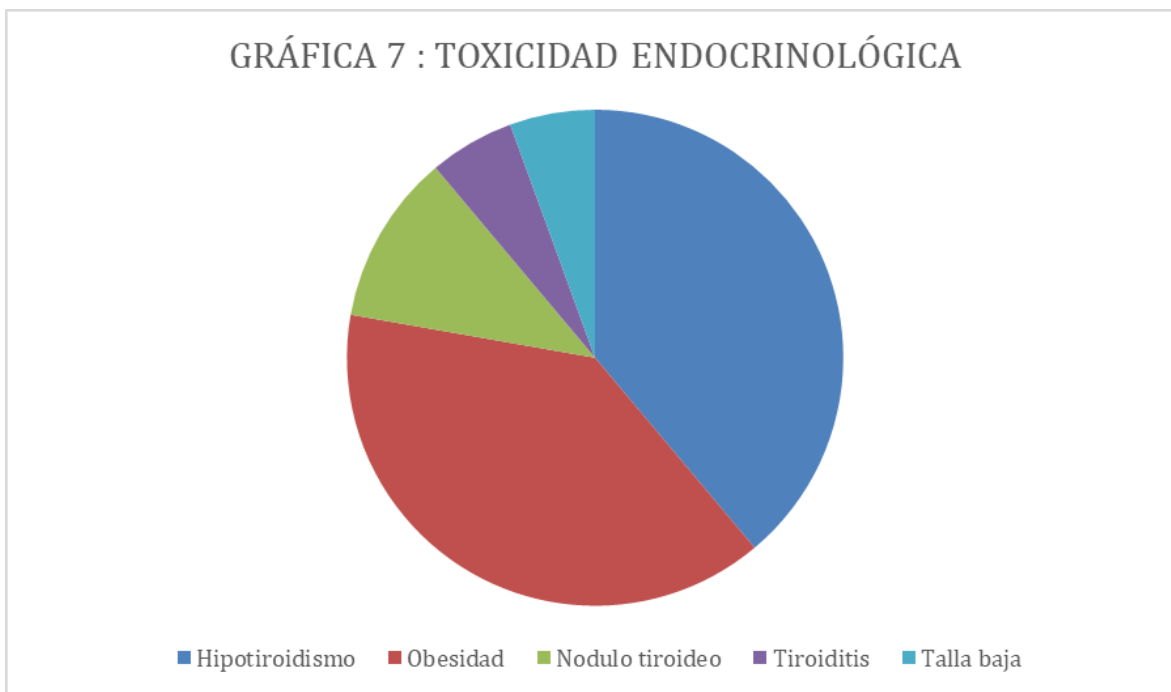
Toxicidad

Las toxicidades relacionadas al tratamiento se muestran en la tabla 9. De los 76 pacientes, 18 presentaron algún tipo de toxicidad, 17 pacientes presentaron a nivel endocrinológicos como hipotiroidismo (7 pacientes), 2 pacientes presentaron nódulo tiroideo, 7 sobrepeso y obesidad, 1 presentó talla baja y 1 paciente tiroiditis.

De la toxicidad renal se encontró 1 paciente que durante el tratamiento presentó falla renal crónica.

De las toxicidades hematológicas encontradas en la revisión se vio que 3 pacientes presentaron fiebre y neutropenia durante el tratamiento.

Tabla 8. Toxicidad relacionada al tratamiento		
	N	%
ENDOCRINOLÓGICA	17	22.3%
RENAL	1	1.3%
HEMATOLÓGICA	3	3.9%



Se realizó un análisis por medio de la prueba Kruskal-Wallis para evaluar las condiciones al diagnóstico de acuerdo al estadio de la enfermedad, y se observó diferencias en el nivel de hemoglobina de acuerdo al estadio, siendo esta más baja en el estadio IV ($p=0.00$)

Tabla 8. Análisis por Estadios

VARIABLE	ESTADIO 1 MEDIANA (MIN – MAX) N = 3	ESTADIO 2 MEDIANA (MIN – MAX) N = 28	ESTADIO 3 MEDIANA (MIN – MAX) N = 20	ESTADIO 4 MEDIANA (MIN – MAX) N = 25	P
Edad al dx (meses)	201 (120 – 215)	147,5 (14 – 244)	134 (48 – 201)	167 (70 – 225)	0,09
Edad al dx (años)	16,7 (10 – 17)	12,2 (1,1 – 18)	11,1 (4 – 16,7)	13,9 (5,8 – 18)	0,09
Tiempo seguimiento (meses)	26 (10 – 73)	53 (4 – 156)	36 (9 – 132)	43 (1 – 101)	0,40
Tiempo de recaída (meses)	-	16 (11 – 31)	39 (34 – 44)	17 (12 – 19)	0,11
DHL	161 (150 – 254)	219,5 (125 – 435)	257 (135 – 355)	214 (101 – 659)	0,43
Hemoglobina (mg/dl)	15,9 (14,5 – 16)	13 (8,9 – 16)	12,4 (6,5 – 15,6)	10,4 (5,9 – 12,8)	0,00*
Neutrófilos	3200 (2900 – 4200)	4450 (1100 – 11700)	4350 (700 – 16200)	5200 (500 – 38300)	0,35
Plaquetas en miles	245 (143 – 215)	324 (206 – 672)	347 (0,20 – 369)	348 (37 – 838)	0,19

Estadístico de prueba = Kruskal Wallis

Así mismo se realizó una Chi Cuadrada de Mantel- Haenzel de acuerdo a los estadios y se observó, que en estadios avanzados, la afección de hígado y hueso fueron los sitios más frecuentes, así como la presencia de síntomas B y la afección del bazo. La variedad histológica predominio linfocítico fue más frecuente en estadios tempranos (p=0.03). Tabla 9

No hubo diferencia en relación a la mortalidad de acuerdo al estadio

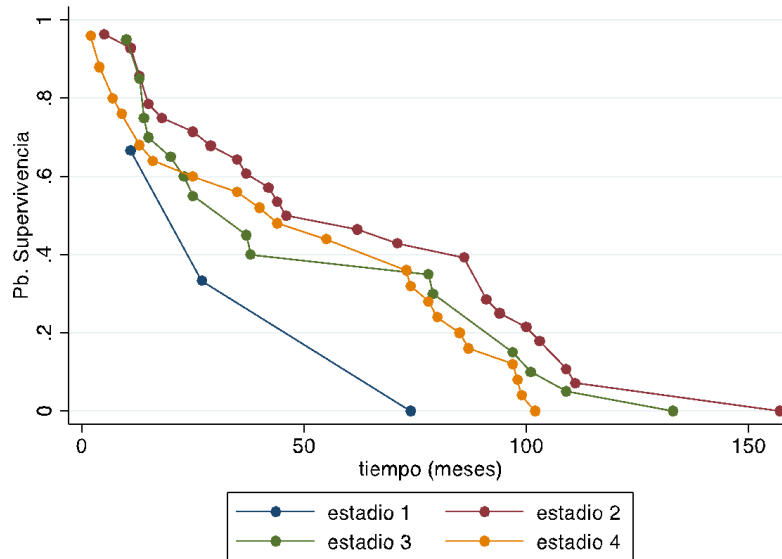
Tabla 9. Manifestaciones clínicas por estadios

Variable	Estadio 1 Freq (%) N = 3	Estadio 2 Freq (%) N = 28	Estadio 3 Freq (%) N = 20	Estadio 4 Freq (%) N = 25	p
Sexo					
Hombres	2 (0,67)	17 (0,61)	15 (0,75)	12 (0,48)	0,30
Mujeres	1 (0,33)	11 (0,39)	5 (0,25)	13 (0,52)	0,30
Pcr positivo	1 (1,0)	12 (0,55)	10 (0,59)	14 (0,64)	0,96
Tratamiento					
Protocolo Nacional	3 (1)	28 (1)	20 (1)	25 (1)	1,00
Sitio primario					
Cervical	2 (0,67)	25 (0,89)	14 (0,7)	16 (0,64)	0,11
Mediastino	0 (-)	3 (0,11)	4 (0,2)	7 (0,28)	0,35
Axilar	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0,04)	0,63
Inguinal	0 (-)	0 (-)	1 (0,05)	0 (-)	0,30
Temporal	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0,04)	0,63
Amígdala	1 (0,33)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0,03*
Abdominal	0 (-)	0 (-)	1 (0,05)	0 (-)	0,30
Otros sitios afectados					
Supraclavicular	1 (0,33)	5 (0,17)	6 (0,3)	5 (0,2)	0,60
Infraclavicular	0 (-)	7 (0,25)	7 (0,35)	7 (0,28)	0,73
Mediastino/Pulmón	0 (-)	11 (0,39)	11 (0,55)	13 (0,52)	0,31
Abdomen	0 (-)	5 (0,17)	7 (0,35)	10 (0,4)	0,20

Hígado	0 (-)	0 (-)	5 (0,25)	11 (0,44)	0,02*
Médula ósea	0 (-)	0 (-)	1 (0,05)	4 (0,16)	0,12
Hueso	0 (-)	1 (0,03)	1 (0,05)	11 (0,44)	0,00*
Variedad					
Esclerosis nodular	1 (0,33)	24 (0,85)	15 (0,75)	21 (0,84)	0,17
Celularidad mixta	0 (-)	2 (0,07)	3 (0,15)	1 (0,04)	0,60
Depleción linfocítica	0 (-)	0 (-)	0 (-)	2 (0,08)	0,25
Predominio linfocítico	2 (0,67)	2 (0,07)	2 (0,1)	1 (0,04)	0,03*
Síntomas B	1 (0,33)	17 (0,60)	18 (0,9)	24 (0,96)	0,00*
Bazo	0 (-)	0 (-)	6 (0,3)	14 (0,56)	0,00*
Masa	0 (-)	2 (0,07)	1 (0,05)	3 (0,12)	0,81
Estado actual					
Vivos	2 (0,67)	26 (0,93)	17 (0,85)	22 (0,88)	0,43
Muertos	0 (-)	1 (0,03)	0 (-)	2 (0,04)	1,00
Abandonos	1 (0,33)	1 (0,03)	3 (0,15)	2 (0,08)	0,18
Recaídas	0 (-)	4 (0,14)	2 (0,1)	4 (0,16)	0,94
Sitio recaída					
Primario	0 (-)	2 (0,07)	1 (0,05)	3 (0,12)	0,42
Otro	1 (0,33)	2 (0,07)	1 (0,05)	0 (-)	0,42
Tratamiento de recaída					
CHOP/ABVD	0 (-)	1 (0,03)	1 (0,05)	0 (-)	0,44
ICE	0 (-)	2 (0,07)	1 (0,05)	4 (0,16)	0,44
Segunda neoplasia	0 (-)	0 (-)	1 (0,05)	0 (-)	0,29

Estadístico de prueba = Mantel-Haenszel chi 2

Gráfico 8. Mortalidad de acuerdo a estadio

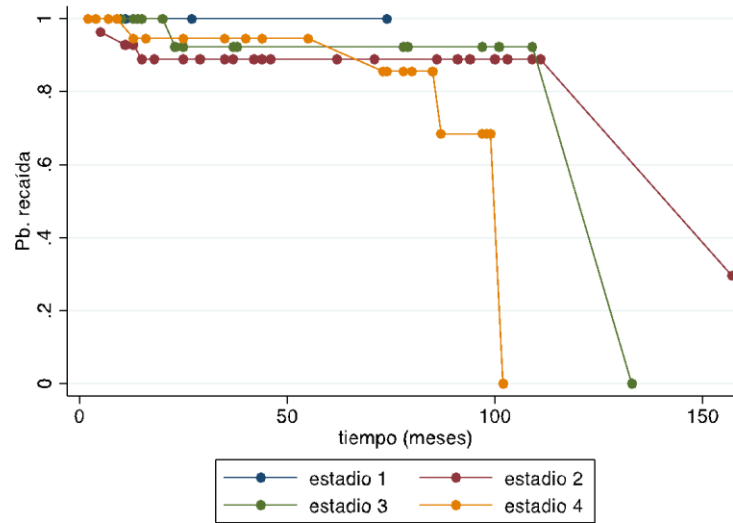


Wilcoxon = No hay diferencia entre los grupos por estadio ($p=0.56$)

Dentro de la mortalidad, se reportaron 3 casos, de los cuales 2 fueron secundarios a recaída de la enfermedad y por toxicidad de tipo hematológica relacionada al tratamiento

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia libre de evento en relación a los estadios.

Gráfico 9. Supervivencia libre de evento por estadios



Como parte de la anamnesis se encontró esplenomegalia en un 26.3% de los pacientes como dato indirecto de presentación clínica en estadios avanzados.

De acuerdo a la literatura, los estadios clínicos tempranos tienen mayor frecuencia, sin embargo, en este estudio se encontró mayor predominio por estadios avanzados, siendo mayor el estadio IV con un 34.2%, seguido del estadio II con un 35.5%, el estadio III con un 26.3%, y el estadio I con un 3.9%. Lo que demuestra el diagnóstico tardío en nuestra población. (28,25) Los estudios previos pueden tener variaciones en estos porcentajes respecto a la literatura internacional, pudiendo depender de factores como el retraso en la atención médica, o a la dificultad de accesos a los servicios de salud. (27,29)

Los estudios de laboratorio al del momento del diagnóstico se encontraron alterados en el 46% (n= 76) de los pacientes; dentro de las alteraciones analizadas en la biometría hemática de su ingreso se encontró que la alteración más frecuente fue la anemia (definida como Hemoglobina > 11g/dl) en el 33% de los pacientes, encontrando diferencias significativas al comparar por estadios. Otras alteraciones encontradas fueron, leucopenia con un 43%, neutropenia en un 7.8%, trombocitopenia en 9.2%. Todas estas alteraciones son inespecíficas y únicamente representan un parámetro indirecto de la afección a médula ósea y las múltiples citocinas proinflamatorias generadas sobre el tejido hematopoyético. (31-33)

Otros parámetros que se estudiaron en nuestra serie fueron reactantes de fase aguda como deshidrogenasa láctica que se encontró la media de 219 siendo el rango entre 101 y 659 mg/dL en el 88% de los casos se presentó por arriba de 150.

El virus de Epstein-Barr (EBV), un herpesvirus gamma-1 humano, actualmente se encuentra tiene una presencia importante en el mundo; transmitiéndose como una infección asintomática latente en la gran mayoría de las personas. Sin embargo, este mismo agente tiene una poderosa capacidad de transformación del crecimiento de linfocitos y está relacionado con una serie de neoplasias linfoproliferativas y linfomas malignos de células B, T y NK.(34,37)

Los tres tipos principales de neoplasias malignas de células B relacionadas con el EBV son los linfomas de Hodgkin, Burkitt y difuso de células B grandes (BL, HL y DLBCL). (34)

Como se reporta Shannon Claire et cols, la relación que tiene con el VEB es alta, tiene una mayor asociación con el rico en linfocitos hasta en un 90%, seguido de depleción linfocitaria del 10-50%, celularidad mixta 10-40%, y esclerosis nodular en un 30-40%; sin embargo en nuestro estudio el 51.3% de los pacientes del estudio fueron negativos; más sin embargo se presentó con mayor frecuencia en nuestro estudio la variedad esclerosis nodular hasta en un 38.1%, en segundo lugar la depleción linfocitaria en un 5.2%, celularidad mixta 3.9%, y rico en linfocitos con un 1.3%.(1,36)

Dentro de los estadios avanzados de la enfermedad se encontraron que hasta un 18.4% se asoció con mayor frecuencia con el VEB, mientras que los estadios tempranos fueron del 1.3%.

En cuanto al tratamiento la mayoría de los pacientes utilizaron esquemas estandarizados a nivel internacional como son ABVD (Adriamicina, Bleomicina, Vinblastina, Dacarbazina), COP (Ciclofosfamida, Vincristina, Prednisona) y el VAMP (Vinblastina, Doxorubicina,

Metotrexato, Prednisona) para los pacientes incluidos en los primeros años del estudio.(20,37)

La supervivencia reportada en la literatura se ha modificado con los nuevos esquemas de tratamiento, el avance tecnológico y a la modificación de la terapéutica se encontró que de tener una supervivencia en 1970 aproximadamente del 81%, en la actualidad se tiene en estadios tempranos hasta del 95%, y en los tardíos del 80%; en nuestro estudio se encontró que de los 76 pacientes el 92.8% se encuentran vivos, 3 pacientes (3.9%) fallecieron durante el tratamiento y 3 pacientes (3.9%) abandonaron tratamiento; de la supervivencia estudiado.

Los pacientes que presentaron recaída fueron 10 pacientes; los sitios de recaída que se presentaron fueron a nivel primario en un 60%, pulmón en un 20%, hígado y retroperitoneo con un 10%.

No existe en la actualidad un régimen de quimioterapia de rescate contra el Linfoma de Hodgkin en recaída, por lo general, se prefiere la terapia de rescate con ICE (ifosfamida, carboplatino, etopósido) para la mayoría de los pacientes que son candidatos para trasplante de células hematopoyéticas; de nuestro estudio se utilizó el esquema ICE o se introdujo esquema de quimioterapia COP/ABVD. (1,20)

Se realizó trasplante de progenitores hematopoyéticos en 11.8% de los pacientes que habían mostrado recaída de Linfoma de Hodgkin.

Se puede entender con esto que el tratamiento multimodal actualmente utilizado en el manejo de los pacientes con Linfoma de Hodgkin que incluye quimioterapia, radioterapia continúa siendo efectivo aún para los estadios avanzados con quimioterapia ajustada al riesgo que disminuye considerablemente la toxicidad inducida por fármacos.²³

Respecto a la toxicidad encontrada en los pacientes se encontró que los pacientes presentaron durante el tratamiento toxicidad como fiebre y neutropenia y falla renal aguda y posterior al tratamiento presentaron hipotiroidismo y talla baja secundario a radioterapia; además que se encontraron pacientes con dislipidemias y obesidad, probablemente no asociada como efecto secundario del tratamiento oncológico. ^{24,20}

Vargas-Olaya, mencionó en el estudio realizado en el 2009, una supervivencia libre de evento en pacientes con remisión completa, a los cinco años del 100% y en un 98% con remisión parcial; lo que traduce que la Enfermedad de Hodgkin, tiene un pronóstico favorable, con una supervivencia global del 94% y una supervivencia libre de evento del 88%. (24,34)

Nuestra casuística comprende el seguimiento de 76 pacientes durante un periodo de 10 años, obteniendo una supervivencia del 86%, aplicado en este grupo de pacientes, el manejo y el tratamiento que se implementó dentro del instituto pudiera ser una opción de manejo a seguir en el futuro a nivel nacional.

Se requieren reevaluaciones y un seguimiento a largo plazo y un mayor número de pacientes, para conclusiones más definitivas

CONCLUSIONES:

El Linfoma de Hodgkin es una enfermedad neoplásica de gran impacto en nuestro medio y en pacientes de América Latina.

Este estudio hace un análisis y presenta actualmente el panorama general de la presentación clínica de los pacientes pediátricos mexicanos en un centro de tercer nivel de atención y puntualiza la importancia de conocer los síntomas y signos iniciales, así como los estudios de laboratorio y gabinete que nos orientan a la sospecha del linfoma de Hodgkin con lo que pretendemos informar a incrementar la sospecha diagnóstica y detectar a los pacientes en estadios tempranos.

Se encontró en la población de nuestro estudio, una distribución similar de signos y síntomas, laboratorios y estudios de imagen que la reportada en la literatura, siendo la variedad histológica en nuestro medio esclerosis nodular, con media de supervivencia de 42 meses.

Como conclusión se hace mención que, en el Instituto Nacional de Pediatría, hasta en el 2022, el tratamiento del Linfoma de Hodgkin es multimodal, incluyendo quimioterapia y radioterapia, y cuya supervivencia es similar a la demostrada en la literatura, y a pesar de los pacientes que presentaron recaída de la enfermedad, se demostró una adecuada respuesta y una supervivencia hasta al momento.

Nos enfrentaremos en un futuro con los efectos secundarios que presentaron los pacientes, hasta en un 23.6%, siendo el principal padecimiento endocrinológico derivados del uso de radioterapia como talla baja y disfunción tiroidea.

Es importante llevar a cabo mayor difusión sobre el diagnóstico oportuno de los pacientes con Linfoma de Hodgkin así mejorar el pronóstico para nuestros pacientes a los médicos de primer contacto ya que se encontró que la mayoría de los pacientes de este estudio al diagnóstico se encontraban en fases avanzadas de la enfermedad.








RECOMENDACIONES

Dar el seguimiento de los pacientes con Linfoma Hodgkin incluidos en el presente estudio para ampliar el tiempo de análisis de la supervivencia de los mismos una vez que cumplan la mayoría de edad.

Fomentar el conocimiento con el personal de salud de primer y segundo nivel de atención para el diagnóstico oportuno en pacientes con Linfoma de Hodgkin y del cáncer pediátrico, Para poder disminuir la morbimortalidad, mejorar la calidad de vida de los pacientes y dar un tratamiento pertinente.

Realizar un estudio a nivel nacional y trabajar con otras instituciones de salud para crear una base de datos nacional y conocer la supervivencia en el país.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	FEBRERO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE
ID PROBLEMA										
PLANTEAMIENTO, OBJETIVOS, Y PROBLEMA										
ID VARIABLES										
ENTREGA PROTOCOLO										
ANALISIS DE INFORMACION										
CONCLUSIONES										
ENTREGA FINAL										

BIBLIOGRAFÍA

1. Lara-Torres C, Ortiz-Hidalgo C. El diagnóstico histopatológico e inmunohistoquímico del linfoma de Hodgkin y su diagnóstico diferencial. *Patol Rev Latinoam* 2009;47(1):35-45
2. Adams, Hugo J.A., Rutger A.J. Nievelstein, y Thomas C. Kwee, Opportunities and Limitations of Bone Marrow Biopsy and Bone Marrow FDG-PET in Lymphoma, *Blood Reviews* 29, n.º 6, 2015
3. Ansell, Stephen M. «Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment». *Mayo Clinic Proceedings* 90, n.º 11, 2015, 1574-83.
4. Karhan AN, Varan A, Akyüz C, Aydin B, et al, Outcome of 102 patients under 5 years of age with Hodgkin lymphoma. *Arch Argent Pediatr* 2019; 117(5):e459-e465.
5. Bienz, Marc, Salima Ramdani, y Hans Knecht, Molecular Pathogenesis of Hodgkin Lymphoma: Past, Present, Future, *International Journal of Molecular Sciences* 21, 2020, 21, 6623
6. Ferrís Tortajada, J, Factores de riesgo para los linfomas de Hodgkin». *Anales de Pediatría, Anales Españoles de Pediatría*.vol. 55, n.º3, 2001.
7. Flerlage, Jamie E., Susan M. Hiniker, Saro Armenian, Ellen C. Benya, Adam J. Bobbey, Vivian Chang, Stacy Cooper, et al, Pediatric Hodgkin Lymphoma, *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* June 2021, 19 (6).
8. Farruggia P, Puccio G, Locatelli F, Vetro M, et al. Classical, pediatric Hodgkin lymphoma in very young patients: the Italian experience. *Leuk Lymphoma*. 2019; 60(3):699-702.
9. Linet, Martha S., Linda M. Brown, Sam M. Mbulaiteye, David Check, Evgenia Ostroumova, Annelie Landgren, y Susan S. Devesa, International Long-Term Trends and Recent Patterns in the Incidence of Leukemias and Lymphomas among Children and Adolescents Ages 0-19 Years: International Childhood Leukemia and Lymphoma Incidence». *International Journal of Cancer*. 2016, 138 (8).
10. Liu, Ting, Lingyun Zhang, Donghyun Joo, y Shao-Cong Sun, NF-KB Signaling in Inflammation, *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2, 2017, (1) 17023.
11. Lo, Andrea C., Karin Dieckmann, Tanja Pelz, Eve Gallop-Evans, Rita Engenhardt-Cabillic, Dirk Vordermark, Kara M. Kelly, et al, Pediatric Classical Hodgkin Lymphoma, *Pediatric Blood & Cancer*, 2021, 68 (Suppl 2): 28562
12. Mauz-Körholz, Christine, Monika L. Metzger et al, Pediatric Hodgkin Lymphoma, *Journal of Clinical Oncology*, 2015, 33 (27): 2975-2985.
13. Nagpal, Poonam, Mohamed R. Akl, Nehad M. Ayoub, Tatsunari Tomiyama, Tasheka Cousins, Betty Tai, Nicole Carroll, et al, Pediatric Hodgkin Lymphoma- Biomarkers, Drugs, and Clinical Trials for Translational Science and Medicine, *Oncotarget* 7, n.º 41 October 2016: 67551-73.

14. Pérez-Zúñiga JM, Aguilar-Andrade C, Álvarez-Vera JL, Augusto-Pacheco M y col. Generalidades sobre linfomas, *Hematol Méx.* 2018, 19(4):174-188.
15. Pileri SA, Ascani S, Leoncini L, Sabattini E, Zinzani PL, Piccaluga PP, Pileri A Jr, Giunti M, Falini B, Bolis GB, Stein H. Hodgkin's lymphoma: the pathologist's viewpoint. *J Clin Pathol.* 2002 Mar;55(3):162-76.
16. Piris, Miguel A., L. Jeffrey Medeiros, y Kung-Chao Chang, Hodgkin Lymphoma: A Review of Pathological Features and Recent Advances in Pathogenesis, 2020 *Pathology* 52,: 154-65.
17. Xiao-Xue W, Xinyue H, Lijun Z. Whole body FDG-PET/CT for the assessment of bone marrow infiltration in patients with newly diagnosed lymphoma. *Med Clin (Barc).* 2020 Jan 24;154(2):61-65.
18. Flerlage, Jamie E., Susan M. Hiniker, Saro Armenian, Ellen C. Benya, Adam J. Bobbey, Vivian Chang, Stacy Cooper, et al., Pediatric Hodgkin Lymphoma, Version 3.202, *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 2021, 19 (6)
19. Harker-Murray, Paul D., Richard A. Drachtman, David C. Hodgson, Allen Russell Chauvenet, Kara M. Kelly, y Peter David Cole, Stratification of Treatment Intensity in Relapsed Pediatric Hodgkin Lymphoma: Stratification of Relapsed Hodgkin Lymphoma, *Pediatric Blood & Cancer* April 2014, 61, n.º 4,: 579-86.
20. Olaya-Vargas A. Linfoma de Hodgkin. En: Rivera-Luna R, editor. *El niño con cáncer; los padecimientos más comunes para el médico no especialista.* México: Editores de Textos Mexicanos; 2007. p. 61 -74
21. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, Lister TA. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014 Sep 20;32(27):3059-68.
22. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Müller SP, Schwartz LH, Zucca E, Fisher RI, Trotman J, Hoekstra OS, Hicks RJ, O'Doherty MJ, Hustinx R, Biggi A, Cheson BD. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol.* 2014 Sep 20;32(27):3048-58.
23. Pizzo, Ph, Poplack D. "Pediatric Oncology Principles and Practice" J.B. Lippincott Company; Philadelphia, 2004: p. 637-660.
24. Hall MD, Terezakis SA, Lucas JT, Gallop-Evans E, Dieckmann K, Constine LS, Hodgson D, Flerlage JE, Metzger ML, Hoppe BS. Radiation Therapy Across Pediatric Hodgkin Lymphoma Research Group Protocols: A Report From the Staging, Evaluation, and Response Criteria Harmonization (SEARCH) for Childhood, Adolescent, and Young Adult Hodgkin Lymphoma (CAYAHL) Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2022 Feb 1;112(2):317-334.

25. Harker-Murray PD, Drachtman RA, Hodgson DC, Chauvenet AR, Kelly KM, Cole PD. Stratification of treatment intensity in relapsed pediatric Hodgkin lymphoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Apr;61(4):579-86
26. Lucia Nogova´, Thorsten Reineke, Corinne Brilliant, Lymphocyte-Predominant and Classical Hodgkin's Lymphoma: A Comprehensive Analysis From the German Hodgkin Study Group, *J Clin Oncol* 2008, 26:434-439.
27. Olaya-Vargas A, Velasco-Hidalgo L, Rivera-Luna R, et al. Evaluación del tratamiento con VAMP más radioterapia a campos involucrados, en pacientes pediátricos mexicanos con estadio temprano de linfoma de Hodgkin. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2009;66(1):60-67.
28. Mauz-Körholz C, Metzger ML, Kelly KM, Schwartz CL, Castellanos ME, Dieckmann K, Kluge R, Körholz D. Pediatric Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2015 Sep 20;33(27):2975-85.
29. Pizzi M, Tazzoli S, Carraro E, Chaviano F, Massano D, Lovisa F, Mussolin L, Todesco A, Biffi A, d'Amore ES, Pillon M, Rugge M. Histology of pediatric classic Hodgkin lymphoma: From diagnosis to prognostic stratification. *Pediatr Blood Cancer*. 2020 May;67(5):e28230.
30. Theodoros P. Vassilakopoulos, Optimizing outcomes in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: a review of current and forthcoming therapeutic strategies, *Ther Adv Hematol*, 2020, Vol. 11: 1–31.
31. Wang HW, Balakrishna JP, Pittaluga S, Jaffe ES. Diagnosis of Hodgkin lymphoma in the modern era. *Br J Haematol*. 2019 Jan;184(1):45-59.
32. Klimm B, Franklin J, Stein H, Eichenauer DA, Haverkamp H, Diehl V, Fuchs M, Borchmann P, Engert A. Lymphocyte-depleted classical Hodgkin's lymphoma: a comprehensive analysis from the German Hodgkin study group. *J Clin Oncol*. 2011 Oct 10;29(29):3914-20.
33. Aldinucci D, Borghese C, Casagrande N. Formation of the Immunosuppressive Microenvironment of Classic Hodgkin Lymphoma and Therapeutic Approaches to Counter It. *Int J Mol Sci*. 2019 May 15;20(10):2416.
34. Shannon-Lowe C, Rickinson AB, Bell AI. Epstein-Barr virus-associated lymphomas. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2017 Oct 19;372(1732)
35. Wang HW, Balakrishna JP, Pittaluga S, Jaffe ES. Diagnosis of Hodgkin lymphoma in the modern era. *Br J Haematol*. 2019 Jan;184(1):45-59
36. Icela Palma, Detection of Epstein-Barr Virus and Genotyping Based on EBNA2 Protein in Mexican Patients With Hodgkin Lymphoma: A Comparative Study in Children and Adults, *linical Lymphoma, Myeloma & Leukemia* June 2013.

37. Capra M, Hewitt M, Radford M, Hayward J, et al. Longterm outcome in children with Hodgkin's lymphoma: the United Kingdom Children's Cancer Study Group HD82 trial. *Eur J Cancer*. 2007; 43(7):1171-9.